

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**DİYALİZ HASTALARINDA  
N-ASETİLSİSTEİN'İN ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**Yard. Doç.Dr Garip ŞAHİN**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Nefroloji Bilim Dalı**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2006**



**T.C**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**DİYALİZ HASTALARINDA**  
**N-ASETİLSİSTEİN'İN ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE**  
**ETKİSİ**

**Yard. Doç.Dr Garip ŞAHİN**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Nefroloji Bilim Dalı**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**

**Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN**

**ESKİŞEHİR**




**2006**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Yard. Doç. Dr. Garip ŞAHİN'e ait "Diyaliz hastalarında N-asetilsisteinin endotel disfonksiyonu üzerine etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Nefroloji Bilim Dalı'nda Tıpta Yandal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 06. 11. 2006

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zafer GÜLBAŞ Hematoloji Bilim Dalı	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN Nefroloji Bilim Dalı	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Mehmet SOYDAN Nefroloji Bilim Dalı	

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun  
...../...../.....tarih ve ...../.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Erol GÖKTÜRK  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/ Nefroloji Bilim Dalı'nda yandal uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, bilimsel yolda ilerlememde ışık tutan tüm hocalarıma, tez çalışmamda bana rehberlik eden ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN'a teşekkür ederim. Yandal uzmanlık süresince bana destek veren ve her aşamada kendilerini arkamda hissettiğim sevgili eşim ve çocuklarıma sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

**Şahin, G. Diyaliz hastalarında N-asetilsistein'in endotel disfonksiyonu üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Tıpta Yandal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2006.** Kronik Böbrek yetmezliği K/DOQI evre 5 hastalarında, endotel disfonksiyon ve oksidatif strese bağlı olarak kardiyovasküler etkilenme sonucunda kardiyovasküler hastalık insidensinde artış vardır. N-asetilsistein, özellikle endotel disfonksiyon, oksidatif stres ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar üzerinde önemli etkilere sahiptir. Biz hemodiyalize giren (serum kreatinin klirensi <15 ml/dakika, yaşları 40 +/-12 olan 16 erkek, 14 kadın) 30 üremik hasta ve 13 sağlıklı kontrol (yaşları 35 +/- 9 olan 5 erkek ve 8 kadın) gruplarında çalıştık. NAC 2X600mg kullanımından önce ve 5 hafta sonra ön kolda iskeminin 5 dakika sonrasında oluşan ve sublingual gliserintrinitrat 0.4 mg cevabını endotele bağlı vazodilatasyonla olan reaktif hiperemi (orta dilatasyon akımı FMD) brakial arterden ölçüldü. Ölçümler yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ve Doppler ultrasonografi ile yapıldı. Delta FMD(mm)=(FMD damar çapı-bazal damar çapı) ve Delta GTN (mm)=(GTN damar çapı-bazal çapı). %FMD=(Delta FMD/bazal damar çapı)\*100 ve %GTN= (Delta GTN/bazal damar çapı)\*100. DeltaFMD hemodiyaliz hastalarında kontrol hastalarına göre daha düşüktü (0,28+/-0,17'ye 0,41+/-0,11, p<0.05). % FMD hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre düşüktü (7,5+/-5,05'e 11,33+/-2,95, p<0.05). Delta GTN cevabı her iki grupta benzer bulundu (0,74+/-0,27'ye 0,83+/-0,15, p>0.05). %GTN cevabı iki grupta benzer bulundu (19,5+/-8,81'e 23,63+/-6,38, p>0.05). NAC verilmesinden sonra delta FMD hemodiyaliz hastalarında anlamlı olarak gelişti (0,41+/-0,11 p<0.001, bazali 0,28+/-0,17). %FMD hemodiyaliz hastalarında anlamlı olarak gelişme gösterdi (10,59+/-3,22 p<0.01'e bazal 7,9+/-5,05). Delta GTN cevabı etkilenmedi (0,74+/-0,27'e 0,75+/-0,22, p>0.05). %GTN cevabı etkilenmedi (19,5+/-8,81'e 19,65+/-7,08 p>0.05). Sonuçta hemodiyaliz hastalarında endotele bağlı vazodilatasyonda azalma ile karakterize endotel disfonksiyon vardır. NAC ile antioksidan tedavi endotel disfonksiyonu düzeltir. Diyaliz hastalarında uzun süreli klinik çalışmalarla NAC'ın kardiyovasküler olaylarda etkisi gösterilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Endotel disfonksiyonu, N-asetilsistein, oksidatif stres

### ABSTRACT

**Sahin, G. Effect of N-acetylcysteine on endothelial dysfunction in dialysis patients. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Nephrology, Eskisehir, 2006.** Chronic kidney disease (CKD) K/DOQI stage 5 patients have an increased incidence of cardiovascular disease (CVD), endothelial dysfunction and oxidative stress that can contribute to cardiovascular events (CVE). N-acetylcysteine( NAC) have beneficial effects of on the cardiovascular disease especialy, endothelial dysfunction, oxidative stress, and atherosclerosis. We studied 30 uremic patients (age 40 +/- 12 yrs, 16 males and 14 females) (serum creatinine clirens, <15 ml/minutes) on hemodialysis (HD) and 13 healthy controls (35 +/- 9 yrs, 5 males and 8 females). Before and 5 weeks after oral N-acetylcysteine 2x600 mg administration, we measured brachial artery endothelium-dependent vasodilation (flow mediated dilation (FMD)) to reactive hyperemia following 5 min of forearm ischemia and the response to sublingual glyceril trinitrate (GTN)(0,4 mgr). Measurements were made by high-resolution ultrasound and doppler ultrasound.  $\Delta(\Delta)FMD(mm)=(FMD \text{ vessel size})-(\text{baseline vessel size})$  and  $\Delta GTN(mm)=GTN \text{ vessel size})-(\text{baseline vessel size})$   $\%FMD= (\Delta FMD/ \text{baseline vessel size}) * 100$  and  $\%GTN=(\Delta GTN/ \text{baseline vessel size}) * 100$ .  $\Delta FMD$  was lower in HD patients than in controls (0,28 +/- 0,17 vs. 0,41 +/-0,11;  $p < 0,05$ ).  $\%FMD$  was lover in HD patients than in controls (7,5+/-5,05 vs 11,33+/-2,95;  $p < 0,05$ ). Response to  $\Delta GTN$  was similar in two groups (0,74 +/-0,27 vs 0,83+/-0,15;  $p > 0,05$ ). Response to  $\%GTN$  vas similar in two groups (19,5+/-8,81 vs 23,63+/-6,38;  $p > 0,05$ ). After NAC administration,  $\Delta FMD$  was significantly enhanced in HD (0,41 +/- 0,11  $p < 0,001$  vs. baseline(0,28+/-0,17)). $\%FMD$  vas significantly enhanced in HD(10,59+/-3,22  $p < 0,01$  vs baseline (7,5+/-5,05)). Response to  $\Delta GTN$  was unaffected (0,74 +/-0,27 vs 0,75 +/-0,22;  $p > 0,05$ ). Response to  $\%GTN$  was unaffected (19,5+/-8,81 vs 19,65+/-7,08; $p > 0,05$ ) In conclusion, HD patients have endothelial dysfunction characterize with reduced endothelium-dependent vazodilation. Antioxidant therapy with NAC improves the endothelial dysfunction . The of NAC in CVE of dialysis patients should be showed with long term clinical studies.

**Key Words:** Endothelial Dysfunction, N-acetylcystein, Oxidative Stress

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii-ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	x1
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KARDİYOvASKÜLER SORUNLAR	5
3.GEREÇ VE YÖNTEM VEYABİREYLER VE YÖNTEM	31
4.BULGULAR	35
4.1.DİYALİZ VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	35
4.2 ENDOTEL FONKSİYONU ÖLÇÜM PARAMETRELERİ	45
5.TARTIŞMA	53
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	64



## SİMGELER VE KISALTMALAR

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
HD	: Hemodiyaliz
PD	: Periton diyalizi
CRP	: C –reaktif protein
NAC	: N-asetilsistein
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
USRDS	: United States Renal Data system
CrCl	: Kreatinin klirensi
NKF	: National Kidney Fondation
K/DOQI	: Kidney Disease Outcome Quality İnitiatif
SVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
DM	: Diyabetes Mellitus
ADEI	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
UF	: Ultrafiltrasyon
HDL	: High dansiteli lipoprotein
LDL	: Low dansiteli lipoprotein
KAH	: Koroner arter hastalığı
EBCT	: Electron-beam computed tomografi
ADMA	: Asimetrik dimetil arginin
AGE	: Advanced glycosylation end products
Ca-P	: Kalsiyum-Fosfor
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
MİKS	: Malnutrisyon inflamasyon kompleks sendromu
MİA	: Malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz
RNS	: Reaktif nitrojen ürünleri
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri

SOD	:Süperoksit dismutaz
GSH	:İndirgenmiş glutatyon
RCO	:Reaktif karbonil bileşikleri
ALE	: Advanced lipoxidation end products
AOPP	:İleri oksidasyon protein ürünleri
ED	:Endotel disfonksiyonu
NÖ	: N-asetilsistein tedavisi Öncesi
NS	: N-asetilsistein tedavisi Sonrası
AD	:Anlamlı Değil
K/E	:Kadın/erkek
BÇ	:Bazal çap
EBDÇ	:Endotel bağımlı dilatasyon çapı
GTNÇ	:Gliserintrinitrat çapı
BA	:Bazal akım
EBDİA	:Endotel bağımlı dilatasyon ilk akım
EBDA	:Endotel bağımlı dilatasyon akım
GTNA	:Gliserintrinitrat çapı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
ÜAO	:Üre Azalma Oranı
NPKH	:Normalize edilmiş protein katabolizma hızı
SAPD	:Sürekli Ambulatuvar Periton Diyalizi

## ŞEKİLLER

	<b>Sayfa</b>
4.1 Grup 1 NÖ ve grup 2'nin yaş, boy, kilo, VKI açısından karşılaştırılması	36
4.2 Grup 1 NÖ ve grup 2'nin Hg, kreatinin, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin açısından karşılaştırılması	36
4.3 Grup 1 NÖ ve Grup 2'nin lipit parametrelerinin karşılaştırılması	37
4.4 Grup 1 NÖ-Grup 2'nin fibrinojen, vitamin B12 değerlerinin karşılaştırılması	38
4.5 Grup 1 NÖ-Grup 2'nin CRP düzeyinin karşılaştırılması	38
4.6 Grup 1 NÖ- Grup 2'nin sedimantasyon değerinin karşılaştırılması	39
4.7 Grup 1 NÖ-NS Hg, kreatinin, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin değerlerinin karşılaştırılması	42
4.8 Grup 1 NÖ-NS lipit parametrelerinin karşılaştırılması	42
4.9 Grup 1 NÖ-NS Fibrinojen ve vitamin B12 değerlerinin karşılaştırılması	43
4.10 Grup 1 NÖ-NS sedimantasyon değerinin karşılaştırılması	43
4.11 Grup 1 NÖ-NS CRP değerinin karşılaştırılması	44
4.12 Grup 1 NÖ-Grup 2'nin sistolik ve diyastolik kan basınçlarının karşılaştırılması	46
4.13 Grup 1 NÖ- ile Grup 2'nin BÇ, EBDC, GTNÇ parametrelerinin karşılaştırılması	46
4.14 Grup 1 NÖ ile Grup 2'nin EBD delta, GTN delta değerlerinin karşılaştırılması	47
4.15 Grup 1 NÖ ile Grup 2'nin EBD % ve GTN % değerlerinin karşılaştırılması	47
4.16 Grup 1 NÖ ile Grup 2'nin BA, EBDİA, EBDA, GTNA değerlerinin karşılaştırılması	48
4.17 Grup 1 NÖ-NS'da BÇ, EBDC, GTNÇ değerlerinin karşılaştırılması	50
4.18 Grup 1 NÖ- NS'da EBD delta, GTN delta değerlerinin karşılaştırılması	50
4.19 Grup 1 NÖ-NS'da EBD % ve GTN % değerlerinin karşılaştırılması	51
4.20 Grup 1 NÖ-NS'da BA, EBDİA, EBDA, GTNA değerlerinin karşılaştırılması	52

**TABLÖLAR**

	<b>Sayfa</b>
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı sınıflaması	5
2.2 Kronik Böbrek Hastalığında klasik ve üremiye bağlı kardiyovasküler risk faktörleri	7
2.3 Diyaliz hastalarında hipertansiyon patogeneğinde etkili faktörler	11
2.4 Kronik Böbrek Hastalığında Anemiye bağlı kardiyovasküler risk faktörleri	15
2.5 Oksidatif hasara neden olan reaktif ürünler	22
2.6 Üremide oksidatif stresin in-vivo belirleyicileri	23
4.1 Grup 1 ve grup 2 olguların demografik özellikleri	35
4.2 Grup 1 ve grup 2 olguların laboratuvar özellikleri	40
4.3 Grup 1'in NAC öncesi ve sonrası laboratuvar özellikleri	41
4.4 Grup 1 NAC tedavi öncesi ve NAC tedavi sonrası diyaliz parametrelerinin karşılaştırılması	44
4.5 Grup 1 NAC tedavi öncesi ve grup 2'nin endotel fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması	45
4.6 Grup 1 NAC öncesi ve grup 2'nin endotel fonksiyon parametrelerinden akımların karşılaştırılması	48
4.7 Grup 1 NAC öncesi ve NAC sonrası CRP ve Sedimantasyon değerlerinin karşılaştırılması	49
4.8 Grup 1 NAC öncesi ve NAC sonrası endotel fonksiyonu parametrelerinin karşılaştırılması	49
4.9 Grup 1 NAC öncesi ve Nac sonrası endotel fonksiyonu parametrelerinden akımların karşılaştırılması	51

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) evre 5’de en önemli mortalite ve morbidite nedeni, hızlanmış ateroskleroz sonucu gelişen kardiyovasküler hastalıklardır (1-11). Üremik hastaların % 50’sinde ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak gelişir (3,5-8). KBH’ında evre 3 düzeyinden itibaren daha semptomatik olarak başlayarak kardiyovasküler hastalık (KVH) riski artmaktadır (12-17). Diyaliz hastalarında en sık karşılaşılan KVH, %75 oranında sol ventrikül hipertrofisi, %40 oranında da iskemik kalp hastalığıdır (18). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında 45 yaş ve üzerindeki diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite 100 kattan fazla artmıştır (5,8,9). Üremik hastalarda kardiyovasküler mortalitedeki bu artışı sadece geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle ( yaş, hipertansiyon, diyabet mellitus, hiperlipidemi ve sigara gibi) açıklamak mümkün değildir (9,19,20). Aterosklerozun üremik sendromlu hastalarda hızlı gelişmesinin nedeni oksidatif stres, kronik inflamasyon, malnutrisyon, kalsiyum-fosfat dengesinde bozulmalar, iyi tedavi edilmemiş anemi ve genetik faktörler gibi farklı risk faktörlerinin (geleneksel olmayan risk faktörleri) sinerjik etkisi sonucunda endotel disfonksiyonunun gelişmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (9,19-21).

İnflamasyon Son Dönem Böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda sık olarak rastlanmaktadır ve evre 1-4, evre 5 hemodiyaliz (HD) ve peritoneal diyaliz (PD) hastalarının % 30-50’sinde aktif inflamatuvar cevabın serolojik kanıtları saptanabilmektedir (9,22). Plazma C-reaktif protein (CRP) düzeyindeki artış, sitokinler aracılığıyla (özellikle interlökin-6) gelişen akut faz cevabının bir göstergesidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, diyaliz hastalarında CRP’nin klinik anlamı iyi dökümanite edilmiş ve yüksek CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitede önemli rol oynadığı gösterilmiştir (23,24). Bir araştırma grubu, plazma CRP düzeyleri ile plazma alfa tokoferol düzeyleri arasında negatif ilişki olduğunu göstermişler ve inflamasyonun antioksidan özellikteki maddeleri azalttığını ileri sürmüşlerdir (25).

Malnutrisyon evre 5 KBH’da önemli bir sorundur. Hastaların % 40-70’inde görülmektedir (26). Diyalize başlanıldığı veya diyaliz tedavisinin devam ettiği herhangi bir dönemde hipoalbuminemi saptanan malnutrisyonlu hastalarda mortalite oranı artmıştır. Bu durum hem HD, hem de PD tedavisi gören hastalar için geçerlidir

(27). Düşük albumin seviyesi olan malnutrisyonlu hastalarda, mevcut tiol gruplarının azalması sonucu plazmadaki antioksidan kapasite azalmıştır. Nefrotik sendromlu hastalarda antioksidan kapasite ile serum albumin konsantrasyonu arasında direk ilişki olduğu gösterilmiştir (28).

Çalışmalarda kronik inflamasyonun, geleneksel risk faktörlerinden olmamasına rağmen SDBY hastalarında sık olarak gözlenmeye başlanması ve beraberinde kötü nutrisyonel parametrelerin ve hızlanmış aterosklerozun da görülmesi, Malnutrisyon, İnflamasyon, Ateroskleroz (MIA) sendromu olarak adlandırılan yeni bir sendromun ileri sürülmesine neden olmuştur (29,30). Bu sendromu oluşturan parametreler, birbirlerinin etkisini artırarak bir kısır döngüye neden olabilirler (31). Bu kısır döngünün baskılanması, diyaliz hastalarında yaşam süresini olumlu yönde etkileyebilir (32). Evre 5 KBH'ında MIA sendromunun farklı bireylerde farklı şekillerde görülmesi, bu sendromun gelişmesinde genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (33).

Diyalitik tedaviler bir taraftan oksidize substratların konsantrasyonunu azaltarak redox dengesini düzeltmeye katkıda bulunurlarken, diğer taraftan uzun süreli kullanılan diyaliz giriş kateterleri ve biyoyumsuz membranlar kullanımı sonucu oksidatif stresi artırır. Üremi ile artan oksidatif stres ve kardiyovasküler hasar arasındaki ilişkiler ortaya çıkınca, bu hasta grubunu vasküler hastalıklardan ve bunun sonuçlarından kurtarmak için yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir (9). Doğal olarak ilk kullanılması düşünülen ilaçlar, antioksidan özelliğe sahip olan ajanlar olmuştur. Bunlardan başlıcaları, vitamin C, E ve N-asetilsistein (NAC)'dir (34-36).

Bizim yapacağımız bu çalışmada amacımız, güçlü bir antioksidan ajan olan NAC'in (35,36), hastalarda inflamasyon ve oksidan stres nedeni ile oluşan endotel disfonksiyonu üzerine olan etkisinin gözlenmesidir.

## GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek hastalığı (KBH) toplumda önemli bir sağlık problemidir. Son Dönem Böbrek hastalığı (SDBH) gelişen hastalarda böbrek fonksiyonunun yaşamı devam ettirmede yetersizliğe neden olması ve normal böbrek fonksiyonunu sağlamak için hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakline ihtiyaç duyulması açısından önemlidir. Böbrek hasarı ve sonuçta SDBH oluşumunda bir çok neden vardır, bu sendrom hipertansiyon, anemi, üremik kemik hastalığı, beslenme bozukluğu, nöropati yaşam kalitesinde bozulma ve yaşam süresinin kısalması ile karakterizedir. ABD'deki SDBH'ı için yapılan epidemiyolojik çalışma ve gözlemler *United States Renal Data System* (USRDS) ile araştırılmakta olup bu sistem SDBH tedavisi alan hasta sayısında artış olduğunu ortaya koymaktadır (1).

USRDS'nin epidemik verileri son 2 dekatta Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de SDBH insidensinin endüstriyalize ve gelişmiş ülkelere benzer şekilde arttığını göstermiştir (37-41). Epidemik veriler yaş, ırk ve cinse göre düzenlenmiş insidens hızını ABD popülasyonunda tüm SDBH sebeplerinin 1991'de 219/1.000.000 iken, 2000 yılında 334/1.000.000 olduğunu ve bu süre içinde %51'lik bir artış olduğunu göstermiştir (1). Aynı dönemde SDBH insidensi 20 yaş altında %1, 20-44 yaşta %27, 45-64 yaşta %47 ve 65-74 yaşta %48 oranında artmıştır (1). 2000 yılında yeni tanı konulan SDBH'larının ortalama yaşı 65 ve %53.5'i erkek olduğu belirtilmiştir.(1) 2001 yılında yeni tanı alan SDBH'nın %70'de iki neden vardır. Bunlar %43.4 Diyabetes mellitus ve %25.5 hipertansiyondur (1).

*National Health & Nutrition Examination Survey* III (NHANES III) Study;ye göre ABD'de KBH 20 yaş üzerinde 8,3 milyon kişiyi etkilemiştir. Bu sayı aynı ülkede tüm toplumun %4,6'sını oluşturmaktadır. ABD popülasyonunda KBH prevalans analizinin yapıldığı NHANES III verilerine göre bu oran % 11 olarak bildirilmiştir (42,45). Bu değer ABD erişkin popülasyonunda 19,5 milyon kişiye karşılık gelmektedir. Buna göre 11.2 milyon kişide tahmini Glomeruler filtrasyon hızının korunduğu (>60ml/dakika) halde persistan albüminüri varken, geriye kalanlarda, albüminüri ya da albüminürisiz seyreden değişik derecelerde KBH vardır. *National Kidney Fondation/Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF/KDOQI) klavuzunda özetlenmiştir (42) (Tablo 2.1).

Son yıllarda yayınlanan klavuzlarda serum kreatinin düzeyindeki hafif artış, kreatinin klirens (CrCl) değerinde hafif azalma ve/veya albüminüri varlığına dayanarak KBH tanısı konulmasının anlamı ve önemi vurgulanmıştır. Böbrek fonksiyonunun düzeyini değerlendirmek için tek başına serum kreatinin konsantrasyonu kullanılmamalıdır, çünkü özellikle yaşlılarda böbrek yetersizliğinin olduğundan daha az tanı konmasına neden olabilir (43). CrCl ölçümü genellikle 24 saatlik idrar toplanması gereksinimi nedeniyle güçtür ve bunun yerine **Crockcroft-Gault** Formülü kullanılarak glomeruler filtrasyon hızı hesaplamaları yapılmıştır (44). K/DOQI klavuzlarında artık kronik böbrek yetmezliği yerine kronik böbrek hastalığı tanımlaması getirilmiştir (45).

### **Kreatinin Klirensi (ml/dak) :**

$((140-\text{yaş}) \times (\text{ağırlık kg})) / ((72) \times (\text{serum kreatinin mg/dl}))$ . Bayanlar için bulunan değer 0.85 ile çarpılır (44).

### **Aşağıdaki kriterlerden birini taşıyan hastalara kronik böbrek hastalığı tanısı konulur (45).**

- 1) 3 ay veya daha fazla devam eden böbrek hasarı bulgusunun olması.(Böbrek hasarı; böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerinin GFH'ında azalma olsun yada olmasın, klinikte patolojik anormallikler ve/veya idrarda, kanda, görüntüleme tetkiklerinde anormallikler olması)
- 2) Böbrek hasarı olsun yada olmasın 3 ay veya daha uzun süreli GFH'ının  $60 \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$  altında olması



**Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı sınıflaması(45).**

Evre	Tanımlama	GFH (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> )	N(1000)	%
1	Böbrek hasarı (+), Normal veya yüksek GFH	≥90	5900	3,3
2	Böbrek hasarı (+) Hafif düşük GFH	60-89	5300	3,0
3	Orta düşük GFH	30-59	7600	4,3
4	Ciddi düşük GFH	15-29	400	0,2
5	Böbrek yetmezliği/SDBH	<15	300	0,2
Total			19500	11,0

## 2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KARDİYO-VASKÜLER SORUNLAR

KBH (Evre 1-5, diyalize giren ve diyalize girmeyen) (8), KVH ve erken ölümler için majör risk faktörüdür (46). Üremik vasküler hastalık makro-mikrovasküler ve arteriyel kompliansta azalma ile birlikte (47).1970'li yıllardan beri KBH gelişip diyalize girenlerin KVH nedeni ile ölüm yaşlarının normal popülasyona göre daha genç olduğu bilinmektedir (48-50). ABD, Avrupa ve Japonya'da renal replasman tedavisi alan kronik böbrek hastalarının %50'den daha fazlasının ölümünde KVH ile ilgili bir sebep vardır. Bu yaş, cinsiyet ve ırka göre sınıflandırıldığında normal popülasyondan yaklaşık 10-30 kat daha fazla orandadır (3,5-8,51). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında 45 yaş ve üzerindeki diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite 100 kattan fazla artmıştır. 45 yaş altında ise bu oran 10 kata yakındır (5,8,9,51,52)

KVH prevalansı diyaliz hastalarında ve evre 1 - 4 KBH'ın çok yüksek bir orandır. Bu da KVH'ın SDBH'in başlangıcından önce de ortaya çıktığını gösteriyor (9-14).

İngiltere'de toplum kökenli bir çalışmada KBH'da KVH 'lar % 46 gibi bir oran ile en sık ölüm sebebini oluşturuyor (53). Bu da evre 1 – 4 KBH olanların SDBH'dan çok KVH'dan ölmeye daha yatkın olduklarını iyice açıklamaktadır.(8,54,55) .

Glomerüler filtrasyonda ki minimal değişiklik veya albüminüri KAH riskini artırır. KRY'li hasta KAH için yüksek risk faktörü grubundadır ve sekonder korunma stratejisine alınacak adaylardan olmalıdır. Bu neden ile erken tanı çok önemlidir(56-58).

Diyaliz hastalarının yalnız %16 sının EKG si normaldir (59).

KBH'da kardiyovasküler risk faktörleri başlıca 3 çeşit KVH'a predispozan olabilirler .

Bunların birincisi miyokardiyal yapıdaki değişikliklerdir yani en önemlisi sol ventrikül hipertrofisidir (SVH)(%75). SVH'i eksentrik SVH , konsantrik SVH ve SV remodelingini içerir. KBH'lı olgularda konsantrik SVH'nin risk faktörleri hipertansiyona sekonder *overload* basınç artışı, arterioskleroz veya aortik stenozdur. Eksantrik SVH'nin risk faktörleri ise sıvı retansiyonuna sekonder *overload* volümünün artışı , anemi veya *Arterio-Venöz* fistüldür (13,18,60-62) .

İkinci KVH ise atherosklerozdur, üçüncüsü de arterioskleroz veya aorta gibi büyük damarların hastalığıdır (%40) . Kan damarlarının remodelingi ve elastisite kaybı sertleşmiş ve esnekliğini kaybetmiş damarların oluşumuna öncülük eder . Bu son tanımlamara göre diyaliz hastalarında KVH bağımsız sayılan önemli risk faktörlerindedir (13,18,63,64).

KAH olan hastalarda gerçek koroner lezyon insidensi tam olarak belli değildir. ABD “renal data sistem” verilerine göre akut koroner sendrom insidensi %2.9/yıl olarak belirtilmektedir(65).

KBH'ı yüksek KVH prevalansı ve mortalite oranı dolayısı ile değişik klavuzlar artık KBH'lı hastaların KVH açısından yüksek risk grubuna alınmalarını ve koroner kalp hastalıklar ekivalanı olarak kabul edilerek gözlemlenmelerini öneriyor (66-68).

Kronik Böbrek Hastalığında (Evre 1-5) KVH risk faktörlerini 2 grupta toplamak mümkündür. Birincisi iyi bilinen yada klasik risk faktörleri, ikincisi yeni yada üremiye bağlı risk faktörleridir (12,56) (Tablo.2.2).

Klasik risk faktörleri *framingham* çalışmasında öncelikli olarak tanımlananlardır. Bunlar tüm toplumdaki KVH oluşumunu önlemek için kullanılan geniş çaplı faktörleri içerir. Yeni risk faktörleri *framingham* risk sınıflamasında bulunmamaktadır, ancak böbrek fonksiyonlarının azalması ile bu risk faktörlerinin prevalansı artmaktadır. Bunlar tüm toplumda risk oluşturabilecek olan inflamasyon ve hiperhomosisteinemi yada sadece KBH'lilere özgü olan anemi ve Ca-P dengesizliği gibi bileşenlerden oluşur(14) .

**Tablo. 2.2 Kronik Böbrek Hastalığında klasik (iyi bilinen) ve üremiye bağlı (yeni) Kardiyovasküler risk faktörleri.**

<i>Klasik</i>	<i>Üremiye bağlı</i>
*Yaş	*Anemi
*Erkek cins	*Albuminüri
*Hipertansiyon	*Hiperhomosisteinemi
*Yüksek LDL kolesterol	*Kalsiyum-Fosfor metabolizmasında anormallikler
*Düşük HDL kolesterol	*Kardiyak output artışı
*Diabetes mellitus	*Ekstrasellüler sıvı volum artışı ve elektrolit imbalansı
*Sigara	*Oksidatif stres
*Fiziksel inaktivite	*İnflamasyon
*Menapoz	*Malnutrisyon
*Ailede KVH hikayesi	*Nitrik Oksit-endotelin dengesinde değişiklikler
*Sol ventrikül hipertrofisi	*Trombojenik faktörler(Hiperfibrinijenemi, Faktör VII)
	*Uyku düzensizlikleri
	*Endotel disfonksiyonu

## ***Framingham Risk Faktörlerinin KBH'deki Öngörüs***

### **Potansiyeli :**

KBH'li hastalarda *Framingham* risk faktörlerinin ne kadar doğru KVH sonuçlarında predikte ettiği (önceden belirttiği) belli değildir. Her ne kadar değişik çalışmalar *framingham* risk skalasının KBH'li hastalarda KVH riskine yakalanmalarının yeterli olmadığını göstermiş olsa da bu çalışmaların çoğu onların doğal kesiti ile engelleniyor (69-71). Eğer *framingham* risk skalası gerçekten yeterince KBH'lığın da KVH risk profilini belirleyemiyor ise, o zaman bunun gizli açıklaması ne olabilir ?

Birincisi, diğer yeni risk faktörleri KVH gelişiminde büyük rol oynuyor olabilirler. İkincisi, klasik risk faktörleri KBH'da normal popülasyona göre kalitatif - kantitatif değişik ilişkilere sahip olabilir (72). Ör.: KBH'ı olanlar normal popülasyona göre hipertansiyona karşı daha uzun süre ve daha şiddetli korunmasız kalabiliyorlar. Üç, KBH'da KVH prevalans ve KVH oranı farklıdır .

### **2.1.1 DİYABETES MELLİTUS**

Diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastalarda, diyabetik nefropati ve sonrasında SDBH'nin gelişmesi, kan basıncının kontrol altına alınması, proteinüriyi azaltıcı tedavi (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ADEI)) ve plazma glukoz düzeyinin sıkı kontrolü ile geciktirilebiliyorsa da hastaların büyük bir bölümünde evre 5 KBH'ı gelişmektedir. Genelde hastalığın başlangıcından 10-15 yıl sonra SDBH'ı gelişmektedir (73). ABD'de renal replasman tedavisi gereken hastaların %43.4'ünden DM sorumludur(1,3,6). Bizim ülkemizde ise bu oran %22.9 olarak belirtilmektedir (74).

### ***KBH EVRE 5:***

Diyaliz hastalarında DM varlığı iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve tüm sebeplere bağlı mortalitenin bağımsız risk faktörüdür (70,75). Diabetik hastalar non-diabetiklere göre koroner müdahaleden sonra daha kötü bir uzun yaşam sürecine sahiptirler (76). KVH sonuçları ve glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi gösteren KBH'lı popülasyonda kontrolsüz çalışmalar mevcuttur. İyi olmayan glukoz kontrolü diyabetik retnopati ve periferik nöropatide progresyona, infeksiyon için risk artışına ve tehlikeli hiperkalemi gelişimini hızlandırır. Sıkı glisemi kontrollü bireyler de ise

uyuma ihtiyacı artmaktadır, çünkü hipogliseminin eşlik ettiği zıt etkiler daha şiddetlidir(77).

#### ***KBH EVRE 1-4***

DM, evre 1-4 KBH'da en sık görülen etiyolojik nedendir ve bu popülasyondaki KVH risk faktörlerindedir(78). Diyabetik KRY'li lerdeki yüksek proteinüri seviyesi KVH ve tüm sebeplerden olan mortalitenin artışına işaret eder. Sıkı glisemik kontrolün KVH'ları azalttığını gösteren kesin kanıt yoktur. UK'de prospektif diyabet çalışması bir kısmı çalışmaya giriş de erken KBH'ı olmuş olan 4000 tip II DM'li hastada iyi glisemik kontrolün dahi makrovasküler değil mikrovasküler sonuçları azalttığını göstermiştir (79).

#### **2.1.2 SİGARA**

##### ***KBH Evre 5***

Dialize bağımlı hastaların % 20'e yakını aktif sigara içicisidir ve > % 50'si eski veya halen içicidirler (69,70,80).Kesitsel çalışmalarda sigaranın KVH ve periferik damar hastalığına sebep olduğu bildirilmiştir (9,81). USRDS *Wave 2 Study*'nin son analizinde çalışma başlangıcındaki aktif içiciliğin yeni konjestif kalp yetmezliği, yeni periferik damar hastalığı ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (82).

##### ***KBH Evre 1- 4***

Evre 1-4 KBH'lilerin %25 'e yakını eski veya halen içicidirler (71,78). Sigara KBH'de hem KVH, hemde böbrek hastalığı progresyonunu etkilemektedir (83,84). Sigara ayrıca aterosklerotik renal arter hastalığı gelişimini etkileyebilir. Tüm KBH evrelerinde olan hastalarda sigarayı bırakmak aktif olarak izlenmelidir (77,81,82).

#### **2.1.3 HİPERTANSİYON**

##### ***KBH Evre 5 ;***

Hipertansiyon diyalize giren popülasyonda yüksek prevalansa sahiptir ve bu hasta grubunda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin artışına katkıda bulunmaktadır (1,85,86). Diyaliz hastalarının tahmini %50- 90'ında 140/90 mmHg'den yüksek kan basıncı değerleri vardır (69,86). Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon çoğunlukla sistolik olup sertleşmiş, esnek olmayan damarların oluşmasından kaynaklanır (85,87). Yapılan çalışmalarda yüksek kan basıncının diyalize bağımlı hastalarda mortalite için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (88).

Diğer bazı çalışmalar ise düşük kan basıncının da mortalite için bir risk faktörü olduğunu gösteriyor (89). Düşük kan basıncı yapısal kalp hastaları veya şiddetli otonomik nöropati gibi komorbid durumların işaretçisi olduğundan mortalite risk faktörü olarak kabul edilmesinin muhtemel açıklamasıdır. Komorbid durumların oluşturması, mortalite oluşmasında düşük kan basıncının kendisinden daha etkilidir. Takip süresinin ayrıca kan basıncı ile ilişkili risklerin sınırlandırılmasında çok önemli olduğunu göstermişlerdir (90) .

Diyaliz popülasyonunda hedef optimal kan basıncı 135/85 mmHg'nın altında olması önerilmektedir (91). Kan basıncının KVH sonuçları ve mortalite üzerindeki etkisini ölçen kontrollü çalışma yoktur. KVH'da NKF genel popülasyona benzer bir hedef belirlemiş (140/90 mmHg) ancak diyaliz öncesi 120/80 mmHg altında olmayacak bir kan basıncı düzeyi olmasını önermektedir(66,91). NKF-K/DOQI ayrıca tedavinin ana desteğinin ortalama diyet ve ultrafiltrasyon ile sağlanan volüm kontrolü olması gerektiğini bildiriyor. Ultrafiltrasyon (UF) ile agresif volüm çıkarımına, hücre dışı sıvının kontrolüne ve yaşam biçimi değişikliklerine rağmen hipertansif olan hastalarda antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Diyaliz hastalarında belirli bir antihipertansif ajan tercihi ile desteklenmiş büyük çalışmalar bulunmaktadır. Diüretikler dışında bütün antihipertansifler kullanılabilir. Ancak K/DOQI klavuzları renin anjiyotensin sistemi antagonistlerini ilk tercih olarak önermektedir. ADEI'nin antihipertansif etkiden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofinin gerilemesine neden olduğu ve hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (66,91). ADEI kullanımı aynı zamanda diyalize başlayan hastalarda rezidüel renal fonksiyon kaybını azaltmaktadır (92). SDBH olanlarda hipertansiyon gelişiminde birden fazla faktör vardır (Tablo 2.3) (93-95)

**Tablo 2.3 Diyaliz hastalarında hipertansiyon patogenezinde etkili faktörler.**

---

1.	Sodyum ve plazma volumünde artma
2.	Vazokonstriktör aktivitede artma:
	*Renin-anjiotensin –aldosteron sistemi
	*Sempatik sinir sistemi
	*Endotelin
	*Endotelin benzeri substratlar
3.	Vazodilatatör aktivitede azalma
	*Nitrik oksit
	*Kininler
	*Atrial natriüretik peptid
4.	Eritropoetin kullanımı
5.	Divalan iyonve parathormon
6.	Arterlerde yapısal değişiklikler
7.	Önceden hipertansiyon varlığı
8.	Renovasküler hastalıklar
9.	Diğerleri: Anemi, arterio-venöz fistül, vazopresin, serotonin, kalsitonin gen bağlayıcı peptid

---

*KBH Evre 1- 4 :*

Evre 1 -4 deki hipertansiyon prevalansı %70-80 civarındadır ve GFH'nın azalması ile yükselir (96). Yükselmiş sistolik kan basıncı, diyabetik ve diyabetik olmayanlarda KVH için bağımsız risk faktörüdür (97). Özellikle proteinüri oluştuğunda ADEI ve anjiotensin reseptör blokerleri'nin KBH'nin progresyonunu yavaşlattığı artık iyice yerleşmiştir (98,99). HOPE çalışmasında bir ADEI ramipril'in KBH'li hastalar subgrubunda ek kardiyak risk faktörü olarak diyabet veya varolan bir vasküler hastalıklı'larda KVH sonuçlarının azalttığını göstermiştir (100).

K/DOQI klinik hipertansiyon çalışma klavuzları ve diğer bilgilere dayanarak KBH'da antihipertansiflerin kullanımında 130 / 80 mmHg nin altında hedef kan basıncına ulaşmak için ADE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri tercih

edilmelidir (91) . *JNC'nin* yedinci bildirisine göre yüksek kan basıncı tedavi klavuzları evre 1- 4 KBH'liler için benzerdir (67).

#### **2.1.4 DİSLİPİDEMI**

##### *KBH Evre 1- 5*

Diyaliz popülasyonunda dislipidemi prevalansı yüksektir. KBH hastalarında trigliserid seviyelerinde yükselme, *high density lipoprotein* (HDL) kolesterolünde azalma, değişik düzeylerde total kolesterol ve *low density lipoprotein* (LDL) kolesterol düzeyleri ile tanımlanan nadir görülen lipid profil anormallikleri görülmektedir. Aynı zamanda apolipoprotein seviyelerinde de anormallikler görülmektedir. Hemodiyaliz hastalarının %50 'sin den fazlası ve periton diyalizi hastalarının yaklaşık % 70'in de LDL kolesterol 100 mg / dl'nin üzerinde ve HDL dışı kolesterol düzeyleride 130 mg/dl'nin üzerindedir (101). Lipid profili karakteristikleri bu iki grupta farklıdır. Periton diyalizi hastalarında aterosklerotik lipid profiline yatkınlık hemodiyaliz hastalarından daha fazladır. Bu duruma neden olan lipid profili artmış LDL kolesterol, apolipoprotein B, oksidize LDL kolesterol, trigliserid, lipaprotein(a) ve azalmış HDL ile kendini gösterir (102). Periton diyalizi hastalarını, hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırdığımızda mevcut yüksek aterojenite ve yüksek lipid profilinin nedeni periton diyalizi sıvısındaki yüksek konsantrasyondaki glikoz ve periton membranından glikoz Emilimi olabilir (101,102). Trigliserid yüksekliğinin nedeni lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz aktivitesinin azalması sonucu klirens azalması ve insülin direncindeki artış olduğu düşünülmektedir (103).

Total kolesterol seviyesi ve KVH sonuçları arasındaki ilişki tutarlı değildir. Bazı çalışmalar total kolesterol ve KVH arasında bir ilişki olmadığını gösterirken, diğer bazı çalışmalar total ve LDL kolestrolün yükseldiğinin KVH sonuçları ile sinerjistik etkili olduğunu göstermiştir (9,70).

Düşük kolestrolün aynı zamanda düşük serum albümini ve yüksek CRP ile seyretmesi düşük kolestrol'ün malnutrisyon ve inflamasyon için bir marker olabileceği anlamına gelir. Bu durum bazı kolesterolü düşük KBH hastalarında gözlenen mortalite artışı SDBH hastalarında yaygın olan yetersiz beslenme ve sistemik hastalık ile bağlantılı olabilir (101,103). Son zamanlarda 1000'i aşkın diyaliz hastasında yapılmış olan prospektive CHOICE çalışması (ESRD çalışması)



malnutrisyon- inflamasyon kompleks sendromunun potansiyel karışık etkilerine tanıklık etmektedir (69). Malnutrisyon-inflamasyon'un serolojik kanıtı olmayan hastaların bir subgrubunda ki sonuçlar ise hiperkolesteroleminin bağımsız risk faktörü olduğunu gösteriyordu (103).

LDL kolesterol'ün oksidize LDL halini alması aterosklerozda önemli bir etkidir. KBH olan hastalarda üremi nedeni ile artan oksidatif stres, kompleman ve sitokin üretimi LDL kolesterolün endotel hücrelerine girişine ve burada oksidize LDL haline gelmesine sonrada makrofajlar tarafından fagosite edilerek köpük hücresi oluşmasına neden olacaktır. Oluşan köpük hücresi ise salgıladığı sitokin ve inflamatuvar yanıt ile endotelde hasara neden olacaktır (104,105).

NKF Dislipidemi çalışma grubu, KBH bağlamı içinde 2001 *National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III)* klavuzlarında son olarak değişiklikler yapılmış ve tüm KBH hastalarının en yüksek risk kategorisinde sayılarak şu lipid hedeflere göre tedavi edilmesini savunmuştur (106): trigliseritler 500 mgr/dl'in altı; LDL kolesterolü 100 mgr/dl'in altı; HDL dışı kolesterol 130mgr/dl'in altı. Diyet değişikliği ve egzersizi de içine alan hayat tarzı değişimi ile birlikte, K/DOQI klavuzları, KBH hastalar için, yüksek LDL ve HDL dışı kolesterol için HMG-koenzim A redüktaz inhibitörleri (statinler ve yüksek trigliserit için fibrat ya da niasin tedavisini ilk basamak tedavi olarak önermektedirler (101).

### 2.1.5 ANEMİ

Glomeruler filtrasyon hızında azalma ile beraber KBH hastalarında anemi gelişir. Kreatinin klirensi 30-40 ml/dk (Evre 3-4 KBH) düzeylerinde normokrom normositer anemi gelişir ve evre ilerledikçe (evre 5 KBH ya da diyaliz tedavisi başladığında) anemi daha derin hale gelir (107,108). Diyabetik hastalarda daha önce orataya çıkabiliyor iken polikistik böbrek hastalığı olanlarda hiç anemi oluşmayabilir (108). KBH'da anemi ile birlikte çeşitli fizyolojik değişiklikler olur bunun sonucunda kardiyak output artışı ve sonrasında kardiyak anormallikler gelişir. Bu kardiyak problemler Tablo 2.4'de özetlenmiştir (109-111). Reaktif hipoperfüzyon kendini solukluk, soğuk intoleransı, yorgunluk, kas gücü kaybı ile gösterir. Hematokrit ve GFH'nın azalması sinerjistik olarak mortaliteyi artırır. 1986 da

eritropoetik ajanların bulunması ile özellikle kardiyovasküler olaylarda düzelmelerin gözlenmesi ile mortalitede azalma olmuştur (108,110).

Kronik anemi genellikle evre 3 KBH'de gelişir, şiddetli kısa dönem veya uzun dönemde yeterli doku oksijenizasyonuna yardımcı olmak için oluşan birkaç adaptasyon mekanizması mevcuttur. Vasodilatasyon kardiyak *prelod'u* arttırarak ve *afterlod'u* azaltarak kardiyak outputu arttıran adaptasyon mekanizmalarından biridir (112). Kısa dönemde bu kompensatuvar mekanizma yeterli doku oksijenizasyonunu sağladığı için yararlıdır. Uzun dönemde bu kompensatuvar mekanizmanın *maladaptasyona* uğrayabilmesi ile SVH gelişir. Prospektif ve kesitsel çalışmalarda tüm KBH evrelerinde anemi SVH a neden olmakadır (111).

Yine de anemi KBH'li hastalarda KVH risk faktörü olarak biliniyor. Ateroskleroz riskini araştıran toplumsal çalışmalarda risksiz insanlar ile karşılaştırıldığında anemi ve KBH'si olanlarda stroke ve KAH riski sinerjistik olarak artmıştır. Anemi dializ hastalarında bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir(111).

Anemi tedavisi KBH hastalarında SVH'ni azaltıp KVH olaylarını azaltsada bu halen tam olarak net değildir. Çünkü KVH oturmuş hemodializ hastalarında hematokritin % 42 den %30 a düşmesi ile tüm sebeplerden mortalite ve miyokard infarktüs riskinde artışın çok düşük ölçüde yükseldiğini görülmüştür (111,113). Benzer bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında Hemoglobin düzeyi 10 ve 13,5 olan gruplar arasında SVH regresyonu açısından fark bulunamamıştır. Son olarak 2 yıllık evre 3-4 KBH lilerde yapılan bir çalışmada hemoglobin düzeyi 9g/dl'den 10 g/dl'ye veya 12'den 13'e çıkarılan hastalarda SVH progresyonu veya gelişiminde bir farklılık gözlenmemiştir (114). Ancak KBH hastalarında aneminin tedavisi ile anjina sıklığında azalma ve kardiyak outputdaki yükselme normale döner. Devam etmekte olan çok sayıda çalışmada, evre 3-4 KBH'lilerde anemi tedavisinin KVH sonuçların nasıl azalttığı araştırılmaktadır.

**Tablo 2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Anemiye bağlı Kardiyovasküler risk faktörleri.**

Kardiyak volum artışı
Sol ventrikül hipertrofisi
Çarpıntı ve taşikardi
Anjina
Konjestif kalp hastalığı
Miyokardiyal kasılma kusuru

### **2.1.6 KALSİYUM-FOSFOR METABOLİZMASINDAKİ BOZUKLUKLAR VE VASKÜLER KALSİFİKASYON**

Genel (özellikle ileri yaş) ve böbrek hastalığı olan popülasyonda kardiyak damar ve kapak kalsifikasyonu nadir değildir. Bu tür kalsifikasyonlar özellikle yaşlı diyaliz popülasyonunda daha sıktır. Diyaliz hastalarında myokard ve perikard'da kalsifiye olabilir ancak vasküler ve kapak kalsifikasyonu kadar sık değildir. *Electron-beam computed tomografi* (EBCT) gibi yeni görüntüleme yöntemleri ile yaşlı hastalardaki aterosklerotik plakların %90'dan fazlasının kalsifiye olduğu saptanmıştır(115-117). Hemodiyaliz hastalarında EBCT ile mitral kapak kalsifikasyonu %45 ve aort kapağı kalsifikasyonu ise %34 oranında saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran %3-%5 olarak saptanmıştır(118).

Kalsifikasyonlar etiyolojilerine dayanarak metastatik ve distrofik olarak 2 farklı patolojik tiptedir. Metastatik kalsifikasyonlar, sistemik kalsiyum veya fosfor metabolizmasının bozulması ile ilişkilendirilmektedir ve kalp-kan damarlarının yanı sıra SDBH durumunda diğer yumuşak dokularda meydana gelmektedir. Distrofik kalsifikasyonlar, bilinen kalsiyum veya fosfat dengesizliğinin yokluğunda nekrotik dokular veya aterosklerotik plaklar gibi dokularda görülmektedir(119,120). SDBH'de vasküler kalsifikasyon damar duvarının 2 bölgesinde meydana gelmektedir. İlk bölge, düz kas hücrelerinin bulunduğu media tabakasıdır ve ikinci bölge ise aterosklerotik bir plağın bulunduğu intima tabakasıdır. İntimal kalsifikasyon dağınıktır ve aterosklerotik oklüzif lezyonlar ile ilişkili düzensiz bir patern göstermektedir. Bu süreç aortta, koroner arterlerde ve diğer müsküler arterlerde görülmektedir ve KBH olan hastalarda çocukluk döneminde ve adolesan

dönemde başlamaktadır. Periferik arterlerde medial kalsifikasyon normal yaşlanma sürecinin karakteristik bir özelliğidir, ancak üremi ve DM'de görülen vasküler hastalığında sık rastlanan bir özelliğidir. İlk olarak aortu etkilemektedir, sonra periferik küçük damarlara yayılmaktadır ve tramvay hattı veya pipo sapı şeklinde karakteristik kalsifikasyonlar göstermektedir. Mönckeberg sklerozu olarak bilinmektedir ve genellikle media tabakasının internal elastik laminasında ortaya çıkmaktadır (121,122).

Vasküler kalsifikasyonların mekanizmasında kalsifikasyon aktivatörleri'nin (Fosfor, üremik toksinler, D vitamini, oksitlenmiş LDL, inflamasyon, ilerlemiş glikolizasyon son ürünleri (AGE: *advanced glycosylation end products*)) artması ve inhibitörlerin'in (*Fetuin A* proteini, matriks GLA proteini, *osteoprotegerin*, *osteopontin* gibi) azalması etkilidir. *Fetuin A* proteini (*alfa-2 Heremans-Schmid glikoproteini*) en çok karaciğerde sentezlenen dolaşımdaki major bir proteindir ve hidroksiapatit yapıları bağlayarak kalsifikasyonu inhibe etmektedir (123).

GFH azaldığında fosfor artar, kalsiyum azalır ve paratiroid hormonu artar. Hiperparatiroidi kontrolünde kullanılan vitamin D veya analogları, ve hiperfosfatemi kontrolünde kullanılan primer ajan kalsiyum tutan fosfat bağlayıcılarıdır. Bu durum pozitif Ca dengesi ve kalsiyum-fosfor(Ca-P) ürünü oluşmasına sebep olarak aorta ve karotis gibi büyük damarlarda ve koronerlerde metastatik kalsifikasyona sebep olur (13).

Kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormonda ki anormallik diyaliz hastalarında zıt sonuçlara işaret eder. Diyaliz olan popülasyonda yüksek veya düşük Ca seviyesi tüm sebeplere bağlı mortalite ve KVH sonuçları ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (124). USRDS için yaklaşık 6500 hemodiyalize giren hastada yapılan büyük bir çalışmada serum fosforunun >6,5 mg/dL olması tüm sebeplere bağlı mortalitede bağımsız risk faktörü olarak kabul edildi. Benzer sonuçlar kardiyak mortalite için de bildirilmiştir. (125)

Diyaliz hastalarında kalsifikasyon damar duvarında intima ve mediada gerçekleşebildiğini daha önce söylenmişti. EBCT'de normal popülasyonda olduğu gibi intimal kalsifikasyon gösterememiştir. Aslında bilgisayarlı tomografi anjio daki gibi koroner daralmayı belirtecek kadar kalsifikasyonu gösteremiyor. Raggi ve ark.(118) diyaliz hastalarında yüksek koroner arter kalsifikasyon skorlarının

miyokard infarktüsü ve anjina gibi aterosklerotik damar hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Vasküler kalsifikasyon yüksek nabız basıncı, SVH, azalmış koroner perfüzyon ve artmış KVH riskini doğuran arter sertleşmesine sebep olur(126).

Ca-P anormalliklerinin tedavisi veya Ca temelli fosfat bağlayıcıların kullanımı ile KVH sonuçlarının nasıl azaldığını gösteren randomize çalışmalar yoktur. Hemodiyaliz hastalarında absorblanmayan Ca bağlantılı olmayan fosfat bağlayıcısı olan sevelamer ve Ca temelli fosfat bağlayıcılar ile 52 hafta boyunca tedavi edildikleri bir çalışmada EBCT ile ölçüm yapılmış. 52 haftada sevelamer grubunda ki koroner arter ve aortik kalsifikasyon skorunda önemli ölçüde azalma saptanmıştır. Daha fazla çalışmalar ile bu sonuçların nasıl KVH'ı azalttığını açıklaması gerekir (127).

Güncel klavuzlar diyalizli hastalarda serum P 3,5-5,5 mg/dl, Ca-P <55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> ve paratiroid hormonunun 150-300 pg/ml arasında tutulmasını öneriyor. Ca temelli fosfat bağlayıcılar genellikle hiperkalemik, aşırı kalsifikasyonu olan düşük paratiroid hormon düzeyinde veya önemli ölçüde yükselmiş Ca-P'u olan hastalarda kullanılmaktan kaçınılır(128).

Kalsimimetikler Ca'a duyarlı reseptörleri ve düşük paratiroid hormon seviyelerini Ca ve P seviyesini yükseltmeden hedef alan ve ABD'de kullanımına izin verilen yeni ajanlardır (129,130 )

### **2.1.7 NİTRİK OKSİT METABOLİZMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER**

Nitrik oksit (NO), oldukça kısa ömürlü bir asal gazdır. Vücutta tek prokürsörü olan L-argininden sentezlenmektedir(131). L-arginin yarı esansiyel bir aminoasittir. Bağırsak duvarındaki asit metabolizmasının ürünü olan sitrülinden oluşmaktadır (132). L-arginin , arginosüksinat sentetaz ve arginin süksinat lizaz yolu ile genel olarak böbreklerdeki proksimal tübüllerde L-sitrülinden dönüştürülmektedir. KBH hastalarında bu döngünün kırılması nedeni ile kan L-arginin düzeyi azalır ve sonuç olarakta NO düzeyleri azalacaktır (132,133). L-argininden NO sentez işlemi üç izoformu bulunan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile gerçekleşir. Bu üç izoform nöronal NOS (nNOS veya NOSI), indüklenebilir NOS (iNOS veya NOS II) ve endotelial NOS (eNOS veya NOS III)'dur. İNOS bir immün yanıt tarafından aktive edilmediği sürece düşük bir bazal ekspresyona sahiptir. eNOS ve nNOS spesifik faktörler tarafından regüle edilirler ve

her ikisinde sürekli olarak eksprese edilirler. Normalde endoteli sağlam kişilerde bazal bir eNOS aktivitesi vardır ve vasküler yapılar hafif vazodilatatör durumda bulunurlar (131). NO vasküler yapılarda vazorelaksasyon etkide bulunur. Bu etkisini asetil kolin, substans P, bradikinin, ATP,ADP gibi mediatörlerin etkisi ile L-arginin'den NO oluşumu artması sonucunda, damar düz kasında cGMP oluşumunu artırarak vazodilatasyona neden olur(131).

NO sentezinin inhibe edilmesi KBH hastalarında sık görülen bir bulgudur. Bu inhibisyon sonucunda vazokstriksiyon, hipertansiyon gibi istenmeyen kardiyovasküler olaylara yol açmaktadır. NO üretimi KBH olan hastalarda plazma *asimetrik dimetil arginin* (ADMA) düzeylerindeki artışa sekonder olarak azalabilmektedir(134,135). ADMA arginin metilasyonu ile oluşan doğal bir üründür. L-argininin hücrelere alınmasının ve L-argininin NOS tarafından metabolize edilmesinin yarışmalı inhibitörüdür. ADMA'nın bir kısmı idrar la atılırken, çoğunluğu kan damarlarının endotel hücrelerinde ve böbrek tübül hücrelerinde NOS ile ortak eksprese edilen dimetilarginin dimetilaminohidrolaz enzimi tarafından metabolize edilmektedir (136). Sağlıklı gönüllülerde ADMA'nın brakial artere infüzyonu ön kol kan akımını azaltmıştır ve bunun en olası nedeni lokal NO üretimindeki azalmadır (135) . KBH olan hastalarda L-arginindeki azalma ile birlikte olan ADMA artışı NO üretimini inhibe edebilmektedir. Bu doğru ise KBH 'daki endotel disfonksiyonu L-arginin infüzyonu ile tersine çevrilebilmelidir. Fakat çalışmalar genellikle bu tür hastalarda L-arginine yanıtın çok az olduğunu göstermiştir (137). Bu da KBH'daki NO eksikliğine ön planda başka faktörlerin katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bu faktörlerden başlıcaları, uzamış hipertansiyon, nefrotik sendromlulardaki dislipidemi, sitokin artışı, enfeksiyonlar, diyaliz materyali ve özellikle oksidatif stresdir. Yinede son yıllarda yapılan çalışmalarda KBH hastalarında ADMA düzeyleri KVH'lar da mortalitenin değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir (134).

### **2.1.8 HİPERHOMOSİSTEİNEMİ**

Evre 5 KBH hastalarında hiperhomosisteinemi prevalansı %80-85 olarak ölçülüyor(138-141). Erken evre KBH hastalarında ve böbrek fonksiyon değişikliklerinde artış olduğunda orta dereceli olarak homosistein düzeyinde artış gözlenir (142). Hemodiyalize giren hastalarda yapılan çoğu çalışmada

hiperhomosisteineminin KVH ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (140). Yine de diğer çalışmalar homosistein ve sonuçlar arasında ters ilişki olduğunu bildirmiştir (143). Son bulunan ve daha yaygın olan açıklama ise homosisteinin diyaliz hastalarında bir malnütrisyon markeri olabileceği üzerindedir. Bunun sonucunda hastalarda ateroskleroza yatkınlığın daha fazla olacağı düşünülmektedir (144). Plazma homosistein düzeyinin artmasının nedenleri; azalmış renal ekskresyon, metabolizmasında etkili vitamin B6, B12 ve folat eksikliği etkilidir. Bu hastalarda KVH gelişme riski daha yüksek orandadır. Homosistein seviyesi evre 5 KBH'li hastalarda bazen özellikle konvansiyonel dozlardaki vitamin B ve Folat ilavesine direnç göstermektedir. Yüksek doz folat ilavesi homosistein düzeylerini normale çevirmese de daha düşük seviyelere çekebilir(141,145). *High flux* diyalizörler ve günlük hemodialize girenlerde homosistein düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir(146).

Bir çalışmada oral N-asetilsisteinin hemodializ hastalarında homosistein düzeyini azaltmadığı gösterilmiştir (147). Bir diğer çalışmada ise plasebo ile karşılaştırıldığında hemodializ esnasında intravenöz verilen N-asetilsisteinin plazma homosistein düzeylerini azalttığı, nabız basıncı ve endotelial fonksiyonu geliştirdiği gösterilmiştir (148).

Normal ve diyalize giren popülasyonda düşük homosistein düzeyinin KVH sonuçlarını azaltıp azaltmadığı bilinmiyor. Ortalama 2 yıl takip edilen 510 diyaliz hastası ile yapılan 1, 5 , 15 mg Folatın KVH ve tüm sebeplerden mortalite üzerinde ki etkiyi araştıran randomize bir çalışmada gruplar arasında bir farklılık saptanmadı (149). Her ne kadar homosistein düzeyi normal olan ve tedavi olan gruplar arasında değişiklik saptanmasa da yüksek doz folat ile homosistein düzeyleri daha büyük ölçüde düşüyor. Bugün hala KBH'li hastalar da hiperhomosisteinemi'nin agresif tedavisini önermek için yeterli düzeyde kaynak bulanmamaktadır(150).

### **2.1.9 MALNUTRİSYON- İNFLAMASYON**

Malnütrisyon evre 1-4 KBH hastalarında prevalansı %20-%80 , evre 5 KBH hastalarında (PD ve HD) diyaliz modalitesi, nutrisyonel durum, hasta popülasyon kaynağındaki değişikliklere bağlı olarak değişmekle beraber prevalansı %23-%73 olarak değişmektedir(151,152). Yapılan çalışmalar KBH hastalarında malnütrisyon ile yüksek morbidite ve mortalite arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğunu göstermektedir(153). Plazma albumin düzeyi 4g/dl'nin altında olan hastalarda

mortalite oranı artmaktadır. Bu oran albumin düzeyine bağımlı olarak değişmektedir. Albumin düzeyi 3-4 g/dl arasında olan hastalarda mortalite hızı daha yavaş seyrederken, 3g/dl'nin altında olanlarda mortalite daha hızlı seyretmektedir. Periton diyalizi yapan hastalarda ise serum albumin düzeyinde artış ile mortalite arasında ters bir ilişki vardır (27,153).

KBH hastalarında yalnızca yüksek malnutrisyon prevalansı bulunmamakta, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerin oluşma sıklığında da artış görülmektedir (154-156). Malnutrisyona ve aşırı kilo kaybına yol açan durumlarda inflamasyona neden olabilmektedirler. Oksidatif stres her iki durumdada altda yatan başlıca neden olarak düşünülmektedir (9). Hem malnutrisyon hem de inflamasyon birbiri ile sıkı ilişkili olduğundan ve beslenme ile ilgili bir çok ölçütü ve klinik sonuçları aynı yönde değiştirebildiğinden ve bu iki durumun birbirine ve KBH hastalarının kötü sonuçlarına göreceli katkıları henüz iyi tanımlanmadığından malnutrisyon-inflamasyon kompleks sendromu (MİKS) olarak adlandırılmıştır (153). Alternatif olarak bu sendromun aterosklerotik KVH'daki ve KBH'deki yüksek morbidite ve mortalite ile güçlü ilişkisini vurgulamak üzere Malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MİA) sendromu olarak adlandırılmıştır (157).

KBH hastalarında inflamatuvar cevabın artışının başlıca nedenleri;proinflamatuvar sitokinlerin klirensinde azalma, artmış volüm yükü ve beraberinde endotoksinemi, oksidatif ve karbonil stres, antioksidan düzeyinin azalmasıdır (9). Akut inflamasyon göstergesi olarak CRP, interlökin-6 artar ve interlökin-10 azalır. KBH hastalarında da bu sitokinler de benzer değişiklikler olmaktadır. Yine son zamanlarda yüksek CRP düzeyi ile artmış KVH risk arasındaki ilişkiyi gösteren birçok yayın vardır (155,156).

#### **2.1.10 MALNUTRİSYON-İNFLAMASYON-ATEROSKLEROZ**

KBH hastalarındaki mortalitenin yüksekliği son yıllarda yapılan çalışmalarda bu hastalardaki KVH prevalansının artmasına bağlı olduğu ve yine malnutriyonunda bu klinik tabloya eşlik ettiği düşünülmektedir (3,5-8,153). Malnutrisyona ve aşırı kilo kaybına yol açan durumlar da inflamasyona neden olabilmektedirler. Oksidatif stres her iki durumda altda yatan başlıca neden olarak gösterilmektedir (9). Malnutrisyon-inflamasyon birlikteliğinin KBH hastalarında gelişebilecek komplikasyonlarda aynı yönde etki edebileceği ancak bunların henüz net olarak tanımlanamaması nedeni ile



MİKS olarak tanımlanması uygun bulunmuştur(153). MİKS'in aterosklerotik KVH gelişmesinde ve KBH mortalite ve morbidite artışında etkili olması nedeni ile bu ilişkiyi vurgulamak için malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MİA) sendromu olarak yeni bir sendrom tanımlanmıştır.(157,158). Bu sendromu oluşturan parametreler birbirlerinin etkisini artırarak bir kısır döngüye neden olabilirler(31). KBH'li hastalarda MİA sendromunun farklı bireylerde farklı klinik tablo ile görülmesi bu sendromun gelişiminde genetik etkenlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (33). MİA sendromunu oluşturan parametrelerin tümünün diyaliz hastalarında yüksek oranda görülen oksidatif stres ile ilişkisi vardır(9,32,153). MİA sendromu tanımlandıktan sonra oksidatif stres'in de bu sendrom ile birlikteliğinin sık gözlemlendiği ve son yıllarda KBH hastalarında KVH sıklığının artmasının nedeninin sadece klasik risk faktörleri ile açıklanamayacağı bunun oksidatif stres sonucunda olabileceği düşünülmektedir (9). KVH ile MİKS arasında sıkı bir ilişki vardır. Ancak bu ilişki henüz tam olarak aydınlatılmış olsada Bu hastaların %28-52'inde inflamasyon belirleyicisi olan CRP, IL-6 düzeylerinde artma, IL-10 düzeylerinde azalma saptanmakta olup bunların yüksek öngörüselle değerleri vardır.(151,154-156). Diyaliz hastalarında inflamasyonun potansiyel kaynakları yalnızca kataterler, greftler, şantlar değildir. Diyaliz membranı aracılığı ile oluşan makrofaj aktivasyonlarında önemli role sahiptir (9,159). Bu hastalarda tokoferol ve askorbik asit gibi eksojen antioksidanların alımı azalmıştır. Diyaliz tedavileri de filtrasyon ile bu anti oksidanların düzeylerini azaltmaktadırlar (160). Malnutrisyon, endojen anti oksidan olan albumin üretiminde azaltır. Hipoalbuminemi oksidatif stres nedeni ile başlayan lipid peroksidasyonunu artırır. Bu nedenle proteinürisi olan KBH hastalarında kolesterol yüksekliği, albumin azalması ve lipid peroksidasyonu birlikteliği ile KVH riski artmaktadır(9,153).

### 2.1.11 OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, antioksidan sistem ve prooksidanlar arasındaki denge bozulması ve artmış prooksidan düzeylerinin doku hasarı meydana getirmesidir. Prooksidanlar reaktif ürünlerdir. Bunlar reaktif nitrojen ürünleri (RNS) ve reaktif oksijen ürünleri (ROS)'ne parçalanabilirler. Reaktif ürünler serbest radikallerdir yani eşlenmemiş serbest bir elektron ihtiva ederler, serbest olmayan radikaller de oksidatif hasara sebep olabilirler fakat serbest radikaller serbest elektronlarından dolayı daha

reaktiflerdir. Reaktif ürünler fizyolojik konsantrasyonlarda gereklidir ve hücre büyümesi gibi hayati fonksiyonların sürekliliğine katkıda bulunurlar, fakat ROS ve RNS'nin artmış üretimi ise biyomoleküllerde hasara neden olur. En önemli ROS'lar süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikalidir ( $OH^\cdot$ ) (161) (Tablo 2.5).

Oksijen radikalleri mitokondri enzimlerini inaktive etmekte, DNA ve DNA onarım enzimleri ile transkripsiyon faktörlerine doğrudan hasar vermekte ve hücre ölümüne yol açmaktadır(162).  $O_2^-$ 'nin diğer bir önemli etkisi endotel kaynaklı gevşeme faktörü NO'nin inaktivasyonudur.  $O_2^-$  NO ile reaksiyona girerek çok güçlü bir oksidan ve nitrozleyici ajan olan peroksinitriti( $ONOO^-$ ) oluşturur.  $ONOO^-$  lipidleri, DNA ve proteinleri okside eder ve 3-nitrotirozin kalıntıları oluşturarak proteinleri inaktive edebilirler. Bu  $O_2^-$  reaksiyonu NO'nun genellikle koruyucu olan işlevlerini azaltırken bunun yanında toksik moleküller oluşmasına neden olur(163).

**Tablo 2.5 Oksidatif hasara neden olan reaktif ürünler.**

	Serbest radikaller	Serbest olmayan radikaller
ROS	$O_2$ $OH$ $LOO$	$H_2O_2$ $HOCl$ $O_3$ $O_2$ Hydroxyl alkenals
RNS	$NO$ $NO_2$ $ONOO$	$HNO_2$ $N_2O_3$ Alkyl peroxy nitrates

### **Antioksidan defans:**

Reaktif ürünlerin hasarına karşı korunma ; serbest radikallerin oluşumu azaltılarak, zincir reaksiyonları bloke edilerek ve oksidatif hasara uğramış moleküller tamir edilerek sağlanabilir (161).

Vücutta ve normal diyetle bulunan antioksidanlar vardır ve bunlar intrasellüler ve ekstrasellüler antioksidanlar olarak ikiye ayrılırlar. İntrasellüler enzimatik antioksidanlar: süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidazdır ve bunlar substratlarını daha az reaktiviteye sahip olan formlara

dönüştürürler. En önemli nonenzimatik selüler antioksidan indirgenmiş glutatyondur (GSH). Artmış oksidize glutasyon düzeyleri ve daha da önemlisi glutasyonun redoks durumu ciddi hücrel oksidatif hasarın bir belirleyicisidir. Ekstraselüler antioksidanlar olan proteinler transferin, laktoferrin, albumin, seruloplazmin, ve urat plazmada metal iyonları ile şelasyon yaparak serbest radikal reaksiyonlarına engel olurlar. Albumin, bilirubin ve askorbik asit serbest radikallerle direkt olarak etkileşirler. Yağda çözünen major antioksidan olan Alfa tokoferol gibi bazı antioksidanlar intra-ekstraselüler ortamda membran ve plazma lipoproteinlerinde bulunur (161). Antioksidatif durumun diğer bir belirleyicisi LDL rezistansıdır. Antioksidatif defans mekanizması bozulursa artmış reaktif ürünler hücre hasarına neden olacaktır (164). Aterosklerotik hastalık gelişiminde ilk basamak, inflamasyon ve köpük hücre oluşumunu başlatan ROS'un aracılık ettiği lipid peroksidasyonudur (163).

### 2.1.12 OKSİDASYON BELİRLEYİCİLERİ

Aktif oksijen ara ürünlerinin az miktarda üretimi ve oldukça reaktif olmaları nedeniyle direk canlı dokularda elde edilmeleri çok zordur. Bu nedenle çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan dengeli son ürünler saptanarak altta yatan mekanizmalar anlaşılmasına çalışılmaktadır. Bu belirleyiciler oksidatif stresin üremiyi de içine alan birçok hastalığa etkisini aydınlatmak amacıyla giderek artan miktarlarda kullanılmaya başlanmıştır(165). Bu belirleyicilerin önemli bir kısmı üremide yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur(9)(Tablo 2.6).

**Tablo 2.6 Üremide oksidatif stresin in-vivo belirleyicileri.**

Lipidler	Araşidonik Asit türevleri	Karbonhidrat Lar	Aminoasit Ler	Proteinler
Malondialdehid Diğer aldehidler, Lipid hidroksi peroksitler, Oksidize LDL, İleri lipoksidasyon Son ürünleri(ALE)	F2 isoprostan Isolevuglandin	Reaktif aldehidler AGE Sistein/sistin,	Homosistein/ Homosistin İsoaspartate3- klorotirosin	Tiol Oksidasyonu Karbonil Formasyonu İleri Oksidasyon Protein Ürünleri(AOPP )

### **Lipid Peroksidasyonu:**

Üremik hastaların plazmalarında sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında yüksek düzeyde lipid oksidasyonunun varlığı gösterilmiştir. HD tedavisi ile artan ROS lipid yapıların oksidasyonuna yol açarak, son ürünlerinden olan Malondialdehid(MDA),4-hidroksinonenal(4-HNE), glikoksal ve akrolein'in plazma düzeyinin artmasına neden olur. Bu aldehid yapılar proteinler için oldukça reaktif olup ileri lipooksidasyon son ürünlerine (ALE: *advanced lipoxidation end products*), MDA-lizin ve 4-hidroksinonenal (4-HNE)-protein ürünlerinin oluşumuna neden olurlar(166,167).

Araşidonik asidin peroksidasyonu sonucu ise *F2 izoprostanlar* (F2IsoPs) adı verilen prostoglandin F2 benzeri bileşikler oluşur. Peroksidasyon, membran fosfolipitlerinde in situ olarak oluşur. Bunlar daha sonra endojen fosfolipazlarla bölünür ve isoprostanlar olarak dolaşır. Bu yeni sınıf oksidatif stres yan ürünleri, güçlü vazokonstriktörlerdir (168) Yapılan çalışmalar Kronik HD tedavisi alan hastaların plazma F2IsoPs düzeylerinin sağlıklı kişilerden 2-4 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Araşidonik asitten serbest radikaller aracılığı ile lipid oksidasyonu sonucu oluşan isolevuglandin adlı bir maddenin F2 isoprostane'dan farklı olarak plazmada serbest dolaşmadığı, aşırı reaktivitesi nedeniyle hemen tamamen proteinlere bağlı bulunduğu saptandı. Hemodiyaliz hastalarında isolevuglandin-plazma protein düzeyinin normalin 2 katı bulunduğu saptandı(169).

Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip ölçüm sistemleriyle lipid peroksidasyonunun belirleyicilerinin diyaliz hastalarında sağlıklı kişilerden daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiş oldu. Yine ateroskleroz ile ilişkili olan minimal düzeyde oksidize olmuş LDL'nin hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olduğu saptandı. Tüm bu bulgular göstermiştir ki serbest radikal aracılı oksidatif reaksiyonlar, diyaliz tedavisi gören KBH hastalarında lipid, apolipoprotein ve lipoprotein oksidasyonunda artışa neden olmaktadır(170).

### **Protein Oksidasyonu**

ROS , direkt olarak proteinler üzerine etki ederek oksidize aminoasitlerin oluşumuna yol açtıkları gibi ,indirekt yolla karbonhidrat ve lipidlerin otooksidasyonu sonucu ortaya çıkan reaktif karbonil bileşiklerinin (RCO) etkisi ile de ileri glikasyon son ürünlerine (AGE) ve ileri lipooksidasyon son ürünlere (ALE) dönüşürler. ROS

, tirozin aminoasidini direkt olarak okside ederek ditirozin yapısını oluşturarak protein yapıda agregasyona ve fragmentasyona yol açarlar. Bu karşılıklı bağlar ile oluşan ürüne 'ileri oksidasyon protein ürünleri'(AOPP: *advanced oxidative protein products*:) adı verilir.(166,167,171-173)

AGE'lerin artışına ilk kez 1988 yılında diyabetik hasta serumlarında ve dokularında rastlanmış ve diyabetik komplikasyonlar ile ilişkisi gösterilmiştir. Üremik hastalarda diyabetik hastalardan 10 kat yüksek bulunması ve bunun glikoz düzeyinden bağımsız olduğunun görülmesi oldukça şaşırtıcı olmuştur. Üremide artan oksidatif stres ile AGEs ve ALEs nin meydana gelmesine neden olan ara bileşiklerin (glioksal, metilglioksal, dehidroaskorbat, pentozidin, karboksimetillizin, 3-deoksiglukozon) arttığı gözlenmiştir(171-173). Protein oksidasyonunun bir göstergesi olan karbonillerin ve AOPP'nin plazma düzeyinin HD hastalarında oldukça yükseldiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. AGE ve ALE'nin üremide artışını açıklayan iki mekanizma ileri sürülmektedir: Birincisi klirenste azalmaya bağlı olarak vücutta birikebileceği, ikincisi ise artan oksidatif stres nedeniyle lipid ve karbohidratlardan RCOs 'lerin oluşumunun daha da artmasıdır(1,172,173).

Üremide RCO'nin artışı ile proteinlerde meydana gelen karbonil modifikasyonlara 'karbonil stres' adı verilmiştir(172).

### **2.1.13 OKSİDATİF STRES, ALDEHİD VE AGE FORMASYONU**

KBH hastalarında alkol ve amino gruplarının oksidasyonunun son ürünü olan (C=O) formasyonunun arttığı çok sayıda grup tarafından gösterilmiştir. Bu reaksiyonların sonucu olarak karbonhidrat, lipid ve aminoasitler üzerinde C=O bağları oluşur. Bu yapılar üzerinde karbonil komponentlerinden nonenzimatik geri dönüşümsüz değişiklikler sonucu AGE, ALE ve AOPP oluşumu ile sonuçlanır (173). Aldehid formasyonunun artışı ile ateroskleroz ilişkisi iyi bilinmektedir(171). AGE-RAGE(AGE'ye spesifik reseptörler) ilişkisi sonrası adezyon moleküllerinin sayısı artmakta ve dolaşan monositler endotele çekilmektedir. Üremide AGE düzeyini belirleyen parametre böbrek fonksiyonlarıdır. Ayrıca LDL'nin oksidatif modifikasyonunun köpük hücre oluşumunu artırdığı gösterilmiştir.(172-174) AGE-RAGE arasındaki etkileşimler sonucu monositlerde ve dolaylı olarak karaciğerde interlökin-6 üretiminin artarak inflamasyon oluşumuna katkıda bulunmasıda önemlidir(9)

### 2.1.14 ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Endotel, kan ile damar yapısı arasında uzanan pasif bir yapı olmayıp aksine sentezlediği ve salgıladığı mediyatörler ile vasküler homeostazda çok önemli görevleri olan vücudun her tarafına yayılmış bir organdır(175). Endotel'in birçok görevi vardır. Bunlar permeabilite, lipit transportu, vasküler tonus/yapının sağlanması, immün yanıt, tromboz, hemostaz, inflamasyon, anjiogenez, metabolik aktivite trombosit ve lökosit adezyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu, ve damar duvarında okside LDL 'nin birikimini bloke etmek gibi fonksiyonlara sahiptir. Normal endotelde antitrombotik ,vazodilatatör, antiinflamatuvar faktörler ile protrombotik, vazokonstriktör, proinflamatuvar faktörler denge halindedir(105).

Endotel hasarı durumunda vasküler hastalıkların patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve ateroskleroz olarak karşımıza çıkar. Endotel disfonksiyonunun en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır(176).

Endotel hücre disfonksiyonu tanımı bariyer fonksiyonunda bozulmanın yanında antitrombojenik özellikte bozulma, vasküler düz kas tonusunda yetersizlik, sentez fonksiyonlarının bozulması, nötrofil ve monositlerin migrasyon ve proliferasyonunda azalma olarak tanımlanabilir(177).

#### ***Endotel tarafından salınan vazoaktif maddeler***

Endotel kasıcı ve gevşetici olan bir çok madde salgılar. Bu faktörlerin uyum içinde salınması damar sağlığının korunmasında önemli rol oynar.

#### ***Gevşetici Faktörler:***

Nitrik Oksit (NO), prostosiklin(PGI<sub>2</sub>), hiperpolarize edici faktör, bradikinin, adrenomedüllin, vb.

#### ***Kasıcı faktörler:***

Endotelin, tromboksan A<sub>2</sub>(TxA<sub>2</sub>), prostoglandin H<sub>2</sub>(PGH<sub>2</sub>), anjiotensin 2, serbest radikaller, vb.

## Endotel Fonksiyon Göstergeleri ve Diğer Testler

- \*Plazma ve idrarda Nitrik Oksit'in ve metabolitlerinin direkt olarak tesbiti
- \*Nitrik Oksit'e bağlı vazomotor aktivitenin bazı fonksiyonel testler ile ölçülmesi:
  - İnvaziv koroner testi
  - İnvaziv ön kol testi:*Pletismografi* metodu
  - Noninvaziv koroner testi-Pozitron emisyon tomografi
  - Noninvaziv ultrason metodu(akıma bağlı vazodilatasyon)(FMD)
- \*Endotel fonksiyonunun dolaşımdaki markırları:
  - Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) (Nitrik Oksit sentazın endojen inhibitörü)
  - Endotelin-1 (ET-1)
  - Von Willebrand faktör (vWF)
  - Doku tipi plazminojen aktivatör (t-PA)
  - Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
- \*Adezyon molekülleri:
  - Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)
  - Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1)
  - Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1)
  - E-selektin
  - P-selektin

Endotel disfonksiyonu kardiovasküler hastalığı saptamada etkin bir belirteçtir, prognozu tesbit eder ve ateroskleroz gelişimi ile yakın ilişki içindedir (177,178). Ateroskleroz arter duvarının kalınlaştığı ve elastikiyetini kaybettiği , durağan bir durumdan çok, on yıllar içinde gelişim gösteren ve makroskopik olarak normal arterlerden, hasarlı ve rüptüre sklerotik plaklara kadar değişik evrelere sahip bir hastalıktır. Ateroskleroz sırasındaki önemli basamaklar endotelial permeabilitede bozukluk, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, monosit adezyon ve göçü , köpük hücreleri oluşumu , düz kas hücresi göçü, plak oluşumu ve plak rüptürü ile trombus formasyonu oluşumudur (179). Endotel disfonksiyonu terimi , endotelin pek çok işlevindeki fonksiyon kaybını belirtmekle birlikte genellikle azalmış gevşeme kapasitesi ve azalmış NO aktivitesini tanımlar. Azalmış NO aktivesine neden olan en önemli mekanizma artmış süperoksit (O<sub>2</sub>) radikali oluşumudur. Süperoksit anyonu

(O<sub>2</sub>), NO'ü yakalar ve peroksinitrit oluşturur (ONOO). Peroksinitrit stabil bir anyondur ancak nitrat ve yüksek derecede reaktif OH oluşturmak üzere yeniden düzenlenebilir(180). Pek çok çalışmada endotel disfonksiyonunun , ateroskleroz ile yakın ilişki içinde olduğu ve O<sub>2</sub> oluşumunun hiperkolesterolemi ve ateroskleroz ile arttığı saptanmıştır. Endotel disfonksiyonu (ED) hiperkolesterolemisi olan hastalarda aterosklerozun erken gelişim aşamalarında, azalmış ön kol kan akımı değerlendirilerek saptanabilir. ED aterosklerotik lezyonların plak formasyonu gibi görünür belirteçleri olmadan da gelişebilir(177).

Mevcut çalışmalar göstermiştir ki SDBY bozulmuş endotel disfonksiyonu ile gider. SDBY'li hastalarda ED'un değerlendirilmesinde ultrason, vasküler hücre markırlarının ölçümü, damar duvarı hareket dedektörü ve oklüzyon pletismografi kullanıldı, bütün bu çalışmalarda SDBY'de ED'u gösterildi (177). SDBY'li hastalarda ED oluşum mekanizması hala yeterince net değildir. Fakat oldukça fazla veri mevcuttur. Örneğin SDBY'de endotelyal NO üretiminin kompetitif bir inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyi artmıştır. ADMA arjinin metilasyonu ile oluşan doğal bir üründür. L-arjininin hücrelere alınmasının ve L-arjininin NOS tarafından metabolize edilmesinin yarışmalı inhibitörüdür. ADMA'nın bir kısmı idrarla atılırken ,çoğunluğu kan damarlarının endotel hücrelerinde ve böbrek tübül hücrelerinde NOS ile ortak eksprese edilen dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzimi tarafından metabolize edilmektedir(136). Sağlıklı gönüllülerde ADMA'nın brakial artere infüzyonu ön kol kan akımını azaltmıştır ve bunun en olası nedeni lokal NO üretimindeki azalmadır(135). KBH'li hastalarda L-arjinindeki azalma ile birlikte olan ADMA artışı NO üretimini inhibe edebilmektedir. Plazma ADMA seviyelerinin yükselmesi güçlü bir şekilde aterosklerotik hastalığın şiddeti ile koreledir. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda Plazma ADMA seviyesi sadece aterosklerozun şiddetini göstermez, aynı zamanda kardiovasküler mortalitenin de göstergesidir. Araştırmacılar hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda plazma ADMA düzeyinin periton diyaliz tedavisi alan hastalardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur, bunun nedeni olarak da iki farklı tedavi metodundaki diyalitik klirens farkı yada ADMA metabolizması gösterilmiştir(134). Kronik inflamasyon, artmış oksidatif stres ve oxLDL artışının da endotelyal hasara katkıda bulunduğu gösterilmiştir(9).



### 2.1.15 OKSİDATİF STRESİN NO VE ENDOTEL FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

NO'nun endotele bağımlı vazodilatasyonu koruma yeteneği yalnızca üretim miktarına değil biyoaktivasyon hızına da bağlıdır. Azalmış hücre durumunda, NO endotel fonksiyonunu sürdürebilmekte, düşük ROS konsantrasyonlarını temizleyebilmekte ve lipid peroksidasyon radikal zincirini sonlandırabilmektedir(162) Ancak oksidatif stres durumunda, NO tükenmekte ve ONOO<sup>-</sup> birikmektedir. Bu durum vazokonstriksiyon, inflamasyon, damar ve böbrek fonksiyonu bozukluğu ile sonuçlanan bir zinciri başlatabilmektedir.

ROS'lar NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, lipooksijenaz ve epoksijenaz gibi değişik araşidonik asit monooksijenazları ve bizzat NOS'un kendisi tarafından ve mitokondri enzimlerinin normal bir yan ürünü olarak üretilmektedir. L-argininden ya da kofaktör tetrahidrobiyopterinden(BH4) yoksun kalan NOS elektron transferini tamamlayamamakta ve NO yerine O<sub>2</sub><sup>-</sup> üretilmektedir. Oksidatif stres BH4'ün BH2'e dönüşümünü artırmakta, böylece potansiyel olarak endotel hücrelerinden ROS üretilmesinin sürekliliğini sağlamaktadır(164)

### 2.1.16 ANTİOKSİDAN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

KBH hastalarında endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve KVH birlikteliği nedeni ile bu hastalarda mortalite ve morbiditenin artması nedeni ile yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir(1,3,5). Bu amaçla daha çok antioksidan ajanlar kullanılmıştır. Bunlardan başlıcaları vitamin C, E ve N-asetilsistein'dir.

#### C vitamini

Antioksidan etki yanında prooksidan ve prokarsinojenik etkiside vardır. Üremik hastalarda okzalat birikimine yolaçabilmesi nedeni ile yüksek dozlarda C vitamini kullanımı uygun bulunmamaktadır(181). Depo demirini mobilize eder Bu etki özellikle IV demir kullanan hastalarda demirin oksidatif etkisini artırabilir. C vitamini iskemik kalp hastalıklarında antioksidan olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda iskemik kalp hastalığının primer önlenmesinde elde edilen verilerin tartışmalı olduğu, sekonder önlemede ise etkisiz olduğu saptanmıştır(182). Ghiadoni ve ark.(183) yaptıkları çalışmada prediyaliz ve diyalize giren hastalarda C vitamininin oksidatif stres biomarkırlarını azalttığını ve endotel disfonksiyonu düzelttiğini göstermişlerdir.

### **E Vitamini**

Üremik hastalarda E vitamininin hematokrit düzeyinde artış, eritropoetin ihtiyacında azalma ve oksidize LDL düzeyinde azalma gibi olumlu etkiler gösterilmiştir. Ayrıca diyaliz hastalarında vitamin E desteğinin iskemik kalp hastalığından sekonder önlemede faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (182)

### **NAC**

NAC, tiol grubu içeren bir antioksidan ajan olarak, bronkopulmoner hastalıklar, kistik fibrozis ve cerrahi sonrası gelişen pulmoner komplikasyonların tedavisinde mukolitik ajan olarak kullanılmaktadır. Etkisini, üzerindeki sülfidril grupları ile mukoproteinlerde bulunan disülfid bağlarını açarak mukoid viskoziteyi azaltmak şeklinde gösterir. Toksikite durumunda hemodiyaliz ve hemofiltrasyon ile vücuttan uzaklaştırılabilir.(35)

NAC ayrıca birçok gen ekspresyonunu regüle ederek *c-Jun N-terminal kinaz*, *p38 mitogen-activated protein(MAP) kinaz*, *redox-sensitive activating protein-1 and nuclear factor-kappaB(NF-kappaB) transkripsiyon* faktör aktivitelerini inhibe eder. Nonspesifik bir etkinliğe sahip olmasına karşın,DNA'yı modifiye etmesi nedeni ile endotel disfonksiyonunu, inflamatuvar olaylar, fibrozis gelişimi, kıkırdak doku erezyonu, asetaminofen zehirlenmesi gibi olaylarda tedavi edici etkisi vardır (184)

NAC'in, SDBY'li hemodiyaliz hastalarında yapılan randomize ve kontrollü bir çalışmada antioksidan etkinliği araştırılmıştır. NAC kullanan hastalarda miyokard infarktüsü, iskemik stroke, periferik vasküler hastalık gibi primer kardiyovasküler sonlanma noktalarında ve total mortalitede iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir(36) Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir pilot çalışmada NAC kullanımı ile lipid peroksidasyonu belirleyicisi olan malondialdehit düzeylerinde anlamlı azalmalar elde edilmiştir(185).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında prospektif olarak yapılmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 15.04.2004 tarih ve 7 sayılı kararı ile uygun bulunmuş ve tüm vakalara çalışma hakkında bilgi verilmiştir .

Çalışmaya en az 6 aydır hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi altındaki son dönem böbrek yetmezlik (SDBY)'li, 14'ü kadın, 16'sı erkek 30 hasta (yaş ortalaması  $40 \pm 12$  yıl, yaş aralığı 20-60) (grup 1) ve 8'i kadın, 5'i erkek olmak üzere toplam 13 sağlıklı kişi kontrol grubu (yaş ortalaması  $35 \pm 9$  yıl, yaş aralığı 20-60) (grup 2) olarak alındı. SDBY'nin sebepleri ; 12 hastada hipertansif nefroskleroz, 8 hastada kronik glomerulonefrit, 2'inde kronik pyelonefrit, 2'inde polikistik böbrek hastalığı ve 6 hastada nedeni bilinmiyordu. SDBY'likli hastaların 18'i hemodiyaliz, 12'si periton diyalizi tedavisi alıyordu. Bazal Kt/V değerleri son 6 ayın ortalamasında hemodiyaliz için 1.2, periton diyalizi için 2.1'den daha küçük olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Diğer yandan kontrol grubuna yaş ve cinsiyeti hasta grubuna uyumlu 13 sağlıklı birey alındı. Bu gruptakilerde böbrek hastalığı, böbrek hastalığı yapabilecek risk, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık veya diğer sistemik hastalık öyküsü yoktu ve herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı.

Çalışmadan dışlanım kriterleri:

- 1) Diyabetes mellitusu olan hastalar
- 2) Amiloidozu olan hastalar
- 3) Bilinen kardiyovasküler sistem hastalığı, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi yapısal kalp hastalığı olanlar
- 4) Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyon değerinin %50'nin altında olanlar
- 5) Antihipertansif ilaç kullanan hastalar
- 6) Antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalar
- 7) Diğer antioksidan ajan kullananlar

### Çalışmadan çıkarılma nedenleri:

- 1) Çalışma sırasında N-asetilsistein ile ilişkilendirilebilecek yan etki gözlenmesi

## 2) Hastanın çalışmadan çıkarılma isteği

Hemodiyalize giren hastalar haftada 3 gün, 4-5 saat diyalize alınıyordu. Diyalizde disposbl düşük akım semisentetik membranlar kullanıldı ve volümetrik diyaliz makinası 35 mEq/lt konsantrasyonlu bikarbonat, 142 mEq/lt sodyum, 1.75 mmol/lt kalsiyum, 2.0 mEq/lt potasyum 1,5 mEq/lt magnezyumlu idi. Banyo sıcaklığı 35-36 °C idi. Makinalar, diyaliz sırasında sürekli ultrafiltrasyon ile total interdiyalitik kiloya ulaşmaya programlandı. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) yapan hastalarda değişim sıvılarındaki konsantrasyonlarında hiçbir değişiklik yapılmadı. Peritonit olan hastalar, peritonite bağlı inflamasyon markırlarını etkilenebileceğinden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların kardiyak durumları klinik semptomlar, EKG, problemi olanlar için iki boyutlu doppler EKO ile değerlendirildi. Aktif koroner kalp hastalığı, sistolik disfonksiyon (EF %55'in altı) ve sol ventrikül hipertrofisi olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların hiçbiri antihipertansif ve/veya antioksidan kullanmıyordu.

Çalışma öncesinde fizik muayene, PA akciğer grafisi ve diğer labaratuvar bulgularına bakılarak hastaların optimum kuru ağırlığı sağlandı. Hastalara agresif ultrafiltrasyon yapılmadı. Hastaların hepsine yapılacak testler 1 saat'lık istirahat sonrası supin pozisyonda 3-5 dakika bekletildikten sonra yapıldı.

Tablo 4.1'de demografik ve klinik karakteristikleri özetlenmiştir.

Hasta grubuna 1200 mgr/gün(2x600mgr) N-asetilsistein (NAC) tedavisi verildi. Çalışma periyodu medikasyon öncesi NAC öncesi (NÖ) ve medikasyona başlanmasından 6 hafta sonrası NAC sonrası (NS) olarak adlandırıldı. NAC etkisi tam olarak en az 4-5 haftalık tedavi sonrası görülür (35). NÖ dönemdeki diyaliz seansları, peritoneal değişim sıvı konsantrasyonlarında ve NS dönemdeki diyaliz seanslarında, diyaliz modalitesi veya diğer medikasyonlar hiçbir vakada değiştirilmedi.

## **Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında hastalardan çalışılan parametreler:**

- Tam kan sayımı
- Tam biyokimya incelemesi(Totol protein, albumin, lipit profili, elektrolitler)
- Tam idrar tetkiki

- CRP
- Koagülasyon parametreleri
- Elektrokardiyografi
- Akciğer grafisi
- Ortalama arter basıncının ölçülmesi
- Brakial arterden iç lümen çapının ölçülmesi ve akım ölçülmesi (EBD)

### **ENDOTEL DİSFONKSİYONUNU DEĞERLENDİRMEK İÇİN ULTRASONOGRAFİ PROTOKOLÜ**

Olgular supin pozisyonda, kol dışı doğru uzatılmış olarak, brakial arter longitudinal planda antekubital fossadan görüntülendi. Teknisyen 2D gray skalada bazal görüntüyü kayıt etti, genellikle VHS veideotayp ve digital software kullanıldı. Doppler kan akımı hızı orta arter volümünden hesaplandı. Sonra en az sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine olacak şekilde kuf şişirilerek arterial akım 5 dakika durduruldu, sonra kafın indirilmesi ile brakial arterdeki shear stres ve dilatasyon sonucunda reaktif hiperemi oluşturuldu. Hiperemik cevabı değerlendirmek için kuf dilatasyonundan 15 saniye içinde orta arter doppler akımı tekrar ölçüldü. Damarlarda maksimum dilatasyon genellikle kuf gevşemesinden 1-2 dakika sonra oluşur. USG görüntüleme kuf dilatasyonundan yaklaşık 5 dakika sonra kaydedildi.

Nitrogliserin sıklıkla hiperemik fazdan sonra endotel bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek için verilir. Nitrogliserin sublingual(0,4mgr) veya sprey olarak reaktif hipereminin en az 10 dakika sonrasında uygulanır. Nitrogliserine bağlı maksimum vazodilatasyon uygulamadan 3-4 dakika sonra oluşur ve bu sırada genellikle kaydedilir. Bu teknik relatif olarak zor bir tekniktir ve Amerikan Kardiyoloji Kolejinin rapor ettiği potansiyel düşmeler olabilmektedir.

#### Protokol:

1. Antekübital bölgede bazal doppler kan akım hızı orta arter volümünden hesaplandı.
2. Sistolik kan basıncı üzerine 50 mmHg çıkıldı, 5 dakika beklendi, Kuf indirildi, 15 saniye içinde ölçüm yapıldı. USG kaydı kuf dilatasyonundan 5 dakika sonra kaydedildi.

3. Kuf'ın indirimesinden en az 10 dakika sonra, son ölçümden 5 dakika sonra NİTROGLİSERİN uygulandı. Maksimum etki 5dakika sonra görülür ve bu sırada görüntü kaydedildi (186).

Brakial arterden ölçümler yukarıda anlatıldığı gibi yapıldıktan sonra kayıtlar tutuldu. İstirahat halindeki ölçümlerde arter çapı, bazal çap(BÇ) ve arterial akım, bazal akım(BA) olarak, ilaç kullanılmadan verilen sheer stres (kan basıncının ölçülen sistolik kan basıncının 50mmHg üzerine çıkılarak tansiyon aletinin manşonunun 5 dakika şiş olarak tutulması ve gevşetilmesinden)'den hemen sonra (ilk 15 saniye içinde) ölçülen arteriel akım (Hiperemik dönem-Endotel bağımlı dilatasyon) (EBDİA), 5 dakika sonrasında ölçülen akım (EBDA), arterial çap(EBDÇ), gliserintrinitrat (Endotelden bağımsız dilatasyon) uygulanmasından 5 dakika sonraki akım (GTNA), arterel çap (GTNÇ) olarak kaydedildi.

Ölçümlerdeki delta değeri, bazal olarak ölçülen değerler ile stres sonrası ve gliserintrinitrat sonrasında ölçülen değerlere göre hesaplandı( $\Delta$ ).( $\Delta$ EBDÇ=EBDÇ sonrasındaki çap-bazal pozisyondaki çap (BÇ)). ( $\Delta$ GTN=GTN sonrasındaki çap - bazal pozisyondaki çap(BÇ)).

İstatistiksel analizde “for Windows” SPSS 9.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verildi. Gruplar arası değişkenler independent samples T-Test ile, Grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişkenler paired samples T-Test ile değerlendirildi. P değeri  $<0,05$  olanlar anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

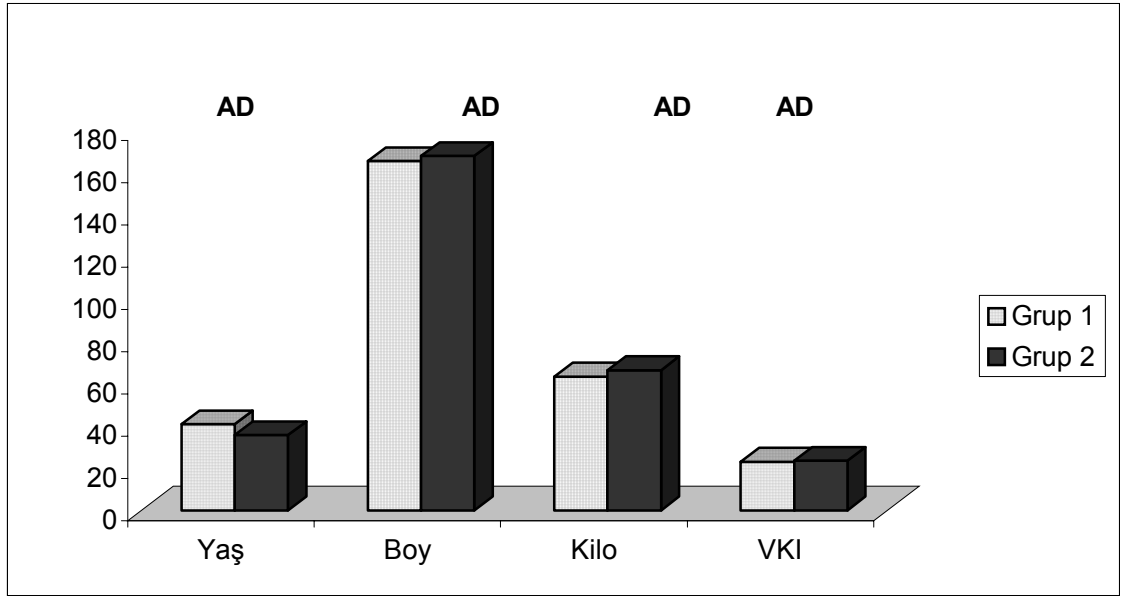
### 4.1 DİYALİZ VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:

Çalışmaya alınan olguların sayısı, 30 hasta (grup 1) ve 13 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 43 olarak belirlendi. Bunların yaş ve cinslerine göre dağılımı yapıldı.

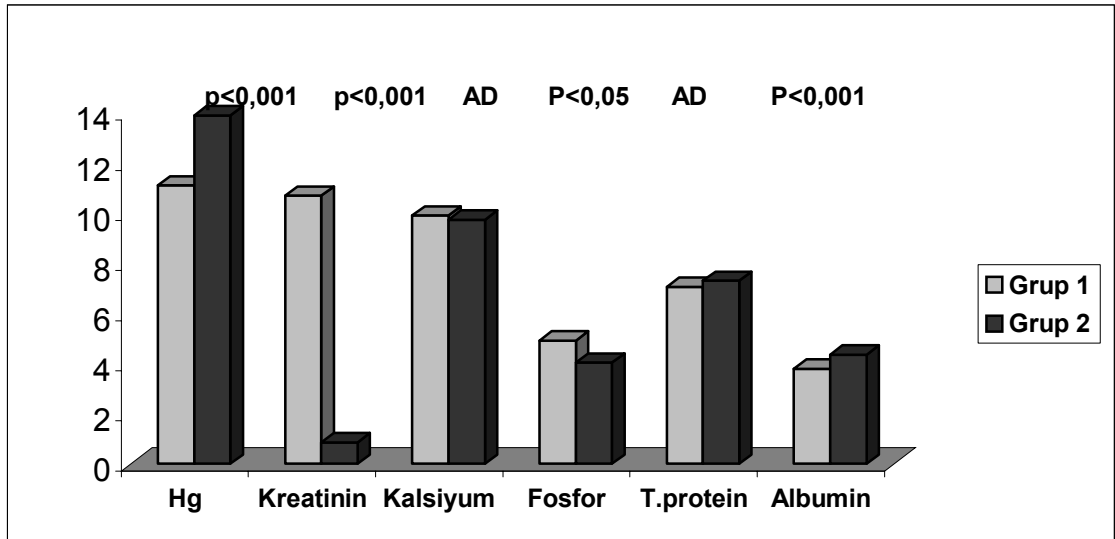
Hasta grubundaki (grup 1) hastaların 16'sı erkek, 14'ü kadın ortalama yaşları  $40,7 \pm 12$  yıl, sağlıklı kontrol grubunun (grup 2) 5'i erkek 8'i kadın ortalama yaşları  $35 \pm 9$  yıl idi. İki grubun da yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basınçları karşılaştırıldıklarında kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ( $P > 0,05$ ) (Tablo 4.1) (Şekil 4.1). Grup 1'de diyaliz yaşı ortalaması  $48,93 \pm 36,22$  yıl olarak hesaplandı.

**Tablo 4.1. Grup 1 ( NAC öncesi) ve Grup 2 olguların demografik özellikleri**

	Grup 1	Grup 2	P
Hasta sayısı(n)	30	13	
Cins (K/E)	14/16	8/5	
Diyaliz yaşı (ay)	$48,93 \pm 36,22$	-	
Yaş (yıl)	$40,76 \pm 12,55$	$35,69 \pm 9,25$	AD
Boy(cm)	$165,30 \pm 9,02$	$167,69 \pm 6,06$	AD
Kuru kilo (kg)	$63,30 \pm 15,09$	$66,38 \pm 9,04$	AD
VKI(vücut kitle indeksi)	$23,00 \pm 4,47$	$23,52 \pm 2,12$	AD
Sistolik kan basıncı(mmHg)	$116,00 \pm 14,93$	$104,61 \pm 9,67$	AD
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	$76,5 \pm 9,48$	$69,23 \pm 6,07$	AD



Şekil 4.1. Grup 1 NÖ ve Grup 2'nin yaş, boy, kilo, VKI açısından karşılaştırılması

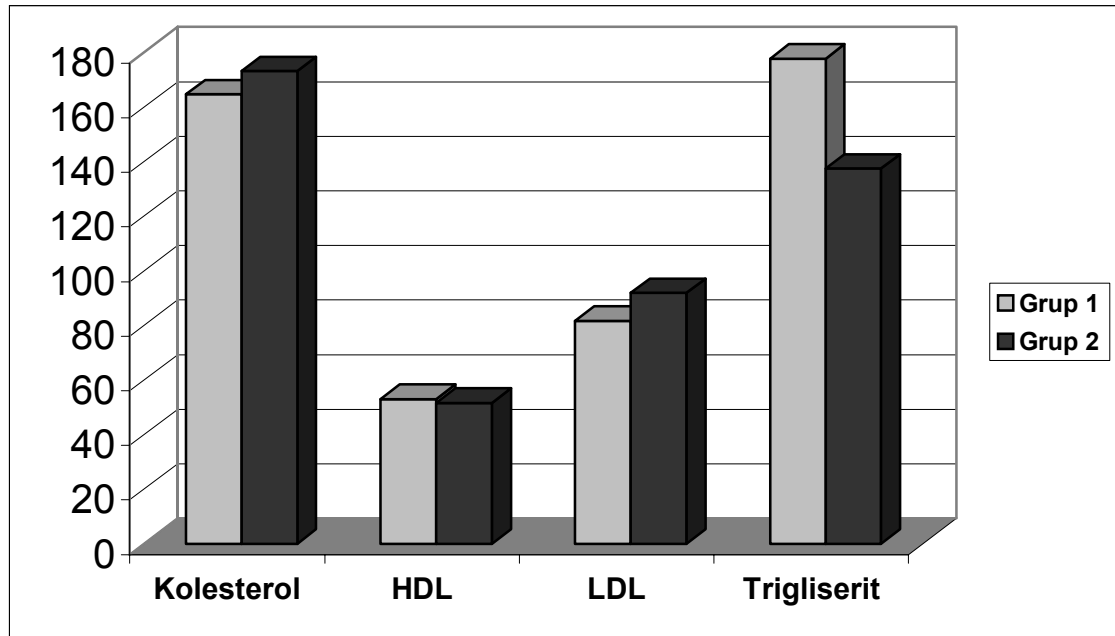


Şekil 4.2. Grup 1 NÖ ve Grup 2'nin Hg, kreatinin, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin açısından karşılaştırılması

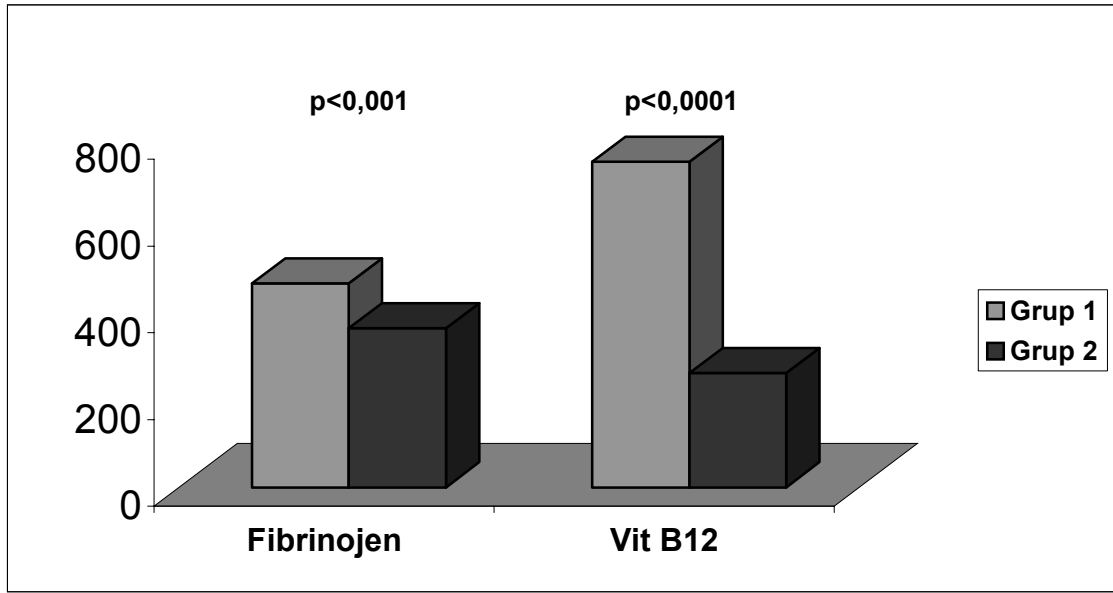


Grup 1'in NAC tedavisi öncesi ile grup 2'nin laboratuvar değerlerinin karşılaştırıldığında;hemoglobin, trombosit, albumin değerleri grup 1'de grup 2'ye göre düşük bulundu. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ). CRP, sedimantasyon, fosfor, bun, kreatinin, fibrinojen, folat vitamin B12, parathormon, ürik asit değerlerinde grup 1'de grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ( sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,05$ ) (Tablo 4.2)(Şekil 4.2, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6)

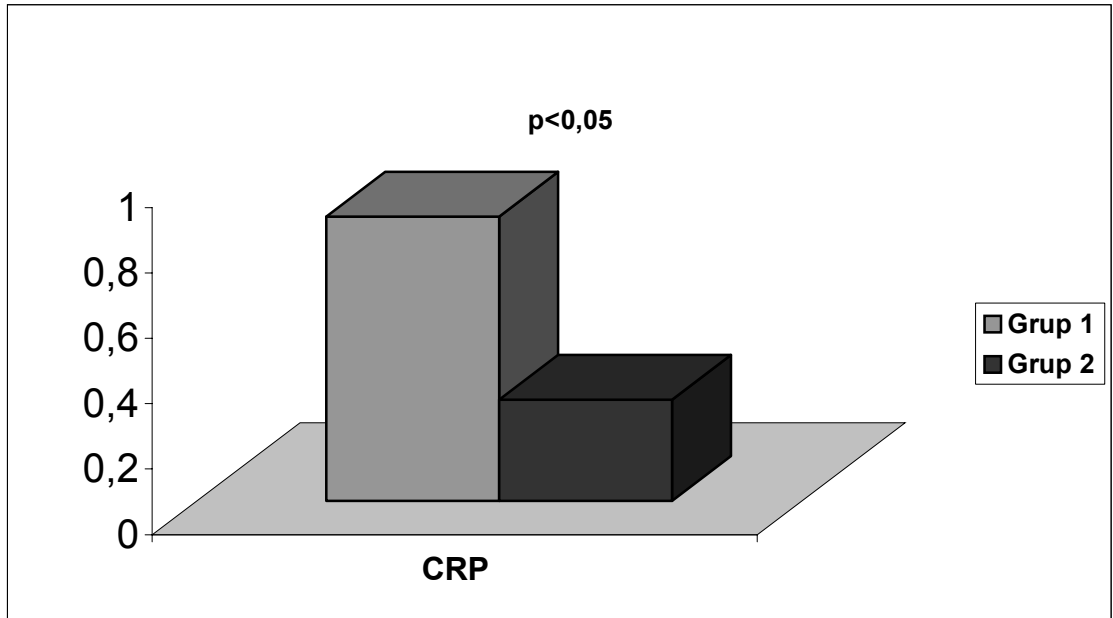
Total protein, kalsiyum, beyaz küre, glukoz, sodyum, potasyum, alkalin fosfataz, kolesterol, HDL, LDL, trigliserid değerleri karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.2).(Şekil 4.3)



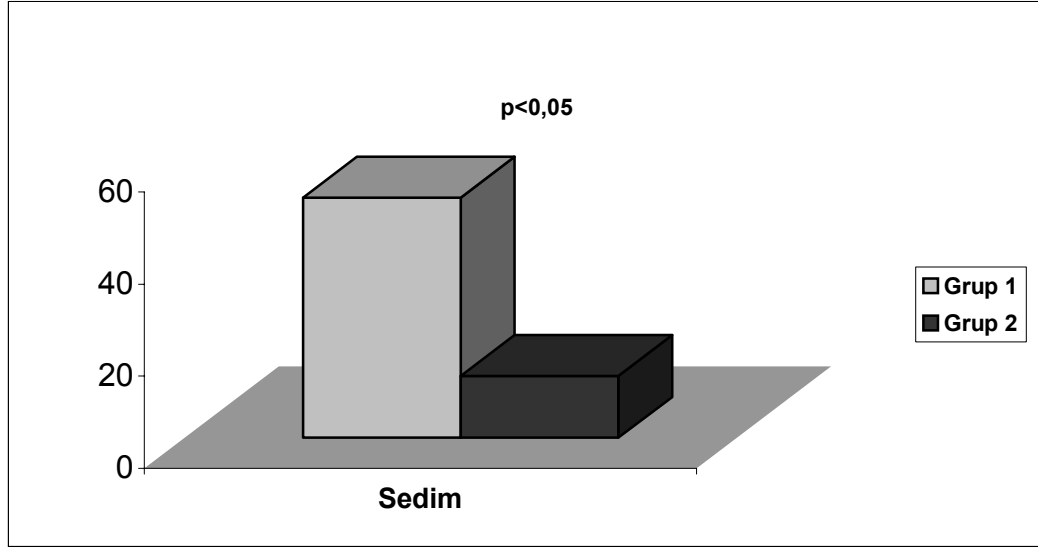
Şekil 4.3. Grup 1 NÖ ve Grup 2'nin lipit parametrelerinin karşılaştırılması



**Şekil 4.4. Grup1 NÖ-Grup 2'nin fibrinojen, Vitamin B12 değerlerinin karşılaştırılması**



**Şekil 4.5. Grup1 NÖ-Grup 2'nin CRP düzeyinin karşılaştırılması.**



**Şekil 4.6. Grup1 NÖ-Grup 2'nin sedimantasyon değerinin karşılaştırılması**

Grup 1 NAC tedavisi öncesi ile sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, CRP, glukoz, LDL ve fibrinojen'de NAC tedavisi sonrasında, NAC tedavisi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalma vardı (sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ). Fosfor ile alkalen fosfataz değerleri ise NAC sonrasında NAC öncesine göre istatistiksel olacak şekilde artış gözlemlendi (her ikisi için  $p<0,05$ ) (**Tablo 4.3**).(Şekil 4.11)

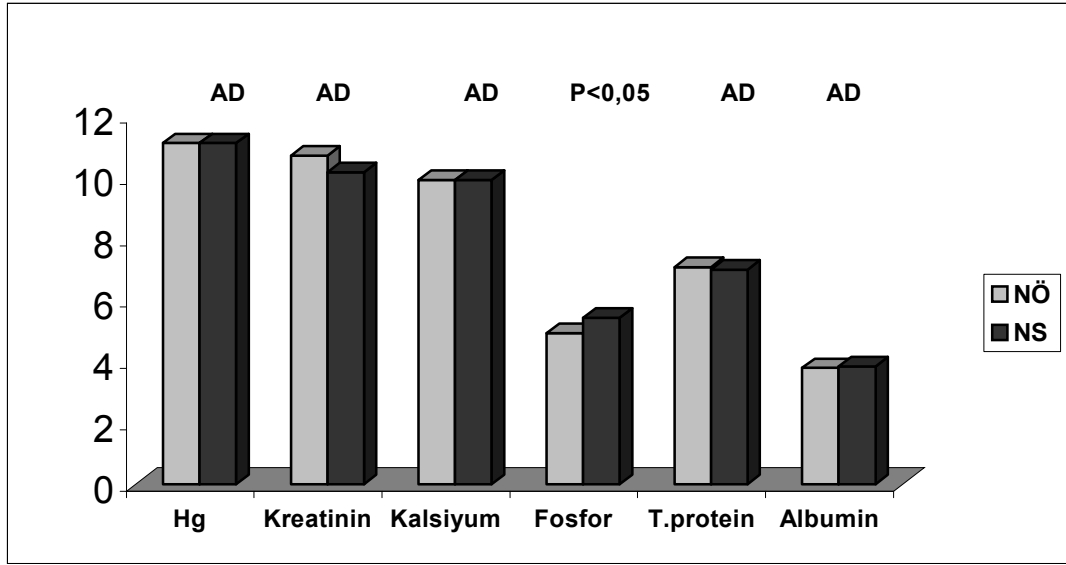
Grup 1'de NAC tedavisi öncesi ile NAC tedavisi sonrasında hemoglobin, beyaz küre, trombosit, sedimantasyon, sodyum, potasyum, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin, kolesterol, HDL, trigliserid, folat, vitamin B12, parathormon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fark yoktu ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.3**)(Şekil 4.7, Şekil 4.8.Şekil 4.9, Şekil 4.10)

**Tablo 4.2. Grup 1 ( NAC öncesi) ve Grup 2 olguların laboratuvar özellikleri**

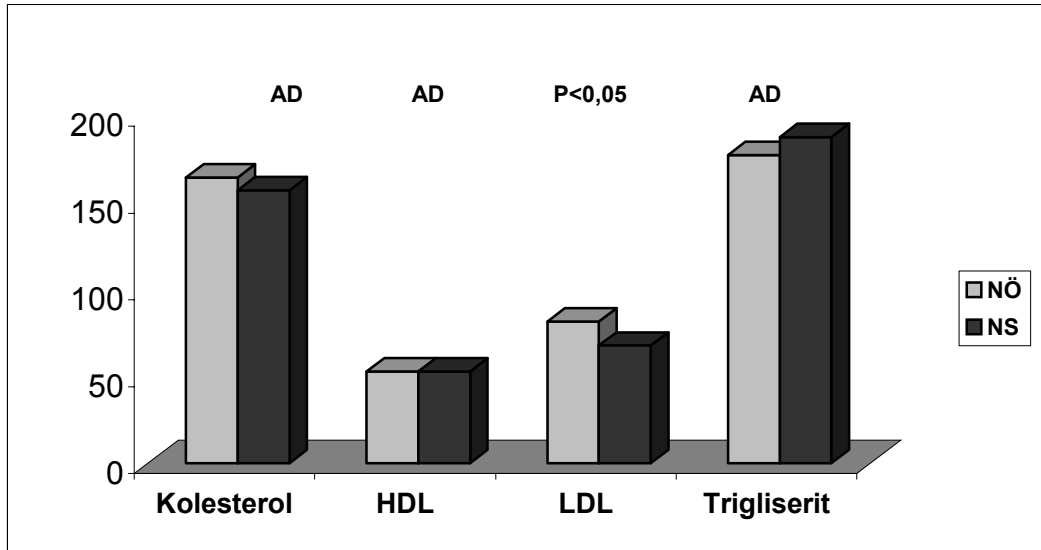
	<b>Grup 1(NÖ)</b>	<b>Grup 2</b>	<b>P</b>
Hb (gr/dl)	11.11±1.76	13.90±0.77	<0.001
Beyaz küre(10 <sup>3</sup> /ul)	7805.67±2095.5	7896.15±1697.6	AD
Trombosit(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	226.96±82.72	298.61±59.4	<0.01
CRP(mg/dl)	0.87±0.95	0.31±0.54	<0.05
Sedim(mm/saat)	52.16±28.68	13.38±6.38	<0.001
Total Protein(g/dl)	7.07±0.49	7.31±0.34	AD
Albumin(alb) (gr/dl)	3.79±0.33	4.35±0.26	<0.001
Kalsiyum(mg/dl)	9.91±0.90	9.74±0.39	AD
Fosfor(mg/dl)	4.92±1.23	4.04±0.36	<0.05
Ürik asit(mg/dl)	5.91±0.92	4.96±1.55	<0.05
Glukozmg/dl)	92.43±21.22	83.23±8.04	AD
Sodyum(mEq/L)	140.06±5.25	141.38±2.66	AD
Potasyum(mEq/L)	4.54±0.75	4.35±0.42	AD
Bun(mg/dl)	67.20±30.91	13.38±4.07	<0.001
Kreatinin(mg/dl)	10.70±3.44	0.86±0.15	<0.001
Alkalen fosfataz(U/L)	256.76±161.63	187.07±56.43	AD
Kolesterol(mg/dl)	164.63±37.54	173.15±25.37	AD
HDL(mg/dl)	53.00±13.9*0	51.61±11.67	AD
LDL(mg/dl)	81.61±47.82	91.84±16.80	AD
Trigliserid(mg/dl)	177.63±80.25	137.38±82.59	AD
Fibrinojen(sn)	470.13±107.29	366.61±97.93	<0.001
Folatng/ml)	14.13±6.70	8.18±1.85	<0.001
Vitamin B12(pg/ml)	751.08±429.09	263.38±77.20	<0.0001
PTH(pg/ml)	324.18±217.76	42.56±15.81	<0.0001

**Tablo 4.3 Grup 1 'in NAC öncesi ve sonrası laboratuvar özellikleri**

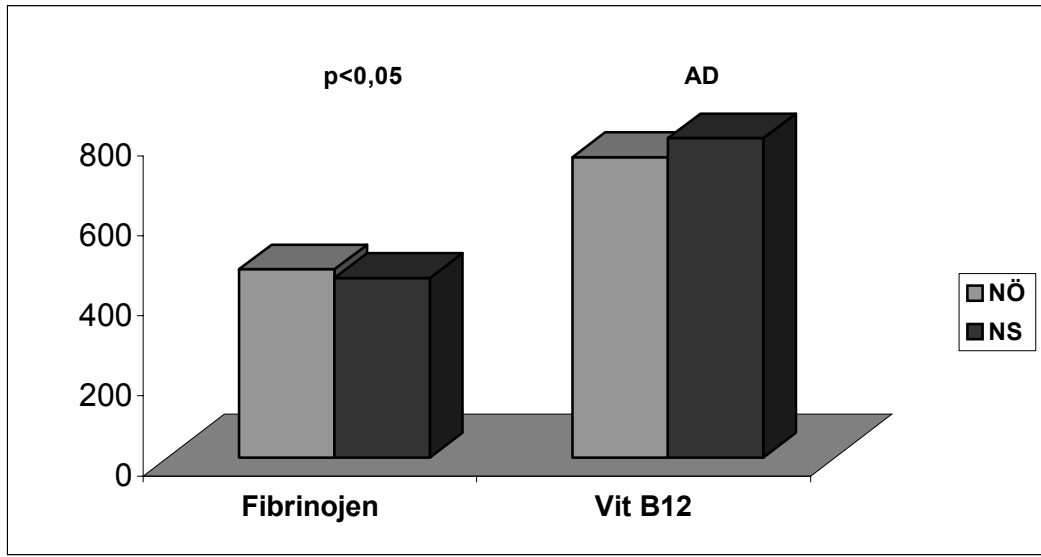
	<b>NAC Öncesi</b>	<b>NAC Sonrası</b>	<b>P</b>
Hg	11.11±1.76	11.11±1.91	AD
Beyaz küre	7800.67±2095.5	7803.31±1952.6	AD
Trombosit	226.96±82.72	227.83±66.61	AD
Sedim	52.16±28.68	50.23±33.50	AD
CRP	0.87±0.95	0.72±1.04	P<0.05
Glukoz	92.43±21.22	81.63±14.47	<0.05
Sodyum	140.06±5.25	138.90±3.96	AD
Potasyum	4.54±0.75	4.64±0.76	AD
Bun	67.20±30.91	64.96±31.89	AD
Kreatinin	10.70±3.44	10.17±2.82	AD
Kalsiyum	9.91±0.90	9.91±0.66	AD
Fosfor	4.92±1.23	5.43±1.33	<0.05
Alkalen fosfataz	256.76±161.63	278.56±173.89	<0.05
Total protein	7.07±0.49	6.99±0.60	AD
Albumin	3.79±0.33	3.84±0.37	AD
Total kolesterol	164.63±37.54	157.43±40.44	AD
HDL	53.00±13.90	53.1±14.44	AD
LDL	81.61±47.82	67.90±36.41	<0.05
Trigliserid	177.63±80.25	187.93±89.87	AD
Fibrinojen	470.13±107.29	448.96±105.03	<0.05
Folat	14.13±6.70	15.27±5.58	AD
Vitamin B12	751.08±427.09	797.66±416.98	AD
Parathormon	324.18±217.76	324.73±255.34	AD



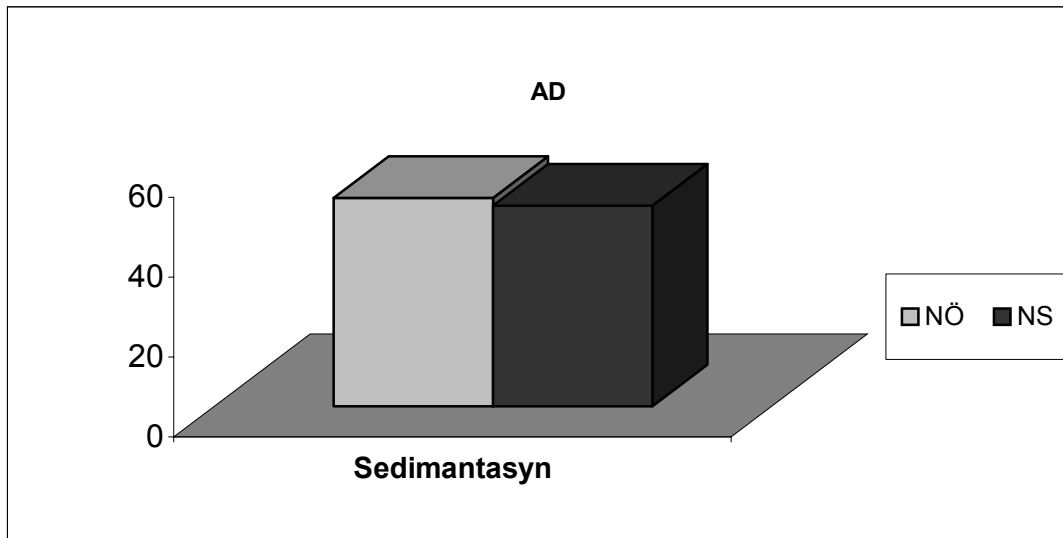
Şekil 4.7. Grup1 NÖ-NS Hg, kreatinin, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin değerlerinin karşılaştırılması



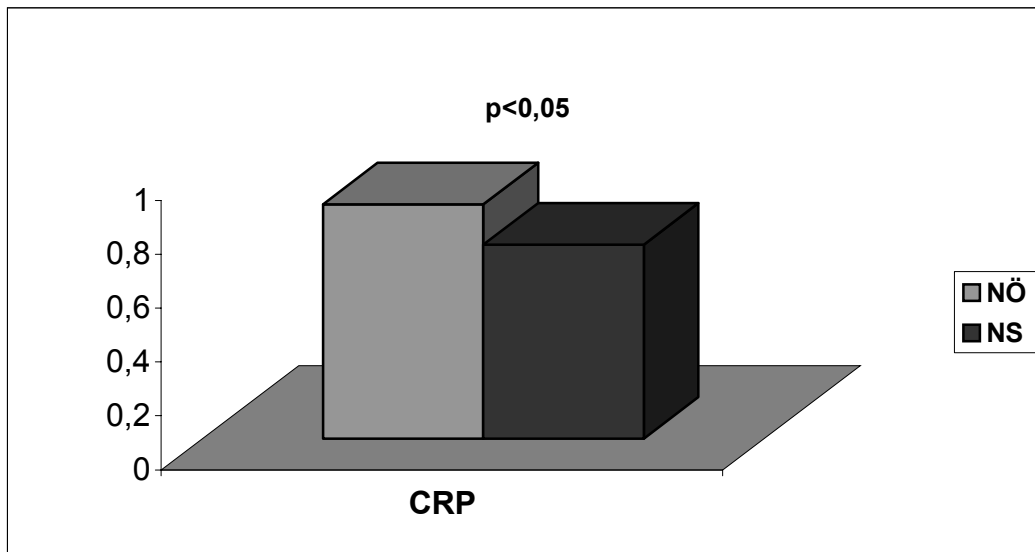
Şekil 4.8. Grup1 NÖ-NS Lipit parametrelerinin karşılaştırılması



**Şekil 4.9. Grup1 NÖ-NS Fibrinojen ve Vitamin B12 değerlerinin karşılaştırılması**



**Şekil 4.10. Grup1 NÖ-NS Sedimentasyon değerinin karşılaştırılması**



**Şekil 4.11. Grup1 NÖ-NS CRP değerinin karşılaştırılması**

Grup 1’de çalışmaya alınan hastaların 18 tanesi hemodiyaliz tedavisi, 12 tanesi periton diyalizi tedavisi alıyordu. Hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi gören hastaların üre azalma oranları (ÜAO), normalize edilmiş protein katabolizma hızı (nPKH), Kt/V değerleri NAC tedavisi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (**Tablo 4.4**).

**Tablo 4.4. Grup 1 NAC tedavisi öncesi ve NAC tedavisi sonrası diyaliz parametrelerinin karşılaştırılması.**

	N	NAC öncesi	NAC sonrası	P
UAO(Hemodiyaliz)	18	73.50±4.45	72.10±5.75	AD
UAO(Periton diyalizi)	12			AD
NPKH(Hemodiyaliz)	18	1.048±0.31	1.044±0.32	AD
NPKH(Periton diyalizi)	12	0.87±0.15	0.87±0.14	AD
kT/V(Hemodiyaliz)	18	1.40±0.19	1.46±0.25	AD
kT/V(Periton diyalizi)	12	2.04±0.42	2.09±0.45	AD



## 4.2 ENDOTEL FONKSİYONU ÖLÇÜM PARAMETRELERİ

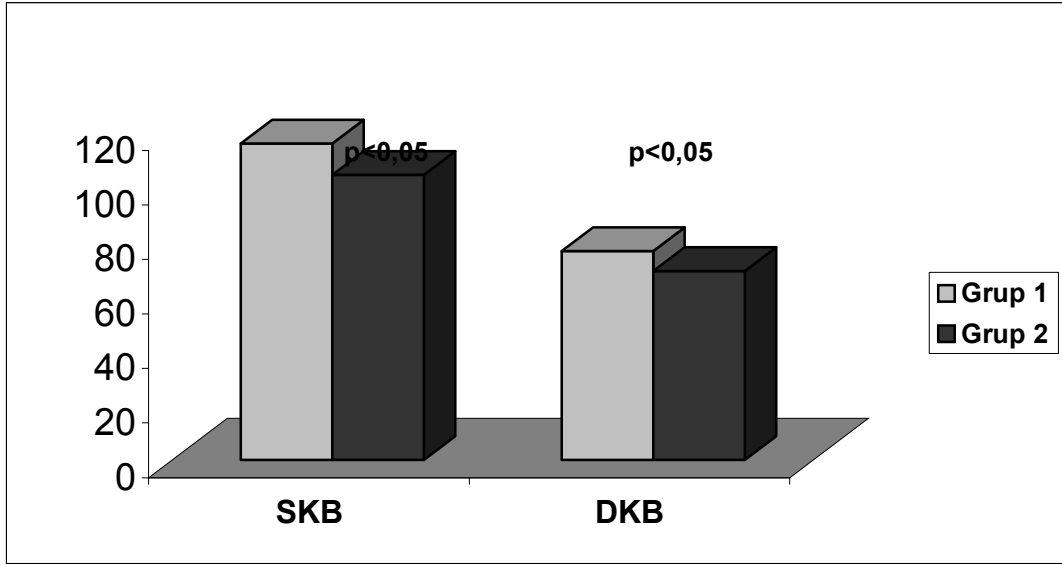
Grup 1 NAC tedavi öncesi grup 2'nin endotel fonksiyonu ölçüm parametreleri karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik kan basıncı grup 1'de grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti ( $p<0.05$ )(Tablo 4.5)(Şekil 4.12).

Bazal çap, EBDÇ, GTNÇ ölçümlerinde grup 1, grup 2'den daha yüksek değerler bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5)(Şekil 4.13).

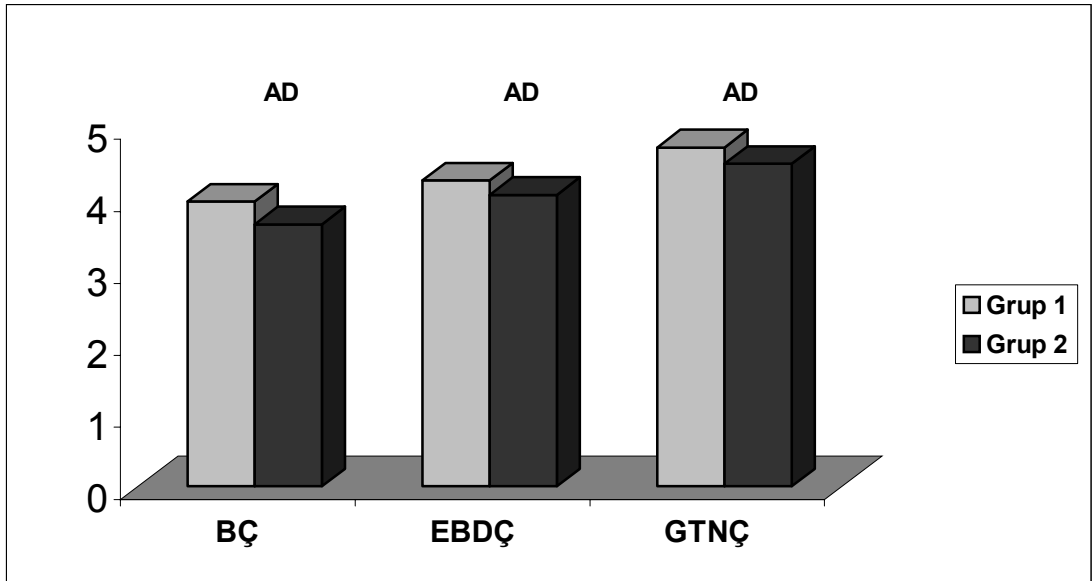
EBDÇ delta ile EBDÇ (%) değerleri ise grup 1'de grup 2'den daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). GTNÇ delta ile GTNÇ (%) değerleri ise grup 1'de grup 2'den daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ )(Tablo 4.5)(Şekil 4.14, Şekil 4.15).

**Tablo 4. 5. Grup 1 NAC tedavi öncesi ve grup 2'nin endotel fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması**

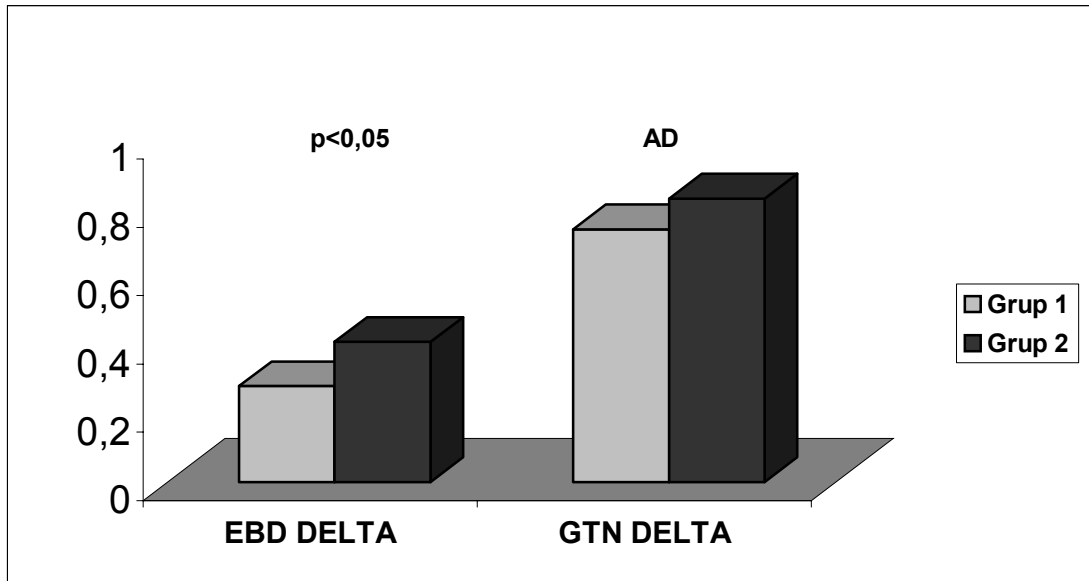
	Grup 1 (NAC öncesi)	Grup 2	P
Sistolik kan basıncı(mmHg)	116.00±14.93	104.61±9.67	<0.05*
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	76.50±9,48	69.23±6.07	<0.05*
Bazal çap(mm)	3.96±0.63	3.64±0.53	AD
EBD çap(mm)	4.25±0.63	4.05±0.57	AD
GTN çap(mm)	4.71±0.63	4.48±0.50	AD
EBD delta	0,28±0,17	0,41±0,11	<0.05*
GTN delta	0.74±0.27	0.83±0.15	AD
EBD(%)	7.52±5.05	11.33±2.95	<0.05*
GTN(%)	19.51±8.81	23.63±6.38	AD



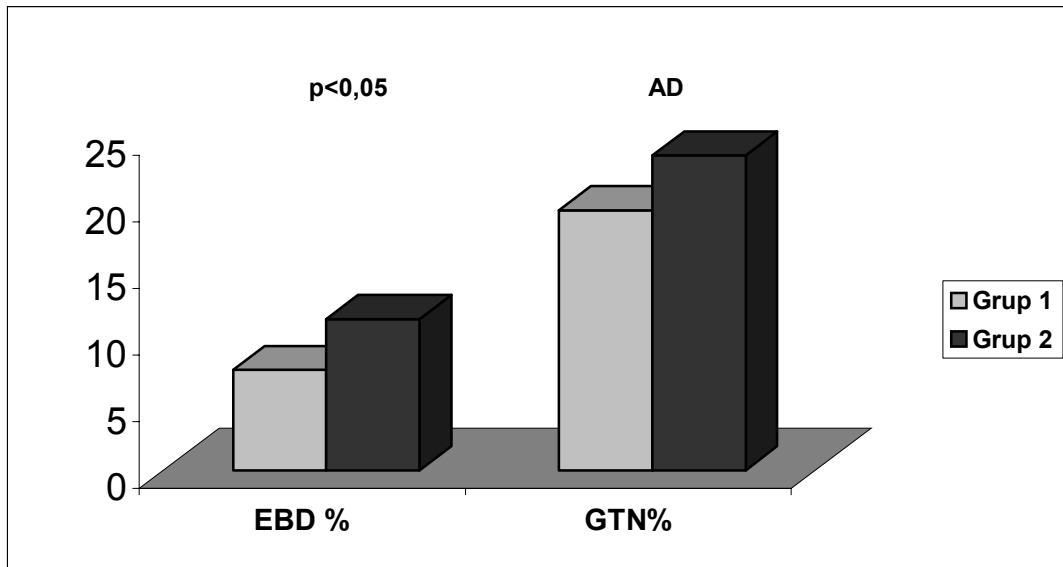
**Grafik 4.12. Grup 1 NÖ-Grup 2'nin Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının karşılaştırılması**



**Grafik 4.13. Grup 1 NÖ ile Grup 2'nin BÇ, EBDÇ, GTNÇ parametrelerinin karşılaştırılması**



**Şekil 4.14. Grup 1 NÖ ile Grup 2'nin EBD delta, GTN delta değerlerinin Karşılaştırılması**



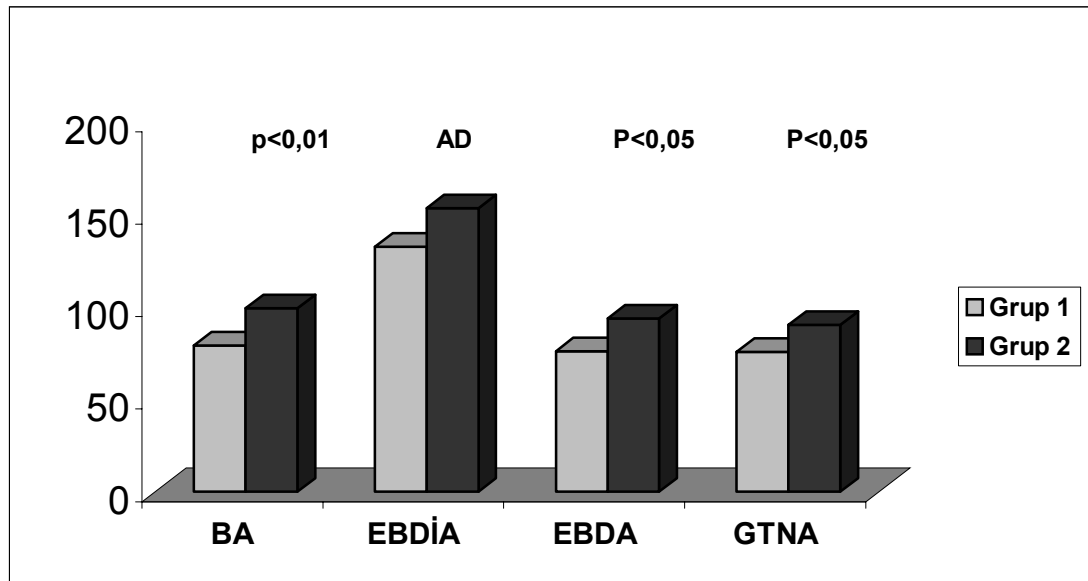
**Şekil 4.15. Grup 1 NÖ ile Grup 2'nin EBD % ve GTN % değerlerinin karşılaştırılması**

Bazal akım, EBD ilk akım, EBD akım, GTN akım Grup 1 (NAC öncesi)'de grup 2'den daha düşüktü. Bazal akım, EBD akım ve GTN akımdaki düşüklük

istatistiksel olarak anlamlı idi(sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ). EBD ilk akımdaki düşüklük ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6)(Şekil 4.16).

**Tablo 4.6. Grup 1 NAC öncesi ve grup 2'nin endotel fonksiyon parametrelerinden akımlarının karşılaştırılması**

	Grup 1 (NAC öncesi)	Grup 2	P
Bazal akım	79.06±22,76	99.07±15.33	<0.01
EBD ilk akım	132.50±42.63	153.38±25.39	AD
EBD akım	76.00±20.67	93.53±16.09	<0.05
GTN akım	75.53±20.27	90.07±10.92	<0.05



**Şekil 4.16. Grup 1 NÖ ile Grup 2'nin BA, EBDİA, EBDA, GTNA değerlerinin karşılaştırılması**

Grup 1 NAC öncesi ve NAC sonrasında CRP ile sedim değerlerinin karşılaştırılmasında;CRP için NAC öncesi değeri NAC sonrasından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldi ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.7). Sedimantasyon için ise NAC tedavi öncesi değeri NAC tedavi sonrası değerinden daha yükseldi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ )(Tablo 4.7).

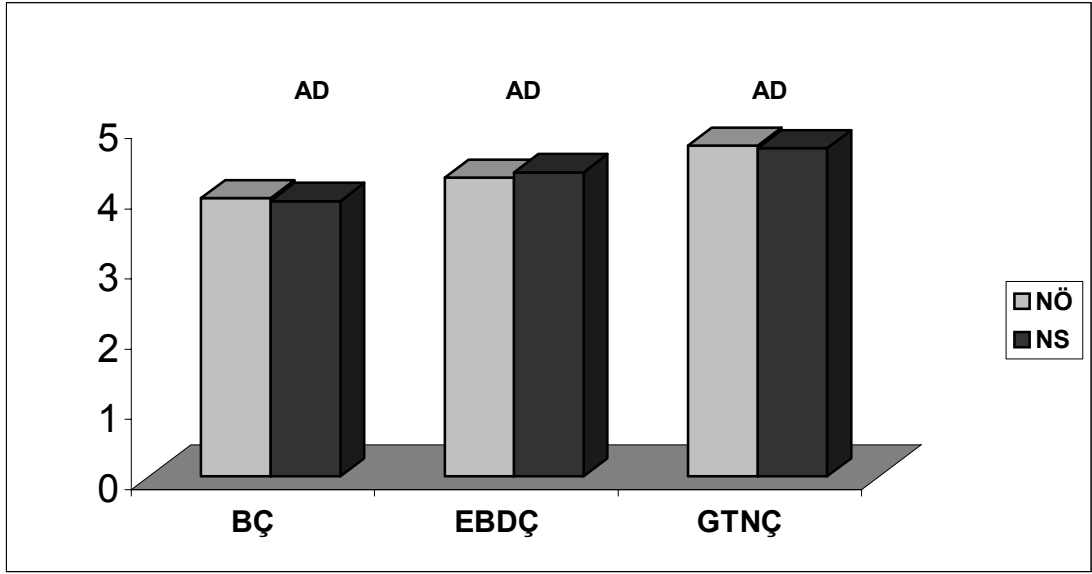
**Tablo 4.7 Grup 1 NAC öncesi ve NAC sonrası CRP ve sedim değerlerinin Karşılaştırılması**

	NAC öncesi	NAC sonrası	P
CRP	0.87±0.95	0.72±1.04	<0.05
Sedimantasyon	52.16±28.68	50.23±33.50	AD

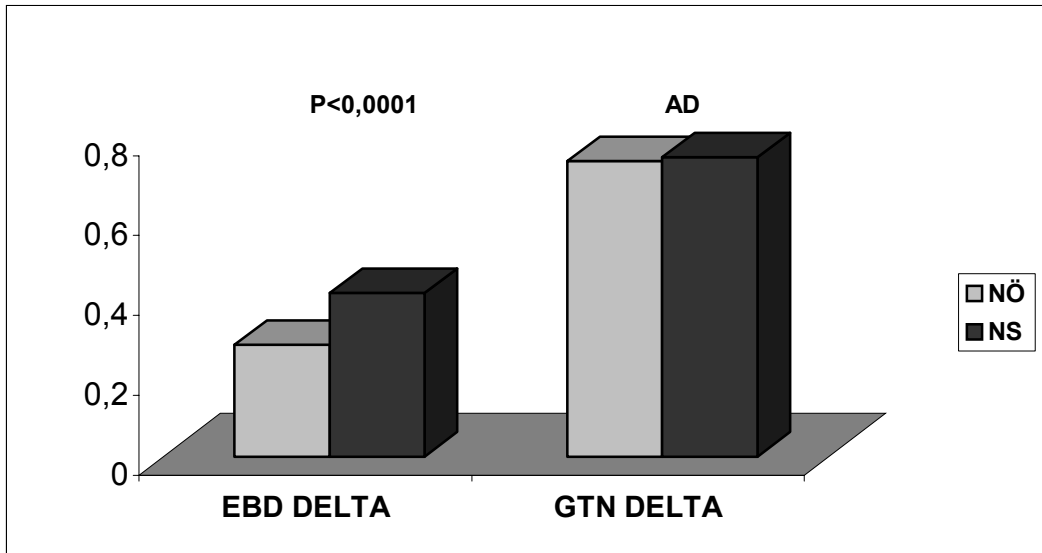
Grup1 NAC tedavisi öncesi ile sonrasındaki değerler karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Bazal çap, EBD çap, GTN çap, GTN delta, GTN (%) ölçülerinde ilaç öncesi ile sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). EBDÇ delta ve EBDÇ(%) değerlerinde ise ilaç öncesine göre ilaç sonrasında artış gözlemlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ) (Tablo 4.8)( Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.19)

**Tablo 4.8 Grup 1 NAC öncesi ve NAC sonrası endotel fonksiyonu parametrelerinin karşılaştırılması**

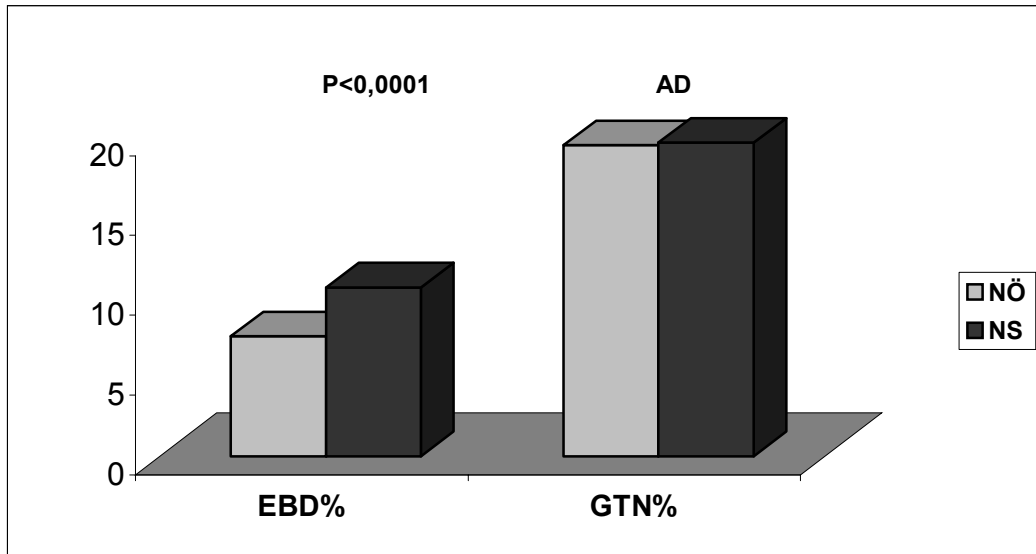
	NAC öncesi	NAC sonrası	P
Sistolik kan basıncı(mmHg)	116.00±14.93	115.83±14.20	AD
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	76.50±9.48	76.16±9.43	AD
Bazal çap(mm)	3.96±0.63	3.92±0.57	AD
EBD çap	4.25±0.63	4.33±0,60	AD
GTN çap	4.71±0.63	4.67±0.57	AD
EBD delta	0.28±0.17	0.41±0.11	<0.0001
GTN delta	0.74±0.27	0.75±0.22	AD
EBD(%)	7.52±5.05	10.59±3.22	<0.0001
GTN(%)	19.51±8.81	19.65±7.08	AD



Şekil 4.17. Grup1 NÖ-NS'da BÇ, EBDÇ, GTNÇ değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.18. Grup1 NÖ-NS'da EBD delta, GTN delta değerlerinin karşılaştırılması

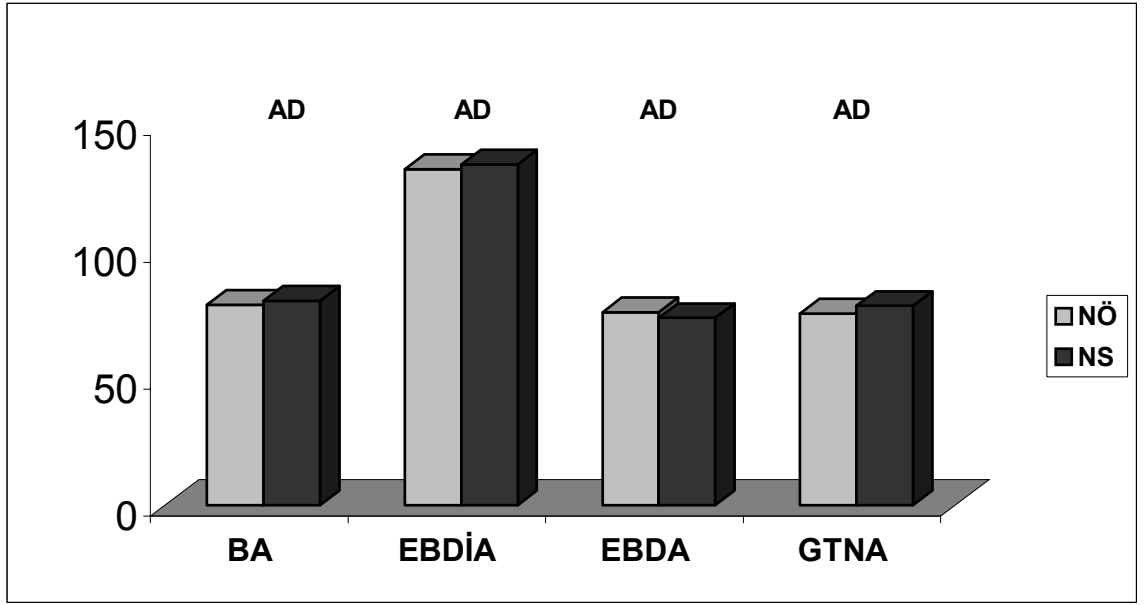


Şekil 4.19. Grup1 NÖ-NS'da EBD% ve GTN% değerlerinin karşılaştırılması

Grup 1'de NAC tedavi öncesi ile tedavi sonrasında bazal akım, EBD ilk akım, EBD akım, GTN akım değerleri karşılaştırıldığında NAC tedavi öncesi ile sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ )(Tablo 4.9)(Şekil 4.20).

**Tablo 4.9 Grup 1 NAC öncesi ve NAC sonrası endotel fonksiyonu parametrelerinden akımlarının karşılaştırılması**

	NAC öncesi	NAC sonrası	P
Bazal akım	79.06±22.76	80.56±24.63	AD
EBD ilk akım	132.50±42.63	134.36±36.82	AD
EBD akım	76.00±20.67	73.80±19.99	AD
GTN akım	75.53±20.27	78.63±20.68	AD



**Şekil 4.20 Grup1 NÖ-NS'da BA, EBDİA, EBDA, GTNA değerlerinin karşılaştırılması**



## TARTIŞMA

KBH (Evre 1-5, diyalize giren ve diyalize girmeyen) (8), KVH ve erken ölümler için majör risk faktörüdür (46). Üremik vasküler hastalık makro-mikrovasküler ve arteriyel kompliyansa azalma ile birlikte (47). 1970’li yıllardan beri KBH gelişip diyalize girenlerin KVH nedeni ile ölüm yaşlarının normal popülasyona göre daha genç olduğu bilinmektedir (48-50). ABD, Avrupa ve Japonya’da renal replasman tedavisi alan kronik böbrek hastalarının %50’den daha fazlasının ölümünde KVH ile ilgili bir sebep vardır. Bu yaş, cinsiyet ve ırka göre sınıflandırıldığında normal popülasyondan yaklaşık 10-30 kat daha fazla orandadır (3,5-8,51). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında 45 yaş ve üzerindeki diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite 100 kattan fazla artmıştır. 45 yaş altında ise bu oran 10 kata yakındır (5,8,9,51,52)

KVH prevalansı diyaliz hastalarında ve evre 1 - 4 KBH’da çok yüksek bir orandadır. Bu da KVH’ın SDBH’in başlangıcından önce de ortaya çıktığını göstermektedir (9-14).

Diyaliz hastalarının yalnız %16’sının EKG’si normaldir (59).

KBH’da kardiyovasküler risk faktörleri başlıca 3 çeşit KVH’a predispozan olabilirler .

Bunların birincisi miyokardiyal yapıdaki değişikliklerdir yani en önemlisi sol ventrikül hipertrofisidir (SVH) (%75) . SVH’i eksentrik SVH , konsantrik SVH ve SV remodelingini içerir. KBH’li olgularda konsantrik SVH’nin risk faktörleri hipertansiyona sekonder *overload* basınç artışı , arterioskleroz veya aortik stenozdur. Eksantrik SVH’nin risk faktörleri ise sıvı retansiyonuna sekonder *overload* volümünün artışı , anemi veya arterio-venöz fistüldür (13,18,60-62) .

İkinci KVH ise aterosklerozdur, üçüncüsü de arterioskleroz veya aorta gibi büyük damarların hastalığıdır (%40). Kan damarlarının remodelingi ve elastisite kaybı sertleşmiş ve esnekliğini kaybetmiş damarların oluşumuna öncülük eder. Bu son tanımlamaya göre diyaliz hastalarında KVH bağımsız sayılan önemli risk faktörlerindedir (13,18,63,64).

KAH olan hastalarda gerçek koroner lezyon insidensi tam olarak belli değildir. ABD “renal data sistem” verilerine göre akut koroner sendrom insidensi %2.9/yıl olarak bildirilmektedir(65).

KBH'li hastalarda *Framingham* risk faktörlerinin ne kadar doğru KVH sonuçlarında predikte ettiği (önceden belirttiği) belli değildir. Her ne kadar değişik çalışmalar *framingham* risk skalasının KBH'li hastalarda KVH riskine yakalanmalarının yeterli olmadığını göstermiş olsa da bu çalışmaların çoğu onların doğal kesiti ile engelleniyor denilmektedir (69-71). Eğer *framingham* risk skalası gerçekten yeterince KBH'lığın da KVH risk profilini belirleyemiyor ise, o zaman bunun gizli açıklaması ne olabilir ?

Üremik hastalarda kardiyovasküler mortalitedeki bu artışı sadece geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle (yaş, hipertansiyon, diyabet mellitus, hiperlipidemi ve sigara gibi) açıklamak mümkün değildir (9,19,20). Aterosklerozun üremik sendromlu hastalarda hızlı gelişmesinin nedeni oksidatif stres, kronik inflamasyon, malnutrisyon, kalsiyum-fosfat dengesinde bozulmalar, iyi tedavi edilmemiş anemi ve genetik faktörler gibi farklı risk faktörlerinin (geleneksel olmayan yada iyi bilinen risk faktörleri) sinerjik etkisi sonucunda endotel disfonksiyonunun gelişmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (9,19-21).

Biz de yapmış olduğumuz çalışmada evre 5 KBH hastalarında son yıllarda yapılan çalışmalarla sık olarak adlarından bahsedilen oksidatif stres, kronik inflamasyon, kalsiyum-fosfat dengesinde değişiklikler, anemi, malnutrisyon gibi faktörlerin etkisi ile oluşabilecek endotel disfonksiyonunu tespiti ve antioksidan tedavinin endotel disfonksiyonu üzerine düzeltici etkisini araştırdık. Literatür taramasında endotel disfonksiyonu üzerine C ve E vitamini etkisini araştıran çalışmalar olduğunu(182,183), NAC'ın kontrast madde nefropatisini ve angiografi sonrasında kontrast maddenin oluşturduğu renal yetmezlikli hastalarda NO metabolizması ve oksidatif stres üzerine etkisini gösteren çalışmalar vardı (186). Bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında hemodiyaliz esnasında intravenöz verilen N-asetilsisteinin plazma homosistein düzeylerini azalttığı, nabız basıncı ve endotelial fonksiyonu geliştirdiği gösterilmiştir (147). Bir diğer çalışmada ise oral N-asetilsisteinin hemodiyaliz hastalarında homosistein düzeyini azaltmadığı gösterilmiştir (148). Ancak endotel disfonksiyonunu brakial arter çapını doppler ultrasonografi ile ölçerek NAC'ın etkisini gösteren çalışmaya rastlamadık.

Malnutrisyon evre 1-4 KBH hastalarında prevalansı %20-%80 , evre 5 KBH hastalarında (PD ve HD) diyaliz modalitesi, nutrisyonel durum, hasta populasyon

kaynağındaki değişikliklere bağlı olarak değişmekle beraber prevalansı %23-%73 olarak değişmektedir (151,152). Yapılan alışmalar KBH hastalarında malnutrisyon ile yüksek morbidite ve mortalite arasında gl bir ilişkinin bulunduğunu göstermektedir (153). Plazma albumin düzeyi 4g/dl'nin altında olan hastalarda mortalite oranı artmaktadır. Bu oran albumin düzeyine bağımlı olarak değişmektedir. Albumin düzeyi 3-4 g/dl arasında olan hastalarda mortalite hızı daha yavaş seyrederken, 3g/dl'nin altında olanlarda mortalite daha hızlı seyretmektedir. Periton diyalizi yapan hastalarda ise serum albumin düzeyinde artış ile mortalite arasında ters bir ilişki vardır (27,153).

KBH hastalarında yalnızca yüksek malnutrisyon prevalansı bulunmamakta, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerin oluşma sıklığında da artış görülmektedir (154-156). Malnutrisyona ve aşırı kilo kaybına yol açan durumlarda inflamasyona neden olabilmektedirler. Oksidatif stres her iki durumdada altda yatan başlıca neden olarak düşünülmektedir (9). KBH hastalarında inflamatuvar cevabın artışının başlıca nedenleri;proinflamatuvar sitokinlerin klirensinde azalma, artmış volüm yükü ve beraberinde endotoksinemi, oksidatif ve karbonil stres, antioksidan düzeyinin azalmasıdır (9).

Çalışmaya alınan tüm vakalar (alışma ve kontrol grubu) oksidatif stres ve endotel disfonksiyonuna zemin oluşturarak KVH oluşturabilecek klasik risk faktörü (sigara, DM, hipertansiyon, lipit profil bozukluğu gibi.) olmayan vakalardan seçildi.

Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol grubu yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sitolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı açısından karşılaştırıldığında fark yoktu. Hasta grubu NAC ncesi dönemi ile kontrol grubu, total protein, total kolesterol düzeyi, LDL kolesterol, HDL kolesterol düzeyi karşılaştırıldığında fark yoktu. Albumin'de ise hasta grubunda kontrol grubuna göre düşüklük vardı ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak albumin değeri 3.5gr/dl'nin üzerinde idi, buda malnutrisyonu olan hastaların albumin düzeyinden yüksekti. Tüm bu bulgular hasta grubunda malnutrisyon olmadığını gösteriyordu.

Bizim alışmamızda trigliserid düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı fark yoktu. KBH hastalarında hipertrigliseridemi görülmektedir. Trigliserid yksekliliğinin nedeni lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz aktivitesinin azalması sonucu klirens azalması ve insülin direncindeki artış olduğu

düşünülmektedir (103). Hastalarımız diyetlerine iyi uyduklarının bir göstergesi olarak yorumlanmıştır.

Total kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Evre 5 KBH hastalarında total kolesterolün genelde normal düzeyde olduğu bilinmektedir. Bunun nedeninin kısmen bazı hastalarda görülen malnutrisyon olabileceği düşünülmektedir (103).

HDL kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatür ile uyumlu olarak hasta grubunda HDL dışı kolesterol düzeyi 130mg/dl'nin altında idi(101).

LDL kolesterol düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Literatürde diyaliz yetersizliği olmayan hastalarda (Hasta grubumuzda hemodiyaliz hastaları için;kT/V:1.4, periton diyaliz hastaları için;kT/V:2,04) hedef olarak belirlenen LDL kolesterol düzeyi 100mgr/dl'nin altında olmasıdır.(101). Bizim değerlerimizde bununla uyumludur.

Düşük kolestrolün aynı zamanda düşük serum albümini ve yüksek CRP ile seyretmesi düşük kolestrol'ün malnutrisyon ve inflamasyon için bir marker olabileceği anlamına gelir. Bu durum bazı kolesterolü düşük KBH hastalarında gözlenen mortalite artışı SDBH hastalarında yaygın olan yetersiz beslenme ve sistemik hastalık ile bağlantılı olabilir (101,103). Diyaliz hastalarında çeşitli nedenlerden dolayı inflamatuvar cevabın arttığı bilinmektedir. Sık olarak klinikte inflamatuvar cevap takibinde CRP kullanılmaktadır (9,22). Diyaliz hastalarında inflamasyonun malnutrisyonu artırdığı, bunun da oksidatif stresi artırarak hızlanmış ateroskleroza zemin hazırladığı bilinmektedir (30-32). Akut inflamasyon göstergesi olarak CRP, interlökin-6 artar ve interlökin-10 azalır. KBH hastalarında da bu sitokinler de benzer değişiklikler olmaktadır. Yine son zamanlarda yüksek CRP düzeyi ile artmış KVH risk arasındaki ilişkiyi gösteren birçok yayın vardır (155,156). MİKS'in aterosklerotik KVH gelişmesinde ve KBH mortalite ve morbidite artışında etkili olması nedeni ile bu ilişkiyi vurgulamak için MİA sendromu olarak yeni bir sendrom tanımlanmıştır.(157,158). Bu sendromu oluşturan parametreler birbirlerinin etkisini artırarak bir kısır döngüye neden olabilirler(31).

KVH ile MİKS arasında sıkı bir ilişki vardır. Ancak bu ilişki henüz tam olarak aydınlatılmamış olsada bu hastaların %28-52'inde inflamasyon belirleyicis

olan CRP, IL-6 düzeylerinde artma, IL-10 düzeylerinde azalma saptanmakta olup bunların yüksek öngörüselle değerleri vardır (151,154-156). Diyaliz hastalarında inflamasyonun potansiyel kaynakları yalnızca kataterler, greftler, şantlar değildir. Diyaliz membranı aracılığı ile oluşan makrofaj aktivasyonlarında önemli role sahiptir. KBH'da inflamatuvar nedenlere bağılı olarak akut faz yanıtında artış gözlenmektedir (9,159)

MİA sendromunda malnutriyon, inflamasyon, ateroskleroz ve beraberindeki oksidatif stres artışı bir kısır döngü ile birbirlerini olumsuz yönde güçlendirmektedirler. Bu kısır döngüde herhangi bir basamak baskılandığı zaman KBH hastalarındaki oksidatif stres azalacak, endotel disfonksiyonunda düzelmeler görülmektedir. Sonuçta KVH gelişme riski azalarak sağkalım artmaktadır(31,32)

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da inflamatuvar gösterge olarak CRP, fibrinojen ve sedimantasyon düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundan yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi.

Başlangıçta yine hastaların endotel fonksiyonları değerlendirildi. Endotel fonksiyonları değerlendirmek için mevcut çalışmalar göstermiştir ki SDBY bozulmuş endotel disfonksiyonu ile gider. SDBY'li hastalarda ED'un değerlendirilmesinde doppler ultrason, vasküler hücre markerlarının ölçümü, damar duvarı hareket dedektörü ve oklüzyon pletismografi kullanıldı ve bütün bu çalışmalarda SDBY'de ED'u gösterildi (177). Annuk ve ark. yaptıkları çalışmada evre 3-5 KBH hastalarında CRP, oksidatif stres markırları ve endotel fonksiyonunu değerlendirdiler. Endotel fonksiyonu pletismografi ile değerlendirildi ve kontrol grubuna göre KBH hastalarında EBD bozulmuş, GTN cevap ise normal olarak bulunmuştur. Yine bu hastalarda oksidatif stres markırlarında ve CRP'de artış bulunmuştur(187). Guldener ve ark. 1998 yılında periton diyalizi hastalarında yaptıkları çalışmada evre 5 KBH hastalarında EBD bozuk olduğunu, GTN'ye cevabın normal olduğunu brakial arter ultrason ölçümleri ile göstermişlerdir (188). Ghiadoni ve ark (183). 2004 yılında, Yılmaz ve ark(189,190). 2005 ve 2006 yılında KBH hastalarında EBD'un bozuk olduğunu göstermişlerdir. Giadoni ve ark.(183) çalışmalarında 3 grup (Diyalize girmeyen konservativ tedavi gören, diyalize giren, sağlıklı kontrol grubu) kullanmışlardır. Sağlıklı kontrol grubuna göre diyalize giren hastalarda daha fazla endotel fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres markırlarında

daha fazla yükseklik bulunmuştu. Bu da diyalize giren hastalarda diyalizörlere bağlı sitokin artışı ve inflamasyonun endotel disfonksiyonunun daha fazla olmasına katkıda bulunduğu şeklinde yorumlanabilir.

Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre EBD delta ve EBD% değerleri daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu ( $p<0.05$ ) Buna karşılık GTN cevap (GTN delta, GTN %) kontrol ve hasta grubunda benzerdi. Bu da bizim hasta grubumuzda EBD bozuk olduğunu gösterdi. Literatür ile uyumlu olarak bulundu....

Çalışmamızın ikinci bölümünde hastalara 6 hafta süre ile NAC verildi. Hastalarda inflamasyon markıları, lipit profilleri ve endotel fonksiyonları tekrar değerlendirildi.

Hasta grubunda NAC tedavisi öncesi (NÖ) ile NAC tedavi sonrası (NS) CRP düzeyleri karşılaştırıldığında NÖ'ye göre NS'da düşük bulunmuştu. Diyaliz hastalarında MİA sendromu ile oksidatif stres birlikteliği ile endotel disfonksiyonuna neden olduğu ve sonuçta KVH riskinin arttığı bilinmektedir(30-32). Buradaki kısır döngünün durdurulabilmesi için basamaklardan birinin (örneğin inflamasyonun (CRP)) kırılması etkili olacaktır (31,32). Yine diyaliz hastalarında inflamasyonun malnutrisyonu artırdığı, bunun da oksidatif stresi artırarak hızlanmış ateroskleroza neden olduğu bilinmektedir (30-32). Ayrıca hastalarımızda sedimantasyon değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma vardı. Fibrinojen düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olarak şekilde azalma gözlemlendi. Çalışmamızda güçlü bir antioksidan olan NAC ile oksidatif stresin ve endotel disfonksiyonu gelişiminin bir ayağı olan inflamasyonun markırlarında azalma gözlenmiştir. Bu da NAC'ın endotel disfonksiyonu ve KVH riskinde azaltıcı etkisi olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Hemodiyalize giren hastalarda yapılan çoğu çalışmada hiperhomosisteineminin KVH ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (140). Plazma homosistein düzeyinin artmasının nedenleri;azalmış renal ekskresyon, metabolizmasında etkili vitamin B6, B12 ve folat eksikliği etkilidir. Bu hastalarda KVH gelişme riski daha yüksek orandadır. Homosistein seviyesi evre 5 KBH'li hastalarda bazen özellikle konvansiyonel dozlardaki vitamin B ve Folat ilavesine direnç göstermektedir. Yüksek doz folat ilavesi homosistein düzeylerini normale

çeviremese de daha düşük seviyelere çekebilir(141,145) Bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında hemodializ esnasında intravenöz verilen N-asetilsisteinin plazma homosistein düzeylerini azalttığı, nabız basıncı ve endotelial fonksiyonu geliştirdiği gösterilmiştir (147) Bir diğer çalışmada ise oral N-asetilsisteinin hemodializ hastalarında homosistein düzeyini azaltmadığı gösterilmiştir (148).

Homosistein metabolizmasında etkili olan folat ve B12 vitamini düzeylerinde NO ile NS karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Her ikisinde plazma düzeyleri normalden daha yüksek düzeyde bulunmuştu.

NÖ ile NS'da hasta grubunda kT/V açısından karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış gözlemlendi. Bu da hastalarımızda tedavi öncesi ve sonrasında diyalize bağlı olabilecek inflamatuvar etkinin en az düzeye indirildiğinin bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

NAC sonrasında albumin ve lipid profili değerlendirildiğinde; hastalarımızda NAC öncesine göre NAC sonrasında albumin, HDL kolesterol, trigliserid düzeylerinde artma vardı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. LDL kolesterol düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde bir azalma gözlenmiştir.

MİA sendromundaki parametrelerin birbirine etkileyerek diyaliz hastalarında KVH'da artma ve sağkalımda süresinde kısalma olabileceğinden daha önce bahsedilmişti (31,32). Diyaliz hastalarında beslenme göstergesi olarak kullanılan albumin düzeyleri antioksidan ajan olan NAC ile 6 hafta gibi kısa bir sürede dahi oksidatif stresin baskılanması sonucunda artış gözlenmiştir. Bu da NAC'ın etkinliğini ve hasta grubunda oksidatif stresin baskılanmasının önemini göstermesi açısından önemlidir.

Trigliserid düzeyindeki istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış yine hastalardaki beslenme göstergesi olarak olumlu bir bulgu olarak kabul edilebilir. Diyaliz hastalarında total kolesterol düzeylerinin genelde normal olduğu, buna kısmende olsa malnutrisyon ve inflamasyonun katkıda bulunduğu daha önce bahsedilmişti (101,103). Hasta grubumuzda total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmasada, artış gözlenmesi hastalarımızın NS'da NÖ'de olduğu gibi malnutrisyondan uzak oldukları lehine yorumlanabilir. HDL kolesterol düzeyinde artış vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum NAC alım süresinin

uzatılması ile total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerindeki artış daha anlamlı düzeye çıkabilirdi.

LDL kolesterolün oksidize LDL halini almasıda aterosklerozda önemli bir etkidir. KBH olan hastalarda üremi nedeni ile artan oksidatif stres, kompleman ve sitokin üretimi LDL kolesterolün endotel hücresine girişine ve burada oksidize LDL haline gelmesine sonrada makrofajlar tarafından fagosite edilerek köpük hücresi oluşmasına neden olacaktır. Oluşan köpük hücresi ise salgıladığı sitokin ve inflamatuvar yanıt ile endotelde hasara neden olacaktır (104,105). Bizim çalışmamızda hasta grubumuzda NS'da NÖ'ne göre LDL kolesterol düzeyinde anlamlı olacak şekilde azalma vardı. Bu çok önemli bir sonuç olarak kabul edilebilir. Çünkü yukarıda bahsedildiği gibi LDL kolesterol düzeylerinin yüksekliği ateroskleroz ve beraberinde KVH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Bu sonuçlarda bizim hastalarımızın çalışma süresince aterosklerozda uzak kalması açısından önemlidir. Ayrıca kısa süreli NAC tedavisinin bile aterosklerozu negatif etkilemesi açısından etkilidir.

NO'nun endotele bağımlı vazodilatasyonu koruma yeteneği yalnızca üretim miktarına değil biyoaktivasyon hızına da bağlıdır. Azalmış endotel hücresi durumunda bile, NO endotel fonksiyonunu sürdürebilmekte, düşük ROS konsantrasyonlarını temizleyebilmekte ve lipid peroksidasyon radikal zincirini sonlandırabilmektedir (162) Ancak oksidatif stres durumunda, NO tükenmekte ve ONOO<sup>-</sup> birikmektedir. Bu durum vazokonstriksiyon, inflamasyon, damar ve böbrek fonksiyonu bozukluğu ile sonuçlanan bir zinciri başlatabilmektedir.

NO sentezinin inhibe edilmesi KBH hastalarında sık görülen bir bulgudur. Bu inhibisyon sonucunda vazokstriksiyon, hipertansiyon gibi istenmeyen kardiyovasküler olaylara yol açmaktadır. NO üretimi KBH olan hastalarda plazma asimetrik dimetil arginin (ADMA) düzeylerindeki artışa sekonder olarak azalabilmektedir (134,135) Yinede son yıllarda yapılan çalışmalarda KBH hastalarında ADMA düzeyleri KVH'lar da mortalitenin değerlendirilmesinde önemli bir kriterdir (134). Ayrıca Yılmaz ve ark. ADMA düzeylerinin KBH hastalarında yüksek ve böbrek transplantasyon yapılan hastalarda ise azalma olduğunu göstermişlerdir(188,189).



Diyaliz hastalarında görülen inflamasyonu ve oksidatif stres bunlara bağlı olarakta endotel disfonksiyonunu düzeltmek için bir takım tedavi yöntemleri önerilmiştir. Özellikle E vitamini, C vitaminini, statinler, ADE inhibitörleri, glitazonlardan bahsedilmektedir. SPACE çalışmasında E vitaminin güçlü bir anti oksidan olduğu gösterilmiştir(191). Yine E vitamini kaplı diyalizörlerin kullanımı ile endotel fonksiyonlarında düzelme olacağı gösterilmiştir (192). Statinlerin diyaliz hastalarında antiinflamatuvar özellikler gösterebilirler(101,193). Glitazonlar inflamatuvar yanıt genlerinin aktivasyonunu inhibe ettiği ve immün sistemi düzenlediği gösterilmiş olan bir başka ilaç grubudur (155).

Bunlara ek olarak NAC'in, SDBY'li hemodiyaliz hastalarında yapılan randomize ve kontrollü bir çalışmada antioksidan etkinliği araştırılmıştır. NAC kullanan hastalarda miyokard infarktüsü, iskemik stroke, periferik vasküler hastalık gibi primer kardiyovasküler sonlanma noktalarında ve total mortalitede iki grup arasında SDBY'likli hastalar lehine olacak şekilde anlamlı bir fark gözlenmiştir (36). Diğer bir çalışmada da asetilsisteinin intravenöz uygulanmasından sonra, plazma homosistein düzeylerinin azaldığı ve pletismografi ile endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir (148).

Ghiadoni ve ark.'nın (183) yaptığı çalışmada 3 grup belirlenmiş olup; konservativ tedavi gören KBH hastaları, diyalize giren KBH hastaları ve sağlıklı kontrol grubu. Diyalize giren ve girmeyen KBH hastalarına 2gr oral C vitamin verilmesinden önce ve 2 saat sonra brakial arterden doppler ultrasonografi ile endotel disfonksiyonu değerlendirilmiş. Sonuçta ilaç öncesinde EBD% değişiminde en az artma diyaliz hastalarında görülürken (endotel disfonksiyonu en fazla) ilaç sonrasında diyaliz hastalarında EBD% değişiminde belirgin düzelme gözlenmiştir (183).

Bizim çalışmamızda NÖ ile NS endotel fonksiyonları karşılaştırıldı. EBD delta ve EBD% NS'da NÖ'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış vardı. Bu da endotel fonksiyonlarında düzelme olduğunu gösteriyordu. GTN delta ve GTN% açısından karşılaştırıldığı zaman NÖ ile NS arasında fark gözlenmediği görüldü. Her iki sonuçta antioksidan tedavinin endotel disfonksiyonu üzerine olan iyileştirici etkisini destekliyordu. Ancak biz literatürden farklı olarak NAC'i oral 6 hafta bir

süre vermemiz ve endotel fonksiyonu değerlendirmesini doppler ultrasonografi ile yapmamız açısından farklılık gösteriyordu

Boaz ve ark.(191)'in yaptığı SPACE çalışması, KBH hastalarında gelişen kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olumlu etkileri saptanan ve çalışmanın yapıldığı 2000 yılından sonra bu konuda birçok yeni çalışmanın yapılmasına neden olan antioksidan tedaviler günümüzde halen güncelliğini korumaktadır.

NAC daha önce belirtildiği gibi apopitozisi önlemesi ve hücre sağkalımını desteklemesi nedeni ile dejeneratif hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştı. NAC bizim çalışmamızda da dejeneratif hastalığı olan bir grupta kullanılmıştır (35).

Bizim çalışmamızın sonucunda antioksidan ajan olan NAC'ın malnutrisyonu olmayan, oksidan stresi artırarak endotel disfonksiyonu oluşturacak klasik risk faktörleri (DM, hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, anemi, yaş gibi) olmayan, diyaliz hastalarında endotel disfonksiyonunu (yeni risk faktörleri oluşun;oksidan stres, kalsiyum-fosfor dengesinde bozulma, hiperhomosisteinemi, malnutriyon, inflamasyon, MİA, gibi) düzeltici etkisi ve beraberinde KVH gelişmesinde azalma olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamız sonucunda KBH hastalarında yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan KVH gelişmesinde etkili olan endotel disfonksiyonunu düzeltmesi açısından bu hastalarda NAC kullanılmasının faydalı olacağı kanısındayız.

## SONUÇLAR

Çalışmaya yaş ve cins yönünden anlamlı fark saptanmayan evre 5 KBH olan hasta grubu ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu alındı.

1. Hasta grubunda malnutrisyon yoktu.(Albumin düzeyi 3.5 g/dl üzerinde, lipid seviyeleri normal, nPKH normal, kT/V normal)
2. Hasta grubunda inflamasyon göstergeleri vardı (CRP, fibrinojen, sedimentasyon yüksekliği vardı)
3. NAC tedavi sonrasında CRP ve LDL kolesterolo düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalma görüldü. Sedimentasyon, fibrinojende ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma görüldü.
4. Hasta grubunda endotel disfonksiyonu vardı. NAC tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubu EBD delta ve EBD% açısından karşılaştırdığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu. GTN delta ve GTN% açısından karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
5. NAC tedavisi ile hasta grubunda endotel disfonksiyonu düzeldi. Hasta grubunda NÖ ile NS'ı EBD delta ve EBD% açısından karşılaştırdığında NS'da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış gözlenmiştir. GTN delta ve GTN% açısından karşılaştırıldığı zaman ise anlamlı fark görülmemiştir.
6. Bu bulgular ile NAC'ın güçlü bir antioksidan ajan olduğu bir kez daha gösterilmiş oldu. Oksidatif stres'i azaltarak endotel fonksiyonunu düzeltebileceği anlaşıldı.
7. KBH hastalarında kullanıldığı zaman antioksidan özelliğinden dolayı endotel disfonksiyonunu düzelterek KVH gelişme riskini azaltacağı anlaşıldı.

**KAYNAKLAR**

- 1) U.S. Renal Data System: USRDS 2002 Annual Data Report, in, Bethesda, MD, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive Diseases, 2002
- 2) Sarnak MJ, Levey AS: "Epidemiology of Cardiac Disease" in Dialysis Patients: Uremia-Related Risk Factors. *Seminars in Dialysis*. 1999;12:69-76
- 3) U.S. Renal Data System: USRDS 1998 Annual Data Report:Atlas of End Stage Renal Diseases in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998
- 4) U.S. Renal Data System: USRDS 2004 Annual Data Report:Atlas of End-Stage Renal Diseases in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004
- 5) Foley RN, Patrick PS: Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998;11:239-245
- 6) Renal Data System: USRDS 2003 Annual Data Report:Atlas of End-Stage Renal Diseases in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003
- 7) Patient mortality and survival. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2 Suppl):S69-80
- 8) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9
- 9) Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM..The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*. 2002 Nov;62(5):1524-38.
- 10) Canaud B, Cristol J, Morena M, Leray-Moragues H, Bosc J, Vaussenat F. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif*. 1999;17(2-3):99-106.
- 11) Wratten ML, Galaris D, Tetta C, Sevanian A. Evolution of oxidative stress and inflammation during hemodialysis and their contribution to cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal*. 2002 Dec;4(6):935-44.

- 12) Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1516-23
- 13) Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000;36(6 Suppl 3):S24-30
- 14) Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003;16:101-5
- 15) Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4 Suppl 1):117-31
- 16) Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41( 5 Suppl):11-7
- 17) Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1606-15
- 18) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69
- 19) Cases A, Vera M, Lopez Gomez JM. Cardiovascular risk in patients with chronic renal failure. *Patients in renal replacement therapy. Nefrologia.* 2002;22 Suppl 1:68-74.
- 20) Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Ren Nutr.* 2003 Apr;13(2):144-8.
- 21) Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, Giovannini L, Palla R, Tetta C. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif.* 2000;18(3):183-90.
- 22) Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif.* 2001;10:53-61.

- 23) Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al: Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1139-1147
- 24) Arıcı M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001; 59:407-414.
- 25) Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Pascal De Bandt J, et al: Oxidative stress and haemodialysis: Role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:335-340.
- 26) Chertow GM, Johansen KL, Lew N, et al. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57:1176.
- 27) Lowrie, EG, Lew, NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458.
- 28) Dogra G, Ward N, Croft KD, et al: Oxidant stress in nephrotic syndrome: Comparison of F<sub>2</sub> – isoprostanes and plasma antioxidant potential. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1626-30.
- 29) Pertosa G, Simone S, Soccio M, Marrone D, Grandaliano G. Chronic inflammation and cardiovascular risk in hemodialysis. *G Ital Nefrol.* 2003 Nov-Dec; 20(6): 631-40.
- 30) Basile C. The effect of convection on the nutritional status of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Aug; 18 Suppl 7: vii46-9; discussion vii58-9.
- 31) Dong J, Wang T, Han Q, Wang H. Impact of nutritional status, inflammation and cardiovascular disease on the mortality of 90 Chinese peritoneal dialysis patients. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2003 Dec; 35(6): 645-8.
- 32) Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002 Sep-Oct; 15(5): 329-37.
- 33) Pecoits-Filho R, Nordfors L, Lindholm B, Hoff CM, Schalling M, Stenvinkel P. Genetic approaches in the clinical investigation of complex disorders: malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) as a prototype. *Kidney Int Suppl.* 2003 May; (84): S162-7.

- 34) Nakazawa R, Motohashi K, Azuma N, Suzuki M, Ogawa Y. Impact of low dose vitamin C supplementation on oxidative stress and serum oxalate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Suppl.* 2002; 17:279.
- 35) Jhjh Rose BD, Ed. Acetylcystein: Patient drug information. 2003 Up To Date 11.3 Version.
- 36) Tepel M, Van Der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. *Circulation* 2003; 107:992-995.
- 37) Lee G. End-stage renal disease in the Asian-Pacific region. *Semin Nephrol* 2003;23:107-14
- 38) Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1824-33
- 39) Sakhuja V, Sud K. End-stage renal disease in India and Pakistan: burden of disease and management issues. *Kidney Int Suppl* 2003;83:S115-8
- 40) Barsoum RS. Overview: end-stage renal disease in the developing world. *Artif Organs.* 2002;26:737-46
- 41) Kher V. End-stage renal disease in developing countries. *Kidney Int* 2002;62:350-62
- 42) Coresh J, Astor BC, Green T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12
- 43) Collins Aj, Roberts TL, St Peter WL, et al. United States Renal Data System assessment of the impact of the National Kidney Foundation (NKF)-Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI) guidelines. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:784-795
- 44) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41
- 45) National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266

- 46) Port FK: Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int.* 1994;46:1728-1737
- 47) Meus F, Kourisky O, Guerin AP, et al: Pathophysiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.*2000;32:S112-119
- 48) Lindner a, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH:Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenabce hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974;290:697-701
- 49) Parfrey PS, Foley RN:The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1053-1058
- 50) Raine AEG, Schwarz U, Ritz E:The patient with uremia: Hypertension and cardiac problems, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Davison AM, Oxford, Oxford University Press, 1998;pp 1885-1919
- 51) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:S16-S23
- 52) Landray MJ, Thambyrajah J, McGlynn FJ, et al:Epidemiological study of cardiovascular risk factors in a cohort of patient with chronic renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:537-546
- 53) Drey N, Roderick P, Mullee M, et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42: 677-84
- 54) Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Result from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13(5 Suppl):180-93
- 55) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63
- 56) Fort J. Chronic renal failure: A cardiovascular risk factor. *Kidney Int.* 2005;68(Suppl 99):S25-29
- 57) Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF. Renal function:The Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol.*2001;38:1782-1787



- 58) Ritz E: Minor renal dysfunction: An emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 2003;89:963-964
- 59) Partfey PS, Collingwood P, Foley RN, Bahrle A. Images in Nephrology. Left ventricular disorders detected by mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1328-1331
- 60) Schunkert H, Hense HW. A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:445-448
- 61) Parfrey PS. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. *Am J Kidney Dis.* 1993;21:77
- 62) Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1079
- 63) London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1713-24
- 64) Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002;287:1548-55
- 65) Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Abbott KC. Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients in the United States. *Kidney Int.* 2002 Nov; 62(5):1799-805
- 66) Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3):S5-13
- 67) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72
- 68) Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672-93
- 69) Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1918-27
- 70) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;58:353-62

- 71) Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;57:327-35
- 72) Uhlig K, Levey AS, Sarnak MJ. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003;16:118-27
- 73) Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994;121:912
- 74) Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2003;S4
- 75) Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-90
- 76) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207-11
- 77) Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and Nontraditional Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am.* 2005;89:587-611
- 78) Tonelli M, Bohm C, Pandeya S, et al. Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:484-9
- 79) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33) UK prospective diabetes study group. *Lancet* 1998;352:837-53
- 80) Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992;20(5 suppl 2):32-8
- 81) Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. Clinical benefits of slowing the progression of renal failure. *Kidney Int.* 2005;68(suppl 99):S152-156
- 82) Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int* 2003;63:1462-7
- 83) Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int.* 1997;51:1669-77
- 84) Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1663-1672

- 85) Agarwal R. Systolic hypertension in hemodialysis patients. *Semin dial* 2003;16:208-13
- 86) Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, et al. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992;19:453-9
- 87) Tomita J, Kimura G, Inoue T, Inenaga T, Sanai T, Kawanu Y, Nakamura S, Baba S, Matsouka H, Omae T. Role of systolic BP in determining prognosis of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis*. 1995;25:405-412
- 88) Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000;58:2147-54
- 89) Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:507-17
- 90) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. U curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, inc Kidney Int* 1998;54:561-9
- 91) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 suppl 2):1-290
- 92) Moist LM, Port Fk, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, Hulbert-Shearon T, Jones CA, Bloembergen WE: Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:556-564
- 93) K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4 suppl 3):S49-57
- 94) Marin R, Gorostidi M, Vega FF, Navascues RA. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: The dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int*. 2005;68(suppl 99):S52-56
- 95) Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-Associated Hypertension: Pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):227-244
- 96) K/DOQ clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 suppl 1):S1-266
- 97) Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accident in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2597-602

- 98) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60
- 99) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8
- 100) Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril:the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36
- 101) K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 3):i-iv, S1-91
- 102) Attman PO, Samuelsson O, Johansson AC, et al: Dialysis modalities and dyslipidemia. *Kidney Int Suppl* 2003;(84):S110-2
- 103) Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291:451-9
- 104) Becker RN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: A hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:475
- 105) Harper SJ, Bates DO. Endothelial permeability in uremia. *Kidney Int* 2003;63(suppl 84):S41
- 106) Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adult:Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
- 107) Esschbach JW, Adamson JW:Anemia of end-stage renal disease(ESRD). *Kidney Int* 1985;28:1
- 108) NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation- Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997;30(suppl 3):S192-240

- 109) Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-1285
- 110) Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline on hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-134
- 111) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:53-61
- 112) Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int Suppl* 2002;80:35-8
- 113) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-90
- 114) Roger Sd, McMahon LP, Clarkson A, et al Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease(stage 3 or 4):result of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148-56
- 115) Hujairi Nabil MA, afzali B, Goldsmith David JA. Cardiac Calcification in Renal Patients:What We Do and Don't Know. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(2):pp234-243
- 116) O'rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126-140
- 117) Geenland P, Labree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291(2):210-215
- 118) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-

- stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:695-701
- 119) Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1126-1237
- 120) Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S300-304
- 121) McCullough PA, Soman S. Cardiovascular calcification in patients with chronic renal failure: are we on target with this risk factor? *Kidney Int.* 2004;66:1315-1333
- 122) Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:472-479
- 123) Moe SM, O'Neil KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, Fineberg N, Kopecky K. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002;61:638-47
- 124) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end stage renal disease. *Am J Nephrol* 1996;16:386-93
- 125) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calciumxphosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17
- 126) Sharples EJ, Pereira D, Summers S, et al. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:313-9
- 127) Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52
- 128) Eknoyan G, Lewin A, Levi NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):1-201
- 129) Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25

- 130) Davies MR, Lund RJ, Hruska KA. BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1559-1567
- 131) Welch WJ, Tojo A, Lee JU, et al: Nitric oxide synthase in the JGA of the SHR: Expression and role in tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol* 1999;277:F130-138
- 132) Wu G, Morris SM Jr. Arginin metabolism:Nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998;336:1-17
- 133) Vaziri ND. Effect of Chronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S74-79
- 134) Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease:a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-2117
- 135) Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an andogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575
- 136) Tojo A, Kimoto M, Wilcox CS. Renal expression of constitutive NOS and DDAH:Separate effects of salt intake and angiotensin. *Kidney Int* 2000;58:2075-2083
- 137) Cross JM, Donald AE, Kharbanda R, et al. Acute administration of L-arginine does not improve arterial endothelial function in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001;60:2318-2323
- 138) Bustom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease:Prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int.* 1997;52:10-20
- 139) Suliman ME, Stenvinkel P, Heimbürger O, et al. Plasma sulfur aminoacids in relation to cardiovascular disease, nutritional status and diabetes mellitus in patients with chronic renal failure at start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;40:480-488
- 140) Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.*2000;57:1727-1735

- 141) Van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, ter Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD. Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients: No change in endothelial function after long-term therapy. *Pert Dial Int* 1998;18:282-289
- 142) Sarnak MJ, Wang SR, Beck GJ, et al. Homocysteine, cysteine, and B vitamins as predictors of kidney disease progression. *Am J Kidney Dis* 2002;40:932-9
- 143) Wrono EM, Zehnder JL, Hornberger JM, et al. An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1106-13
- 144) Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:442-53
- 145) Shemin D, Bostom AG, Selhub J. Treatment of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:s91-94(suppl 1)
- 146) Van Tellingen A, Grooteman MP, Bartels PC, et al. Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:342-7
- 147) Friedman AN, Bostom AG, Levey AS, et al. Plasma total homocysteine levels among patients undergoing nocturnal versus standard hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:265-8
- 148) Scholze A, Rinder C, Beige J et al. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure. *Circulation* 2004;109:369-374
- 149) Wrono EM, Hornberger JM, Zehnder JL, et al. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:420-6
- 150) Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Anderstam B, Lindholm B. Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: Influence of Hypoalbuminemia, Malnutrition, Inflammation, and Diabetes Mellitus. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3, suppl 1):S89-95



- 151) Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1343-1350
- 152) National Kidney Foundation:K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 2001;37(suppl 2):s66-70
- 153) Kalantar Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):864-881
- 154) Koenig W. Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003;63(suppl 84):58-61
- 155) Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-filho R, Riella M, Heimberger O, Cederholm T, Girndt M. IL-10, IL-6, and TNF-alpha:central factors in the altered cytokine network of uremia-the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-1233
- 156) Girndt M, Ulrich C, Kaul H, Sester U, Sester M, Köhler H. Uremia-associated immune defect:The IL-10-CRP axis
- 157) Stenvinkel P, Heimberger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure?Evidence forrelationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis(MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:953-960
- 158) Pecoits-filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome-The heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(suppl 11):28-31
- 159) Cheung AK. Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:150-161
- 160) Ha TK, Sattar N, Talwar D et al. Abnormal antioksidant vitamin and carotenoid status in chronic renal failure. *Q J Med* 1996;89:765-769
- 161) Halliwell B, Gutteridge JMC: Free radicals in biology and medicine. 3rd ed.Oxford, Oxford University Press, 1999,pp140-163:393-430
- 162) Liaudet L, Soriano FG, Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000;28:37-52

- 163) Quaschnig T, Krane V, Metzger T. et al. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impacts on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:14-19
- 164) Annuk M, Zilmer M, Fellström B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2003;63(suppl 84):50-53
- 165) Pryor WA. Forum: Oxidative stress status-The second set. *Free Radic Biol Med* 2000;28:503-504
- 166) Miyata T, Ypersele De Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: Origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications, *Kidney Int* 1999;55:389-399
- 167) Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, et al. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1408-1413
- 168) İkizler TA, Morrow JD, Roberts LJ et al. Plasma F2 isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol (in press)*.
- 169) Salomon RG, Batyreva E, Kaur K et al. Isolevuglandin-protein adducts in humans: Products of free radical-induced lipid oxidation through the isoprostane pathway. *Biochim Biophys Acta* 2000;1485:225-235
- 170) Saloman RG, Kaur K, Podrez E, et al. HNE-derived 2-pentopyroles are regenerated during oxidation of LDL, are more prevalent in blood plasma from patients with renal disease or atherosclerosis and are present in atherosclerotic plaques. *Chem Res Toxicol* 2000;13:557-564
- 171) Sakata N, Imanaga Y, Meng J, et al. Increased Advanced Glycation End Products In Atherosclerotic Lesion Of Patients With End-Stage Renal Disease. *Atherosclerosis* 1999;142:67-77
- 172) Kalousova M, Zima T, Tesar V, Sulkova S, Fialova L. Relationship between advanced glycoxidation end products, inflammatory markers/acute-phase reactants and some autoantibodies in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63(suppl 84):62-64
- 173) Wrrko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996;49:1304-1313

- 174) Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: Basic Mechanism. Oxidation, Inflammation, and Genetics. *Circulation* 1995;91:2488-2496
- 175) Petty RG, Pearson JD. Endothelium-the axis of vascular health and disease. *J R Coll Physicians* 1989;23:92-101
- 176) Galle J, Quaschnig T, Seibold S, Wanner C. Endothelial dysfunction and inflammation: What is the link? *Kidney Int.* 2003;63(suppl 84):45-49
- 177) O'Riordan E, Chen J, Brodsky SV, Smirnova I, Li H, Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction: The syndrome in making. *Kidney Int.* 2005;67:1654-1658
- 178) Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-954
- 179) Ross R. Mechanisms of disease. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
- 180) Halliwell B, Zhao K, Whiteman M. Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly the uglier and the not so good: A personal view of recent controversies. *Free Radic Res* 1999;31:651-669
- 181) Halliwell B. Vitamin C: Antioxidant Or Pro-Oxidant In Vivo? *Free Rad Res* 1996;25:439-454
- 182) Tangney CC, Rosenson RS. Antioxidants in coronary heart disease. Up-to date version 2004;12-1
- 183) Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favilla S, Rindi P, Barsotti G, Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol* 2004;17:512-519
- 184) Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci.* 2003 Jan;60(1):6-20.
- 185) Trimarchi H, Mongitore MR, Baglioni P, Forrester M, Freixas EA, Schropp M, Pereyra H, Alonso M. N-acetylcysteine reduces malondialdehyde levels in chronic hemodialysis patients-a pilot study. *Clin Nephrol.* 2003;59(6):441-6
- 186) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of

- endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65
- 187) Annuk M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellström B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2005;18:721-726
- 188) Guldener CV, Janssen MJFM, Lambert J, Steyn M, Donker AJM, Stehouwer CDA. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1782-1786
- 189) Yılmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Sonmez A, Ozgurtas T, Aydin A, Eyileten T, Ozcan O, Acikel C, Tasar M, Genctoy G, Erbil K, Vural A, Zoccali C. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006Jan;47(1):42-50
- 190) Yılmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Ozgurtas T, Sonmez A, Eyileten T, Aydin A, Yenicesu M, Acikel C, Oguz Y, Ozcan O, Bozlar U, Erbil K, Aslan I, Vural A. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation* 2005 Dec 27;80(12):1660-6
- 191) Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Laina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-1218
- 192) Miyazaki H, Matsuoka H, Usui M, Okuda S, Imaizumi T. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. Effects of vitamin E-Coated dialyzer. *Circulation* 2000;101:1002
- 193) Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, Bragg-Gresham JL, Akiba T, Akizawa T, Combe C, Rayner HC, Saito A, Gillespie BW, Young EW. HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:119-126