

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

**KRONİK RENAL YETMEZLİKLİ HASTALARDA  
STATİNLERİN PLEİOTROPİK ETKİLERİ**

**Dr.Sultan GÜVENİR**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2006**

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

**KRONİK RENAL YETMEZLİKLİ HASTALARDA  
STATİNLERİN PLEİOTROPİK ETKİLERİ**

**Dr.Sultan GÜVENİR**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr.Mehmet SOYDAN**

**ESKİŞEHİR  
2006**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emek veren tüm hocalarıma, tez çalışmalarımnda bana rehberlik eden hocam Prof. Dr. Mehmet Soydan'a, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, her aşamada maddi manevi desteğini esirgemeyen ve yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

### ÖZET

**Güvenir, S. Kronik renal yetmezlikli hastalarda statinlerin pleiotropik etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Nefroloji Bilim Dalı Uzmanlık tezi, Eskişehir 2006.** Kronik renal yetmezlikli hastalarda artmış oksidatif stres, kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi ek risk faktörlerine bağlı olarak aterosklerotik kalp hastalığı sıklığı normal popülasyondan daha fazladır. Biz çalışmamızda diyaliz hastalarında HMG Co A redüktaz inhibitörü olan atorvastatinin lipid düşürücü etkilerinden farklı olarak, pleiotropik etkileri olarak adlandırılan, oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya kronik renal yetmezlikli diyaliz tedavisi uygulanan LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dl üzerinde olan 21 hasta dahil edildi. Hastaların 12'si HD, 9'u PD tedavisi alıyordu. 17 hastaya 10mg/gün, 3 hastaya 20mg/gün, 1 hastaya 40 mg/gün atorvastatin tedavisi 6 ay süreyle uygulandı ve LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl'nin altına düştükten sonra ox LDL, MDA, CRP, HsCRP, IL-6, Fibrinojen, NO, vWF ag, FVIII ve homosistein değerleri çalışıldı. Oksidatif stres parametresi olarak çalıştığımız oksidize LDL düzeyinde anlamlı bir azalma görülürken diğer bir oksidatif stres parametresi olan MDA, inflamasyon parametresi olarak çalıştığımız CRP, HsCRP, IL-6, Fibrinojen, endotel disfonksiyonu parametresi olarak çalıştığımız NO, vWF ag, FVIII ve homosistein düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. Akut faz reaktanı olarak kabul edilen ve inflamasyon göstergesi olan platelet ve sedimentasyon değerlerinde ise anlamlı bir azalma görüldü.

Anahtar kelimeler: Entotel disfonksiyonu, oksidatif stres, diyaliz, atorvastatin.

## ABSTRACT

**Güvenir, S. Pleiotropic effects of statins on CRF patients. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine. Department of Internal Medicine/Division of Nephrology, Thesis of specialization, Eskişehir 2006.** Because of the high incidence of oxidative stress, chronic inflammation and endothelial dysfunction; the risk of atherosclerotic heart disease is higher in CRF patients than normal population. The aim of this study is investigating pleiotropic effects of atorvastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, on dialysis patients. We included 21 dialysis patients to study which had a level of LDL above 130 mg/dl. 12 of these 21 patients had hemodialysis treatment and 9 had PD. We gave 10 mg/day atorvastatin to 17 patients, 20 mg/day to 3 patients and 40 mg/day to 1 patient for 6 months. After decreasing LDL level under 100 mg/dl, we measured oxLDL, MDA, CRP, HsCRP, IL-6, Fibrinogen, NO, vWF ag, FVIII and homosistein levels. There was a statistically significant decrease in ox LDL levels which was an oxidative stress parameter but the same significance could not be seen in MDA, there wasn't a statistically significant change in CRP, HsCRP, IL-6, Fibrinogen studied as inflammation parameter and NO, vWF ag, FVIII and homosistein levels studied as endothelial dysfunction parameters. In addition, there was also a significant decrease on platelet counts and sedimentation rates, known as acute phase reactants.

Key Words ; endothelial dysfunction, oxidative stress, dialysis, atorvastatin.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAYSAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii-ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x-xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii-xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ADMA</b>	Asimetrik dimetilarginin
<b>AGE</b>	Advanced glycosylation end products
<b>ALE</b>	Advanced lipoxidation end products
<b>AOPP</b>	Advanced oxidative protein production
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>ED</b>	Entotel disfonksiyonu
<b>F2IsoPs</b>	F2 izoprostan
<b>FMD</b>	Akıma bağı dilatasyon
<b>HD</b>	Hemodiyaliz
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
<b>HMG CoA</b>	Hidroksimetilglutaril koenzim A
<b>HNE</b>	Hidroksinonenal
<b>HsCRP</b>	Yüksek duyarlıklı C reaktif protein
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>ICAM</b>	Hücreler arası adezyon molekülü
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler hastalık
<b>KVS</b>	Kardiyovasküler sistem
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
<b>Lp (a)</b>	Lipoprotein (a)
<b>MDA</b>	Malondialdehid
<b>MİA</b>	Malnutrition İnflammation Atherosclerosis
<b>NAC</b>	N-asetilsistein
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>NOS</b>	Nitrik oksit sentaz
<b>NPCR</b>	Normalize edilmiş protein katabolizma hızı
<b>Ox LDL</b>	Oksidize LDL
<b>PAI-1</b>	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

<b>PD</b>	Periton dializi
<b>PECAM-1</b>	Trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1
<b>PMNL</b>	Polimorfonükleer lökosit
<b>RAGE</b>	AGE'ye spesifik reseptör
<b>RNS</b>	Reaktif nitrojen ürünleri
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen ürünleri
<b>SDBY</b>	Son dönem böbrek yetmezliği
<b>TG</b>	Trigliserit
<b>TPA</b>	Doku plazminojen aktivatörü
<b>VCAM</b>	Vasküler hücre adezyon molekülü
<b>VLDL</b>	Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
<b>vWF</b>	von Willebrand faktör



## ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. HD ve PD hastaları arasında Kt/V değerlerinin dağılımı	25
4.2.HD ve PD hastaları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ değerlerinin karşılaştırılması	26
4.3.Tedavi öncesinde HD ve PD hastalarının lipit ve glukoz düzeylerinin dağılımı	27
4.4.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların CRP düzeylerinin karşılaştırılması	28
4.5.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların albümin düzeylerinin karşılaştırılması	29
4.6.Tedavi öncesi ve sonrasında NPCR değerlerinin karşılaştırılması	29
4.7.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların platelet düzeylerinin karşılaştırılması	30
4.8.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların Cax P değerlerinin karşılaştırılması	32
4.9.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların parathormon düzeylerinin karşılaştırılması	32
4.10.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların sedimantasyon değerlerinin karşılaştırılması	33
4.11.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması	34
4.12.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması	34
4.13.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların HsCRP düzeylerinin karşılaştırılması	35
4.14.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların lipit profillerinin karşılaştırılması	36
4.15.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların oksidize LDL düzeylerinin karşılaştırılması	36
4.16.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların MDA değerlerinin karşılaştırılması	37
4.17.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların vWF ve F VIII düzeyleri açısından karşılaştırılması	38

	Sayfa
4.18.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların NO düzeyleri açısından karşılaştırması	38
4.19.Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların homosistein düzeyleri açısından karşılaştırılması	39

## TABLOLAR

	Sayfa
4.1. HD ve PD hastaları arasında tedavi öncesi yaş ortalaması, boy, kilo, VKİ,OKB, Kt/V değerlerinin dağılımı	25
4.2.Tedavi öncesi ve sonrasında yaş ortalaması, boy, diyaliz yaşı, kilo, VKİ, OKB, Kt/Vdeğerlerinin dağılımı	26
4.3.Tedavi öncesi HD ve PD hastalarında lipit profili, Lp (a), homosistein ve glukoz değerlerinin dağılımı	27
4.4.Tedavi öncesi ve sonrasında CRP, NPCR, total protein, albümin düzeylerinin dağılımı	28
4.5.Tedavi öncesi ve sonrasında hemogram, demir parametreleri, vit B12, folik asit değerlerinin dağılımı	30
4.6.Tedavi öncesi ve sonrasında biyokimyasal değerlerin dağılımı	31
4.7.Tedavi öncesi ve sonrasında Ca, P, Cax P, PTH değerlerinin dağılımı	31
4.8.Tedavi önce ve sonrasında CRP, sedimentasyon, fibrinojen, HsCRP, IL-6 değerlerinin dağılımı	33
4.9.Tedavi öncesi ve sonrası T.kol., TG, HDL, LDL, oksidize LDL, MDA Lp (a) değerlerinin dağılımı	35
4.10.Tedavi önce ve sonrasında NO, vWF, Faktör VIII, homosistein düzeylerinin dağılımı	37
4.11.Cinsiyet ile TG, T.kol., LDL, HDL düzeylerinin dağılımı	39
4.12.Diyaliz yaşı ile tedavi öncesi albümin, T.kol., TG, HDL, LDL, korelasyonu	40
4.13. HD hastalarında diyaliz yaşı ile tedavi öncesi albümin, T. kol., TG, HDL,LDL korelasyonu	40
4.14.CRP ile tedavi öncesi ve sonrası albümin, Hb, HsCRP korelasyonu	41
4.15.Tedavi öncesi sigara içimi ile TG, T.kol., LDL,HDL	

	Sayfa
korelasyonu	41
4.16.PD ve HD hastalarında işlem öncesi glukoz değerleri ile TG, T.kol., LDL, HDL korelasyonu	42

## GİRİŞ VE AMAÇ

Renal replasman tedavisindeki gelişmelere rağmen kronik diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite oranı normal popülasyona göre daha yüksektir (1, 2, 3, 4). Kardiyovasküler olaylar, dialize giren son dönem böbrek yetmezlik'li (SDBY) hastalarda en sık ölüm nedenidir. Bu olgulardaki mortalite oranı % 40-50'dir. Mortalite oranının yüksekliği, primer böbrek hastalığı, yaş, cinsiyet, ırk ve milliyete bakılmaksızın tüm diyaliz hastalarında aynıdır. SDBY hastalarındaki kardiyovasküler ölüm oranı genel popülasyona göre, bütün yaş gruplarında yüksektir. Bu özellikle genç yaş alt grubunda belirgindir. Bunun yanında kalp hastalığı, diyaliz hastalarında total morbiditenin de önemli bir nedenidir (5). Kronik diyaliz hastalarında, genel popülasyona göre, kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı yıllık mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu hastalardaki ölüm nedenlerinin yarısı ve hastaneye yatış nedenlerinin üçte biri kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır. Bu nedenle kronik üremide bu kadar morbidite ve erken mortaliteye neden olan kardiyovasküler hastalıkların tanısı, prognozu ve tedavisi ile ilgili çalışmalar son zamanlarda giderek artmaktadır. Diyaliz hastalarındaki kardiyovasküler mortalitedeki bu artışı yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, sigara, menopoza, azalmış fiziksel aktivite gibi klasik risk faktörleri ile açıklamak yetersiz kalmaktadır ve üremiye bağlı potansiyel risk faktörleri de araştırılmaktadır. Üremide aterosklerozun hızlı gelişmesinin nedeni artmış oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, malnütrisyon, inflamasyon, hiperhomosisteinemi, dislipidemi, hemodinamik yüklenme, anemi, hiperkalsemi gibi farklı mekanizmaların etkisi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (3, 6).

KVH'lar kabaca pompa fonksiyon bozuklukları ve perfüzyon bozuklukları olmak üzere ikiye ayrılabilir. İkisi aynı anda, beraber bulunabildiği gibi, ayrıca biri diğerini ilerletebilir. Diyaliz hastalarında gelişen KVH'lardan en sık görüleni aterosklerotik kalp hastalıklarıdır. Perfüzyon bozuklukları büyük oranda aterosklerotik değişikliklere bağlıdır. Bunun yanında pompa fonksiyon bozuklukları iskemik hasara bağlı olabildiği gibi üremik ortamdaki bazı komponentler nedeniyle ilerleme gösteren sol ventrikül şekil ve büyüme anormalliklerine bağlı olabilir. Ayrıca 'geleneksel' ve 'üremi ile ilişkili' risk faktörlerinin her ikisi de damarları (perfüzyon) ve pompa fonksiyonunu etkileyebilir (7).

Statinler lipid dūřürücü etkilerine ek olarak pleiotropik etkiler de gösterirler ve bu yolla kardiyovasküler olayların azalmasına katkıda bulunurlar. Endotel fonksiyonunun düzeltilmesi, aterosklerotik plağın stabilitesinin artması, oksidatif stresin azalması ve vasküler inflamasyonun azalmasına katkıda bulunurlar. Atorvastatin HD tedavisi alan hastalarda uygun farmakokinetik profil sağlar. Esas olarak biliyer yollardan sekrete edilir ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmaktadır (düşük diyaliz klirensi) ve diğer statinlerden daha uzun plazma yarı ömrüne sahiptir, ayrıca diyabetik ve hiperlipidemik hastalardaki CRP azaltıcı etkisi kanıtlanmıştır (8).

Biz bu çalışmayı yukarıda bahsedildiği üzere, üremik hastalarda oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun dolaşımdaki göstergeleri üzerine atorvastatinin etkisini değerlendirmek için planladık.

## GENEL BİLGİLER

SDBY olan hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riske sahiptirler (1, 9, 10). SDBY'li hastalarda KVH'dan ölme oranı her yıl için %9 civarındadır ki; bu genel popülasyondan 20-30 kat daha yüksektir (1). Kardiyak mortalite diyaliz hastalarında, normal bireylere kıyasla 45 yaş altında 100, 45 yaş üstünde 5 kat daha yüksektir. SDBY'deki bu risk artışı genelde hızlanmış ateroskleroza bağlanmaktadır (11, 12). Bu belirgin artış, genç diyaliz hastaları ile böbrek hastalığı olmayan yaşlı hastaları KVH'lar açısından kıyaslama ihtiyacı doğurmuştur. Mevcut kanıtlar göstermektedir ki KVH'lar SDBY'nin çok erken dönemlerinde başlar ve hastaların 1/3'ünde mevcuttur. Yaş, cinsiyet, HT, dislipidemi, DM gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin büyük kısmı SDBY'li hastalarda mevcuttur (1). Bununla birlikte bu faktörler SDBY 'li hastalardaki kardiyovasküler mortalite ve morbiditedeki artmış yüksek riski açıklamaya yetmez. Bu nedenle diyaliz hastalarında oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyon ve malnütrisyon gibi ek risk faktörlerinin üzerinde durulmaktadır (1, 13, 14).

### OKSİDATİF STRES VE ANTIOKSİDAN DEFANS

**Oksidatif stres:** Oksidatif stres, antioksidan sistem ve prooksidanlar arasındaki dengenin bozulması ve artmış prooksidan düzeylerinin doku hasarı meydana getirmesidir. Prooksidanlar reaktif ürünlerdir ki; 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 (1, 15, 16, 17).

**Antioksidan defans:** Antioksidan defans, reaktif ürünlerin hasarına karşı korunma anlamını ifade eder bu da;

- serbest radikallerin oluşumu azaltılarak,
- zincir reaksiyonları bloke edilerek,
- oksidatif hasara uğramış moleküller tamir edilerek sağlanabilir (18).

Vücutta ve normal diyetle bulunan antioksidanlar vardır ve bunlar intrasellüler ve ekstrasellüler antioksidanlar olarak ikiye ayrılırlar. İntrasellüler enzimatik antioksidanlar: süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazdır ve bunlar substratlarını daha az reaktiviteye sahip olan formlara dönüştürürler. En önemli nonenzimatik sellüler antioksidan indirgenmiş glutatyonudur. Artmış oksidize glutatyon düzeyleri ve daha da önemlisi glutatyonun redoks durumu ciddi hücrel oksidatif hasarın bir belirleyicisidir. Ekstrasellüler antioksidanlar olan proteinler: transferrin, 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-ekstrasellüler ortamda membran ve plazma lipoproteinlerinde bulunur. Antioksidatif durumun diğer bir belirleyicisi *low density lipoprotein* (LDL) rezistansıdır. Antioksidatif defans mekanizması bozulursa artmış reaktif ürünler hücre hasarına neden olacaktır (1, 19).

### **OKSİDASYON BELİRLEYİCİLERİ**

Aktif oksijen ara ürünlerinin az miktarda üretimi ve oldukça reaktif olmaları nedeniyle direkt canlı dokulardan 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. Bu belirleyicilerin önemli bir kısmı üremide yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (11, 20, 21).



Lipidler	Araşidonik Asit türevleri	Karbohidratlar	Aminoasitler	Proteinler
Malondialdehid ve diğer aldehidler, Lipid hidroksi peroksitler, Oksidize LDL, İleri lipoksidasyon Son ürünleri	F2 isoprostan isolevuglandin	Reaktif aldehidler AGE Sistein/sistin,	Homosistein/ Homosistin İsoaspartate 3-klorotirosin	Tiol Oksidasyonu Karbonil Formasyonu İleri Oksidasyon Protein ürünleri

**Tablo-1.** Üremide oksidatif stresin in-vivo belirleyicileri

**Protein Oksidasyonu:** Reaktif oksijen ürünleri, direkt olarak proteinler üzerine etki ederek oksidize aminoasitlerin oluşumuna yol açtıkları gibi, indirekt yolla karbohidrat ve lipidlerin otooksidasyonu sonucu ortaya çıkan reaktif karbonil bileşiklerinin etkisi ile de ileri glikasyon son ürünlerine (AGE: *advanced glycosylation end products*) ve ileri lipoksidasyon son ürünlerine (ALE: *advanced lipoxidation end products*) 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 oksidatif protein ürünü (AOPP: *advanced oxidative protein products*) adı verilir (22).

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 AGE ve ALE'nin meydana gelmesine neden olan ara bileşiklerin (glioksal, metilglioksal, dehidroaskorbat, pentozidin, karboksimetillizin, 3-deoksiglukozon) arttığı gözlenmiştir. Protein oksidasyonunun bir göstergesi olan karbonillerin ve AOPP'nin plazma düzeyinin hemodiyaliz (HD) hastalarında oldukça yükseldiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. AGE ve ALE'nin üremide artışını açıklayan iki mekanizma ileri sürülmektedir: Birincisi böbrek klirensinde azalmaya bağlı olarak vücutta birikebileceği, ikincisi ise artan oksidatif stres nedeniyle lipid ve karbohidratlardan reaktif karbonil bileşiklerinin oluşumunun daha da artmasıdır.

Üremide reaktif karbonil bileşiklerinin artışı ile proteinlerde meydana gelen karbonil modifikasyonlara "karbonil stres" adı verilmiştir (11, 22, 23, 24).

**Lipid Peroksidasyonu:** HD tedavisi ile artan ROS lipid yapıların oksidasyonuna yol açarak, son ürünlerinden olan Malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksinonenal'in (4-HNE) plazma düzeyinin artmasına neden olur. Bu aldehid yapılar proteinler için oldukça reaktif olup ALE, MDA-lizin ve 4-hidroksinonenal (4-HNE)-protein ürünlerinin oluşumuna neden olurlar. Araşidonik asidin peroksidasyonu sonucu ise F2 izoprostanlar (F2IsoPs) adı verilen prostoglandin F2 benzeri bileşikler oluşur. Yapılan çalışmalar kronik HD tedavisi alan hastaların plazma F2IsoPs düzeylerinin sağlıklı kişilerden 2-4 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (22, 25, 26).

Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan reaktif oksijen ürünleri ile antioksidan defans bir denge halindedir. Yoğun ROS üretimi ya da antioksidan defansın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olur. Kronik böbrek yetmezliği de sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir. HD oksidatif substratların konsantrasyonunu azaltarak redoks dengesinde düzelme sağlar (22, 27), bununla birlikte HD tedavisinin oksidatif stresi artırıcı pek çok etkisi gösterilmiştir. HD esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı kullanılan membranların ve diyalizat sıvısının aktive ettiği polimorfo nükleer lökositlerdir (PMNL). Aktive olan PMNL'den salınan süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve hipoklorik asit gibi reaktif oksijen ürünleri, protein ve lipid yapılarında hasara neden olmaktadır. Yavaş *turnover*'a sahip proteinler zamanla progressif modifikasyona uğrayarak AGE olarak adlandırılan ürüne dönüşür. AGE düzeyleri HD hastalarında kronik böbrek yetmezliği olan hastalardan daha yüksek bulunmuş ve HD tedavisi esnasında zamanla artan AGE düzeyi, vasküler hasar ve dislipidemi ile giden hastalıkların ve B2-mikroglobülin amiloidozisin nedeni olarak ileri sürülmüştür. HD hastalarında artan diğer bir protein oksidasyon ürünü ise AOPP'dır. Oksidanların oluşturduğu bu protein hasarının ortaya çıkışının üremi ile birlikte olan immunoinflamatuvar hastalıklara ve üremik toksisiteye neden olduğu ileri sürülmektedir. Üremik hastalarda hem enzimatik hem de non-enzimatik antioksidan sistem defektleri gözlenmiştir. HD tedavisi, vit C gibi düşük moleküler ağırlıklı substratların, selenyum gibi eser elementlerin, enzim düzenleyici bileşiklerin diyalizat yolu ile kaybına yol açarak glutatyon bağımlı enzimlerin aktivitesini azaltarak antioksidan sistemin daha da zayıflamasına yol açmaktadır (11, 22, 28).

PMNL'nin aktive olması ile ortaya çıkan solunum patlamasında rol alan NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz, nitrik oksit sentaz (NOS) ve myeloperoksidaz gibi enzimler süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, nitrik oksit (NO) ve hidroklorik asit gibi reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar. Fagositlerden kaynaklanan bu oksidanların yanı sıra, kullanılan membran ve diyalizat sıvıları alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu sağlayarak hücre hasarının ilerlemesine yol açmaktadır.

Renal hasar ilerledikçe azalan renal klerens ile birlikte kanda, direkt veya indirekt olarak dokuda bazı bileşikler artmaya başlar. Biriken üremik solütler oksidatif hasarlanmanın substratı haline gelebilir.

Üremik hastalarda; kompleman peptidler, sitokinler, fosfat, oksalat, dimetil arginin gibi vasküler hasara neden olan bileşikler üzerinde durulmuştur. Ayrıca üre, oxalic asit, paratroid hormonunun da üremik toksin kriteri taşıdığı belirtilmiştir. Retansiyona uğrayan bu solütler "üremik sendrom" olarak adlandırılan biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarda bir takım aksamalara neden olur. Son 10 yılda homosistein, indoller ve parakresol gibi bazı solütlerin de üremik toksinler olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir. Bu solütlerin sadece oksidatif modifikasyondan sonra toksik hale geldiklerine dair gerçek deliller vardır. Yüksek üre konsantrasyonlarında pek çok molekülün karbamilasyona uğradığı görülmüştür. Örneğin karbamile LDL, LDL'nin bir modifikasyonudur ve aterosklerotik plakta monositler için reseptör görevi görür, ateroskleroz patogenezinde rol oynar. AGE ile modifiye olmuş B2-mikroglobülinin hem diyaliz bağımlı amiloidosis patogenezindeki rolü hem de AGE-RAGE ilişkisi ile monosit aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Oksidatif modifikasyona

uğramış homosistein ve sisteinin vasküler döz kas aktivasyonunu artırarak daha fazla reaktif oksijen metaboliti üretimine yol açtığı gösterilmiştir.

SDBY'li hastalarda artmış oksidatif stres; artmış thiobarbituric asit-reaktif ürünleri ve plazmada, eritrosit, platelet ve periferel mononükleer hücrelerde artmış lipit peroksidasyonunun bir markerı olan MDA konsantrasyonunda artış ile birliktelik gösterir (11, 19, 22).

### **MALNÜTRİSYON-İNFLAMASYON-ATEROSKLEROZİS**

-SDBY'de mortalitenin en önemli nedenleri KVH (%50) ve infeksiyon hastalıklarıdır (%25).

-Akut faz yanıtının göstergesi olarak yükselmiş CRP düzeyleri ve inflamasyon artmış KVH mortalitesi ile beraberdir.

-SDBY hastalarında albümin ve prealbümin düşüklüğü ile ortaya konan, protein kalori malnütrisyonu, hipotalbüminemi süresiyle de paralel olarak yüksek relatif mortalite riski artışı ile birliktedir.

-İnflamasyon ve malnütrisyon birbiriyle ilişkilidir ancak her biri bağımsız olarak mortalite riski ile ilişkilidir.

-İnflamasyona yatkınlık oluşturan renal replasman tedavisinde vasküler kateterlerin uzun süre kullanımı, biyolojik olarak uygun olmayan membranların kullanımı artan KVH ve infeksiyon mortalite riski ile ilişkilidir.

-Ateroskleroz ve tromboza eğilim yaratan hiperhomosisteinemi prevalansı üremide artmıştır (11, 29, 30).

SDBY'de malnütrisyon ve KVH'lar hem yapılan analizlerde hem de bireysel hasta takiplerinde birbiriyle yakından ilişkili bulunmuştur. İnflamasyon; albumin, transferrin ve diğer negatif akut faz proteinlerinin sentezini baskılayarak ve bunların katabolik hızlarını artırarak diyaliz hastalarında bu proteinlerin düzeyinin azalması ile malnütrisyon benzeri bir durum yada ılımlı düzeyde bir malnütrisyona neden olur (31, 32). Kronik inflamasyonun, geleneksel risk faktörlerinden olmamasına rağmen SDBY'li hastalarda sık olarak gözlenmeye başlaması ve beraberinde kötü beslenmeye ait göstergelerin ve hızlanmış aterosklerozun da görülmesi, MİA (*Malnutrition, İnflammation, Atherosclerosis*) sendromu olarak adlandırılan yeni bir sendromun ileri sürülmesine neden olmuştur (13, 33, 34). MİA Sendromunun gözlenmesi, proinflamatuvar sitokinlerin ve C-reaktif protein (CRP)'nin salınımına sebep olan, inflamatuvar ajanlar tarafından tetiklenmiş bir takım olayların olduğunu gösterir. Tetikleyici olayın uyarılmış fagositik hücrelerin reaktif oksijen mediyatörleri ve sitokin üretimini artırmaları olduğu sanılmaktadır. Bu durum nutrisyonel faktörlerden bağımsız bir malnütrisyon ortaya çıkarır ve bu da ateroskleroz zemininde oluşan vaskülopati ile ilişkilidir. Bu hipotez şununla desteklenir; CRP albümin sentezini inhibe eder ve aterosklerotik damar duvarında CRP depolanır (35). Bu sendromu oluşturan parametreler, birbirlerinin etkilerini güçlendirerek bir kısır döngüye neden olabilirler. Bu kısır döngünün baskılanması, diyaliz hastalarında sağkalımı olumlu yönde etkileyebilir (36). İnflamasyon aynı zamanda kas protein katabolizmasını artırarak ve kas protein sentezini baskılayarak kas kitlesini azaltır. Daha da önemlisi

inflamasyon plazma protein içeriğini, endotelial yapı ve fonksiyonunu değiştirerek vasküler hastalığı ilerletir (31). Şunu da belirtmek gerekir ki glikolize son ürünlerin spesifik reseptörleri ile etkileşimi monositlerden interlökin-6 (IL-6) salınımını artırır, bu da karaciğerden indirekt olarak CRP yapımını artırır. Kronik persistan inflamasyon SDBY hastalarında oldukça sık rastlanan bir bulgudur. HD ve periton dializi (PD) hastalarının %30-50 'sinde aktif inflamasyonun serolojik bulguları saptanır (11).

Aterosklerotik sürecin gelişimine bakacak olursak ,bugüne dek tanımlanmış çok sayıda risk faktörü tetiği çekerek kişinin genetik eğilimi de varsa proinflamatuvar bir yanıt başlatır. Sigara, kolesterol, HT, DM gibi risk faktörlerinin etkisi ile genel inflamatuvar bir yanıt başlar ve sistemik akut faz reaktanları aktive olur, aynı zamanda endotelden bir sinyal trafiği başlar. İnflamasyonu tetikleyen bu sinyal trafiği ile aterogenez başlar, zamanla plak büyür ve yine bu sinyal trafiğinin etkisi ile rüptüre olur. Oksidize LDL gibi proinflamatuvar risk faktörleri primer proinflamatuvar sitokin adı verilen interlökin-1 ve tümör nekroz faktör- alfa'yı aktive ederler. Bu primer proinflamatuvar sitokinler IL-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP, serum amiloid-A gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Direkt etki ile endotelden selektinler ve intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) salınımına yol açarlar. Bu nedenle, inflamasyonun varlığını, kanda bazı akut faz reaktanlarını ölçerek veya endotelden salınan periferik belirleyicileri ölçerek anlamak mümkündür. Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve inflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, FaktörVII, Plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 (PAI-1), tPA (doku plazminojen aktivatörü), lipoprotein (a) (Lp(a)). Bunlardan klinikte en fazla kullanılanı Hs-CRP (*high sensitive* CRP) olarak adlandırılan yüksek duyarlılık CRP dir. CRP iyi bir inflamasyon göstergesidir çünkü değeri zaman içinde stabildir. İnflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez. Son zamanlarda risk belirlemek için kullanılan bir inflamasyon göstergesi de IL-6 düzeyleridir. Tek başına veya CRP düzeyleri ile kombine edildiğinde IL-6 düzeyleri önemli bir risk belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Ancak ölçümü CRP düzeyi ölçümü kadar kolay ve yaygın değildir. Hem inflamasyon yanıtını gösteren hem de trombotik eğilimi gösteren diğer bir belirleyici plazma fibrinojen değerleridir. Yapılan prospektif epidemiyolojik, kesitsel ve vaka kontrol çalışmalarında artmış fibrinojen değerlerinin koroner riski anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (37, 38, 39, 40). İnflamasyonun nedenleri multifaktöriyeldir. Plazma proteinlerinin oksidatif modifikasyonu, kanın biyouyumlu olmayan membran ile etkileşimi ve diyalizattaki lipopolisakkaritler, vasküler *aces*'in subklinik enfeksiyonu, endotel bağımlı nitrik oksit (NO) oksidatif katabolizması ve diğer infeksiyöz süreçleri içerir (31).

İnflamasyona SDBY'li hastalarda sık olarak rastlanılmaktadır. Son zamanlarda elde edilen veriler diyaliz hastalarında inflamasyon ve oksidatif stres arasında ilişki olduğunu göstermektedir (11).

Hücre içi ortam yüksek derecede indirgenmiş durumdadır ve hücrelerin oksidan hasara karşı kompleks enzimatik savunma mekanizmaları mevcuttur, zıt olarak extrasellüler sıvılar genellikle benzer antioksidanların daha düşük konsantrasyonlarını içerirler (11). Plazmadaki en önemli antioksidan aktivite , büyük oranda albumin molekülüne lokalize tiol grupları aracılığı ile gerçekleşir (41). Bu tiol grupları hipoklorik asit ve diğer oksidanların toplayıcıları olarak görev yaparlar.

Askorbat da önemli bir ekstrasellüler sıvı antioksidanı ise de albumin tiol grupları aracılığı ile yaklaşık 10 kat daha yüksek antioksidan koruma sağlar (42). Albumin molekülünün kalsiyum iyonu bağımlı hidroksil radikali oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda albuminin antioksidan özelliğine ilave olarak farklı oksidanlar ile selektif olarak okside olduğu ve lipoproteinler ile vasküler duvarda oluşacak oksidatif hasarı önleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Plazma albuminindeki serbest tiol gruplarının üremik oksidan stresin ana noktalarından biri olduğu ve plazmadaki ölçülebilir oksidasyonla indüklenmiş değişikliklerin hemen tümünde rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca albuminin üremik hastalarda karbonil oluşumunda hedef plazma proteini olduğu ortaya konmuştur. Albumin karbohidrat, lipid ve proteinlerin oksidasyonu sonucu oluşan oksidasyon ürünleri için bağlayıcı protein rolü oynayabilir. Dolayısıyla SDBY olan hastalarda kardiyovasküler sistem (KVS) mortalite riski ile hipoalbuminemi arasında bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur (11, 39, 43). Bu hipoteze göre malnütrisyon ve düşük plazma albumin konsantrasyonu olan hastalarda etkin düzeyde tiol grubu bulunmamasına bağlı olarak belirgin derecede azalmış plazma antioksidan kapasitesi bulunur (11). Nefrotik Sendromlu hastalarda tesbit edilen düşük albumin konsantrasyonlarında izlenen düşük antioksidan kapasite bu tezi desteklemektedir (44). Vasküler hasardaki oksidatif stres hipotezi; yüksek CRP düzeyleri ile seyreden artmış inflamasyon ve düşük albumin konsantrasyonlarının KVS toksisite riskinde sinerjik etki gösterdiği, inflamasyonun lökositlerden oksidan üretimini artırdığı ve hipoalbumineminin oksidan uzaklaştırma kapasitesinde azalma ile sonuçlandığını ortaya koyar. Plazmogenin oksidatif stresin indeksi olarak kullanılmaya başlanmasıyla ileri evre böbrek hastalığı bulunan malnütrisyonlu hastaların iyi beslenmişlerle kıyaslandığında artmış oksidatif strese maruz kaldıkları ortaya konmuştur.

Düşük albumin konsantrasyonu azalmış antioksidan etkinliğinin belirtecidir. Örnek olarak hücre içi redoks dengesini sağlayan etkenlerin ana kaynağı pentoz-fosfat yolunda elde edilir. Azalmış diyetel protein alımı sonucu ortaya çıkan kalori kaybı sonucu oluşan hipoalbuminemi pentoz-fosfat yolunun aktivitesini bozarak intrasellüler ortamın yüksek redükte edilmiş durumunun sürdürülme kapasitesini ortadan kaldırır. Hastalığa veya iştahsızlığa bağlı olarak bozulmuş gıda alımına bağlı oluşan hipoalbuminemi sonucu ortaya çıkan oksidatif hasar askorbat veya tokoferoller gibi antioksidanların eksojen alımı ile düzeltilebilir (11).

SDBY hastalarında ateroskleroz, inflamasyon, malnütrisyon arasındaki güçlü ilişki MİA Sendromunun varlığını gösterir ki MİA Sendromu artmış mortalite riski ile beraberdır (33, 45, 46, 47). Bu yüzden malnütrisyon, inflamasyon, ateroskleroz siklusunun kırılması bu hastalarda yaşam süresini uzatabilir. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliğinin erken evreleri tedaviye başlamanın en ideal zamanıdır (33).

Ayrıca HD hastalarında artmış morbidite ve mortalitenin düşük serum albumini ve lenfosit yüzdesi ile yüksek lökosit sayısı arasında bağlantısının olduğu ortaya konulmuştur (48).

## ENDOTEL DİSFONKSİYONU

**Endotel:** 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 (49).

Endotel; damar tonusunun devamlılığı, trombosit ve lökosit adezyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve damar duvarında oksidize LDL 'nin birikimini bloke etmek gibi fonksiyonlara sahiptir.

**Endotel Hasarı:** Endotel hasarı, 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 (50).

### Endotel tarafından salınan vazoaktif maddeler

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

Gevşetici Faktörler: Nitrik Oksit, prostosiklin, hiperpolarize edici faktör, bradikinin, adrenomedüllin, vb.

Kasıcı faktörler: Endotelin, tromboksan A2, prostoglandin H2, anjiotensin II, serbest radikaller vb. (51).

### Endotel Fonksiyon Göstergeleri ve Diğer Testler

1- Plazma ve idrarda Nitrik Oksit'in ve metabolitlerinin direkt olarak tesbiti

2- 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)

3 -Entotel fonksiyonunun dolaşımdaki markırları:

-Asimetrik dimetilarjinin (Nitrik Oksit sentazın endojen inhibitörü)

- Endotelin-1

-von Willebrand faktör (vWF)

-Doku tipi plazminojen aktivatör-1 (t-PA)

-Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)

4 -Adezyon molekülleri:

-Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)

-Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)

- Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1)
- E-selektin
- P-selektin (51).

Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalığı saptamada etkin bir belirteçtir, prognozu tesbit eder ve ateroskleroz gelişimi ile yakın ilişki içindedir (52, 53, 54). 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 trombüs formasyonu oluşumudur. Endotel disfonksiyonu terimi, endotelin pek çok işlevindeki fonksiyon kaybını belirtmekle birlikte genellikle azalmış gevşeme kapasitesi ve NO aktivitesini tanımlar. Azalmış NO aktivitesine neden olan en önemli mekanizma artmış süperoksit radikali oluşumudur. Süperoksit anyonu, NO'ı yakalar ve peroksinitrit oluşturur. Peroksinitrit stabil bir anyondur ancak nitrat ve yüksek derecede reaktif hidroksil oluşturmak üzere yeniden düzenlenebilir (55). Pek çok çalışmada endotel disfonksiyonunun, ateroskleroz ile yakın ilişki içinde olduğu ve süperoksit oluşumunun hiperkolesterolemi ve ateroskleroz ile arttığı saptanmıştır (56). 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 (57). Aterosklerozda inflamasyonun damardaki süperoksit formasyonunda oluşturduğu değişiklik sorumludur, bu yolla ED oluşur (9).

Son yıllarda yapılan 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 kullanılarak bütün bu çalışmalarda SDBY'de ED'u gösterildi. SDBY'li hastalarda ED oluşum mekanizması hala yeterince net değildir. Fakat oldukça fazla veri mevcuttur. Örneğin SDBY'de endotelial NO üretiminin kompetitif bir inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyi artmıştır (1, 58). 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. Sağlıklı gönüllülerde ADMA'nın brakial artere infüzyonu ön kol kan akımını azaltmıştır ve bunun en olası nedeni lokal NO üretimindeki azalmadır. SDBY'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 korelidir. HD tedavisi gören hastalarda Plazma ADMA seviyesi sadece aterosklerozun şiddetini göstermez, aynı zamanda kardiyovasküler mortalitenin de göstergesidir. Araştırmacılar HD tedavisi gören hastalarda plazma ADMA düzeyinin PD tedavisi alan hastalardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur, bunun nedeni olarak da iki farklı tedavi

metodundaki diyalitik klirens farkı yada ADMA metabolizması gösterilmiştir. Bunun tersine Anderstam, Katzarski ve Bergström HD ve PD tedavisi gören hastalarda plazma ADMA düzeyi arasında fark bulamamıştır. Kronik inflamasyon, artmış oksidatif stres ve oksidize LDL artışının da endotelial hasara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (19).

KVH ve ateroskleroz gelişimi ile vasküler endotelial hücre disfonksiyonu patolojik olarak ilişkilidir. Endotelial hücre ve trombositlerden salınan prokoagulan glikoprotein olan von Willebrand Faktör (vWF); damar hasarının olduğu bölgeye trombosit adezyon ve agregasyonunun yanı sıra Faktör VIII için de bir taşıyıcıdır. Artmış plazma solubl vWF antijeni aterosklerotik KVH'lı hastalarda endotelial hücre aktivasyon ve/veya disfonksiyonunun gösterilmesinde tanımlanmış bir indekstir. Geniş epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki vWF antiijen konsantrasyonları KVH ilişkili iskemik olaylarda bağımsız bir hazırlayıcıdır (51, 59, 50, 61).

## **DİYALİZ HASTALARINA ÖZGÜ DİĞER KVH RİSK FAKTÖRLERİ**

### **1- Hiperhomosisteinemi**

Homosistein, protein katobolizması sonucu oluşan ve sülfidril grubu taşıyan bir aminoasittir. Plazmada %80 oranında proteinlere bağlı olarak bulunur. Normalde açlıkta 5-15 mol/L değerleri arasındadır. Homosisteinin kardiyovasküler hastalık gelişimindeki etkisi tartışmalıdır. Homosistein düzeyinin endotel disfonksiyonu, düz kas ve ekstrasellüler matriks proliferasyonu, lipit oksidasyonu, sitotoksikite veya koagülasyon ve trombositlere etkisi sonucu vasküler hasara neden olabileceği ileri sürülmüştür (62). Hiperhomosisteineminin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabileceği, endotelin antikoagulan özelliğini prokoagulan özelliğe dönüştürebildiği ve in vitro koşullarda düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabileceği gösterilmiştir (63, 64). SDBY'de azalan kreatinin klirensi ile birlikte homosistein düzeyleri de artar (65). Ayrıca, böbreklerde homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimler vardır. Kesin olmamakla birlikte, renal yetmezlikteki hiperhomosisteineminin bir nedeni de budur. HD hastalarında folik asit ve B12 vitamini eksikliğinin de hiperhomosisteinemiye katkısı olduğu bilinmektedir (66). PD yapılan hastalarda ise hiperhomosisteinemi HD hastalarına göre daha ılımlı bulunmuştur (67).

### **2-Dislipidemi**

Dislipidemi HD ve PD hastalarında sık görülen bir bulgudur. En sık rastlanan şekil, trigliseritten zengin apolipoprotein B partiküllerinin birikmesi ile bağlantılı plazma trigliserid konsantrasyon artışı ve plazma yüksek dansiteli lipoprotein (*high density lipoprotein*:HDL) konsantrasyonunun azalmasıdır (5). HD hastalarında TG'den zengin apo-B içeren lipoprotein yükselmesi görülürken, PD hastalarında buna ek olarak kolesterolden zengin apo-B içeren lipoproteinlerin seviyelerinin de yükseldiği görülür. Bu duruma PD hastalarında diyaliz sıvısından absorbe edilen glukozun substrat sağlaması neden olabilir ki bu plazma lipit konsantrasyonunda artışla



sonuçlanabilir (68). HD hastalarında başlıca TG ve VLDL kolesterol yüksekliği görülürken, PD hastalarında buna ek olarak total ve LDL kolesterol yüksekliği görülür. Her iki tedavi modalitesine de azalmış HDL kolesterol ve apolipoprotein AI eşlik eder, oysa her iki grupta da lipoprotein (a) konsantrasyonu önemli derecede yükselmiştir (69). Lipoprotein (a) katabolizması SDBY’de azalmakta ve serum düzeyi yükselmektedir (70). PD hastalarında Lp (a) düzeyinin HD hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir, bunun sebebi muhtemelen PD hastalarında protein kaybını kompanse etmek için Lp (a)’nın aşırı üretimi olabilir. Özellikle PD hastalarında olmak üzere artmış plazma Lp (a) düzeyleri SDBY’li hastalarda ateroskleroz için artmış riske katkıda bulunabilir (71). HD ve PD hastalarında lipoprotein bileşiminde aterojenik değişiklikler de belgelenmiştir (5). Hipertrigliseridemi nedeninin lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz aktivitesinin azalması sonucu klerens azalması ve insülin direncindeki artış olduğu sanılmaktadır (72, 73, 74, 75).

Özetle diyaliz hastalarında sık bir bulgu olan hipertrigliseridemi, bu hastalarda artan koroner riski açıklamakta yetersiz kalmaktadır ve diğer değişikliklerin hızlanmış ateroskleroza katkıda bulunduğu saptanmıştır (72).

Bu değişiklikler:

- HDL kolesterol düzeylerinde ılımlı düşme ve bu nedenle LDL/HDL oranında artış (74).
- Plazma Lp (a) düzeylerinde artış (76, 77, 78),
- PD hastalarındaki muhtemelen diyalizat glukozunun absorpsiyonu sonucu plazma total ve LDL kolesterol düzeylerinin daha yüksek olması (79).
- Postprandial şilomikron artıklarının hepatik klerensinin diyaliz hastalarında azalması (80).
- Diyaliz hastalarında LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonundaki artıştır (81).

### 3-Hipertansiyon

SDBY hastalarının yaklaşık %80 inde HT oluşur. Diyalize başlamadan önce, HT’nun prevalansı %75-90 arasında değişir. Diyaliz hastalarında HT’un prevalansı giderek artmaktadır; HD hastalarının %50-60’ı ve PD hastalarının %40-90’ı hipertansiftir. Nedeni ne olursa olsun, kan basıncının SDBY’li hastalarda iyi kontrol edilememesi nedeniyle HT mortalite ve morbiditeyi direkt olarak etkilemektedir. HT’un SDBY’deki etyolojisi multifaktöriyel olup, ekstrasellüler sıvı artışı, sempatik sistem aktivasyonu, süprese olmayan renin anjiyotensin ve aldesteron aksı major faktörlerdir.

SDBY hastalarının yarısından fazlasında ölüm nedeni olan kardiyovasküler komplikasyonlar ve HT’un kendisi de kardiyovasküler hastalığın derecesini belirleyen en önemli faktörlerdir. Üremik hastalarda koroner arter hastalığı gelişme riski açısından hipertansiyonun en iyi belirleyici faktör olduğu, hatta hipertrigliseridemi ve sigaradan bile daha iyi bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. HT ve diğer mediyatörler, damar endoteline zarar vererek damar duvarına plazma lipoproteinlerinin ve trombositlerin akışını kolaylaştırır. Buna ilaveten HT ve üremik toksinler, özellikle diabetiklerde sol ventrikül hipertrofisine ve beyin, retina ve böbreklerde hedef organ hasarına neden olurlar (5).

#### 4-Anemi

Anemi, SDBY'nin en karakteristik bulgularından biridir ve böbrek fonksiyonu normalin %50'sinin altına inince gelişir. Hemogloblin doku ve vital organlara oksijen taşıyıcı olarak iyi bilinmektedir. Oksijen taşınmasındaki azalma KVH olarak ortaya çıkacak kimi uyarıcı süreçlerin başlamasına neden olmaktadır.

Hipoksi organ ve hücresele seviyede kompensatuvar mekanizmaları stimüle eder. Vazodilatasyon ve sempatik aktivitede artma ile kardiak output, kalp hızı ve kontraktile artırılır. Bu sol ventrikül dilatasyonuna yol açar. Sol ventrikül hipertrofinin bulguları özellikle koroner arter hastalığının eşlik ettiği düşük hemogloblin seviyelerinde daha abartılı olur.

Aneminin düzeltilmesi, kardiak output, stroke volüm ve periferik vasküler dirençte değişiklikler gibi birçok karakteristiği içeren hemodinamik bozuklukların düzeltilmesine yardımcı olur. Bu yüzden demir, eritropoetin, seçilmiş vakalarda eritrosit süspansiyonu ile aneminin tedavisi sol ventrikül büyüme eğilimini azaltır (7).

#### 5-Kalsifikasyon

Üremik hastalarda hiperfosfatemi tedavisi için kullanılan artmış kalsiyum alımının koroner arterlerde kalsifikasyona ve koroner ateroskleroza yol açtığı düşünülmektedir. Bu ilişki yüksek serum fosfor ve paratroid hormon fazlalığında daha belirgindir (82, 83). Kalsifikasyonlar ile Ca x P değeri, günlük oral kalsiyum dozu, yaş ve diyaliz yaşı arasında korelasyon bulunmuştur. Ağır kalsifiye plaklar üremik hastalarda, nonüremiklere göre 4 kat daha sık bulunmuştur (83).

Hemodiyaliz; oksidatif substratların konsantrasyonlarını azaltarak redoks dengesinde düzelmeye sağlar. Bununla birlikte diyalizde biyolojik olarak uygun olmayan membran kullanımı, vasküler giriş için uzamış kateter kullanımı da proinflamatuvar, prooksidatif ve dolayısıyla proaterogenetik olaya katkı yapar.

Antiinflamatuvar-antioksidatif terapötik rejimlere erken evrelerde başlamanın kardiyovasküler komplikasyonları azaltmada potansiyel önemli etkinlikleri gösterilmiştir (11).

Statinler lipit düşürücü etkilerine ek olarak pleiotropik etkiler de gösterirler ve bu yolla kardiyovasküler olayların azalmasına katkıda bulunurlar. Endotel fonksiyonunun düzeltilmesi, aterosklerotik plağın stabilitesinin artması, oksidatif stresin azalması ve vasküler inflamasyonun azalmasına katkıda bulunurlar. Statinler ayrıca koagulatif ve fibrinolitik süreçlerde yararlı rol oynar. Oksidatif stresi azaltarak PAI-1 ekspresyonunu ve potent vazokonstriktör olan endotelin-1 ekspresyonunu inhibe ederek endotel fonksiyonunu düzeltir. Statinler ayrıca endotelial nitrik oksit sentazı stimüle eder. Doku tipi plazminojen aktivatör ekspresyonunu artırarak NO biyoyararlanımını artırır ve endotel disfonksiyonunu düzeltir. Statinlerin en iyi bilinen ve kanıtlanmış olan pleiotropik etkisi HsCRP seviyelerini azaltmasıdır. CRP ve lipoproteinlerin birlikte değerlendirilmesi

aterosklerotik hastalık riskinin belirlenmesi açısından tek başına lipitlerden çok daha değerlidir. Çok sayıda çalışma statinlerin CRP düzeyini düşürmekte etkili olduğunu göstermiştir (8).

### **KVH'ları Önlemede Statinlerin Pleiotropik Etkileri**

#### **Vasküler Etkileri**

- Endotele bağımlı vasodilatatör yanıtı artırır
- Endotelyal NO sentezini aktive eder
- Plak stabilizasyonunu destekler
- Makrofajlar içerisinde kolesterol birikimini bloke eder
- Endotelyal hücrelere monosit adezyonunu azaltır
- Düz kas hücresi üzerine antiproliferatif etkilidir
- Neointimal kalınlaşmayı süprese eder

#### **Antitrombotik Etkiler**

- Tromboksan sentezini azaltır
- Trombosit agregasyonunu azaltır
- Doku faktör/ekstrinsik yol inhibitör üretimini azaltır
- Plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltır
- Plazma viskozitesini düzeltir
- PAI-1 aktivitesini azaltır
- Trombosit ile ilişkili ox-LDL aktivitesini azaltır
- Trombosit bağımlı trombin jenerasyonunu azaltır

#### **Diğer Etkiler**

- CRP seviyelerini azaltır
- ACE inhibitörleri ile kullanıldığında ortalama kan basıncında daha fazla düşüş sağlanır.
- Proteinüriyi azaltır
- Antioksidan etkilidir (8).

Lipit tedavisinde LDL kolesterol, tedavinin primer hedefidir. Statinler LDL kolesterol düzeyini azaltmada en etkili ve pratik ilaçlardır, kolesterol sentezinde önemli rolü olan hidroksi metil glutaril Co enzim A redüktazı (HMG CoA redüktaz) inhibe ederler, bu şekilde LDL kolesterol düzeyleri düşmektedir. Kolesterol sentezi inhibisyonu karaciğerin kolesterol içeriğini azaltmakta ve serum LDL kolesterol düzeylerini düşüren LDL reseptörlerinin ekspresyonuna neden olmaktadır. Statinler ayrıca HDL düzeyinin yükselmesine, VLDL ve trigliserid düzeylerinin de düşürülmesine yardımcı olmaktadır (70).

Atorvastatin HD tedavisi alan hastalarda uygun farmakokinetik profil sağlar. Esas olarak biliyer yollardan sekrete edilir ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmaktadır (düşük diyaliz klirensi) ve diğer statinlerden daha uzun plazma yarı ömrüne sahiptir, ayrıca diyabetik ve hiperlipidemik hastalardaki CRP azaltıcı etkisi kanıtlanmıştır (35).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışma SDBY'li ortalama 50,23±6,96 ay süreyle diyaliz tedavisi uygulanan LDL kolesterol düzeyi  $\geq 130$  mg/dl olan 21 kişilik bir grupta gerçekleştirildi. Hastaların 12'si erkek, 9'u kadındı ve yaş ortalamaları 54,66±12,27 idi. Hastaların 12'sine HD, 9'una PD uygulanıyordu. HD hastalarının 1'i, PD hastalarının 3'ü sigara kullanıyordu. SDBY'nin etyolojik nedeni 11 hastada HT, 1 hastada DM, 1 hastada glomerülonefrit, 1 hastada polikistik böbrek hastalığı, 1 hastada böbrek taş hastalığı iken 6 hastada ise etyolojik neden bilinmiyordu. Seçilen hasta gruplarının yaş sınırlaması 25-75 olarak belirlendi. Hastalar en az 12 aydır HD veya PD tedavisi alıyorlardı.

Akut faz yanıtını etkileyecek ilaç kullanımı ( NSAİİ., steroid, vit C, vit E, NAC, antibiyotik, vb) ve hastalığı olanlar (sepsis, kronik inflamatuvar hastalık, neoplazm, kollagen doku hastalığı, yakın zamanda geçirilmiş travma ya da cerrahi müdahale), miyopati öyküsü ve AST,ALT değerleri 2 kat ve üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma öncesinde bilgilendirilmiş hasta onay formları dolduruldu, çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (28.02.05 tarih ve 22 sayılı karar).

### Çalışma planı

Çalışmaya kabul edilen tüm hastaların anamnezleri alınıp başlangıçta ve kontrole geldiklerinde sistemik muayeneleri ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Başlangıçta tüm gruplardan aşağıda yazılı parametreler çalışıldı.

Tedavi öncesinde çalışma gruplarında; CBC, demir parametreleri (Fe, TDBK, transferin, ferritin), vitamin B12, folik asit, CRP, HsCRP, IL-6, sedimantasyon, PT, PTT, fibrinojen, Tam biyokimya (Total protein, albumin, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri dahil), parathormon, malondialdehid, oksidize LDL, lipoprotein (a), homosistein, nitrik oksit, faktörVIII, von Willebrand faktör, Kt/V, NPCR, HBs Ag, anti HCV (viral göstergeler sadece tedavi öncesi bakıldı) değerleri çalışıldı, hastalara HMG CoA redüktaz inhibitörü atorvastatin 10 mg dozunda başlandı, hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşmak için atorvastatin dozu üç hastada 20 mg, bir hastada 40 mg'a yükseltildi, 6 ay süreyle tedavi uygulandı ve LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl 'nin altına düşmesi halinde tedavi sonrası değerler tekrar çalışıldı. Çalışma sürecinde hastaların o zamana kadar almakta oldukları ilaçlarında, tedavi seanslarında, diyaliz solusyonlarında ve değişim sayılarında zorunlu olmadıkça herhangi bir değişiklik yapılmadı.

**Çalışmadan çıkarılma nedenleri:**

- 1-Atorvastatin kullanımı ile ilgili yan etki görülmesi,
- 2-Hastanın çalışmadan çıkma istemi,
- 3-Çalışma sırasında çalışma sonuçlarını etkileyebilecek hasta ile ilgili ek problem çıkması durumu.

Kan örnekleri hemodiyaliz hastalarında sabah aç olarak hemodiyalize girmeden önce, periton diyaliz hastalarında sabah değişiminden sonra aç olarak alınmıştır.

Tam kan sayımı için kan örnekleri, Beckton Dickinson (BD) Vacutainer marka hazır antikoagülanlı tüplere alınmış ve Beckmann Coulter Gen-S SM, USA otomatik kan sayım aleti ve kitleri kullanılarak sayım yapılmıştır.

CRP serum örneği ayrıldıktan sonra Beckmann Coulter Immage (USA) Nefolometresinde, aynı firmanın hazır kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

Sedimentasyon, Grainer Sed-Rate cihazı ile aynı firmanın kiti kullanılarak otomatik olarak çalışılmıştır.

Serum Fe, TDBK, transferin, ferritin için kan örneği 12 saatlik açlığı takiben venöz yoldan BD Vacutainer tüplere alınmıştır. 2400 g devirde 20 dk santrifüj edilerek serum örneği ayrıldıktan sonra Thermo electron hazır kitleri (Australia), HYCEL Lisa 400 model cihazı kullanılarak serum Fe tayini yapılmıştır. TDBK, Beckmann Coulter Immage (USA) Nefolometresinde aynı firmanın transferrin hazır kitleri kullanılarak, transferrin çalışıldıktan sonra hesaplanmıştır. Ferritin, Vit B12, folik asit ise Roche E 170 (USA) otomatik cihazı kullanılarak, Roche firmasının hazır kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

HsCRP Roche/Hitachi analizörüyle modüler sistem cihazında immunoturbidimetrik yöntemle çalışılmıştır.

L-6 ELİZA yöntemi ile Biosource hIL-6 kiti kullanılarak monoklonal antikor tayini ile çalışılmıştır.

Lipoprotein (a), Modular/Hitachi analizörüyle modüler sistem cihazında, immünoturbidimetrik yöntemle çalışılmıştır.

Troponin I, İmmulite One cihazı ile DPC sistem kiti kullanılarak çalışılmıştır.

PT, aPTT, INR, fibrinojen, için kan örneği venöz yoldan 0,105 M sodyum sitrat içeren tüplere alındıktan sonra 2400 g devirde 20 dk santrifüj edilerek plazma örneği ayrılmıştır. Diagnostica Stago firmasının hazır kitleri kullanılarak aynı firmaya ait STA compact cihazı kullanılarak tetkikler çalışılmıştır.

HBs Ag Biorad, anti HCV İnnogenetic hazır kitleri kullanılarak Triturus otomatik mikro ELİZA cihazında çalışılmıştır.

Biyokimyasal parametreler için kanlar pıhtılaşma aktivatörlü serum separatör içeren steril tüplere alındı, kan örneklerinin pıhtılaşması için 30 dk bekletildi, pıhtılaşma sonrasında bütün örnekler

2000 g devirde 10 dk santrifüj edildi. Roche/Hitachi modüler analizörü ile aynı sistemin kitleri kullanılarak çalışıldı.

PTH Roche/Modüler E 170 hormon analizöründe aynı sistemin kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

Malondialdehid ölçümü, Ohkawa ve arkadaşlarının MDA'nın asidik ortamda thiobarbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm'de absorbansının ölçülmesi prensibine dayanan yöntemi uygulanarak Shimadzu Spectrophotometer cihazı ile çalışılmıştır.

Oksidize LDL, Mercodia Oxidized LDL ELIZA kiti kullanılarak enzim immunoassay yöntemi ile çalışılmış, Ceres 900 Eliza cihazı ile okutulmuştur.

Homosistein, İngiliz Axis firmasının Axis Homocysteine EIA kitleri kullanılarak çalışılmış, Ceres 900 Eliza cihazı ile okutulmuştur.

Nitrik oksit, RD systems kiti ile çalışılmış, 540 nm'de Ceres 900 cihazı ile okunmuştur.

FVIII, STAGO firmasının deficient VIII kiti kullanılarak STA Compact cihazında çalışılmıştır.

von Willebrand faktör, STAGO firmasının LIATEST vWF kiti kullanılarak immünotürbidimetrik yöntemle, STA analizörleri ile çalışılmıştır.

## **İstatistik**

Hesaplamalarda SPSS for Windows paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama +/- SD (standart sapma) olarak verildi. Değişkenlere ait normallik varsayımı Shapiro Wilk ile test edildi. Normallik varsayımı sağlayan grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi ve eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Normallik varsayımını sağlamayan değişkenlerin test edilmesinde ise Mann Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin saptanmasında ise spearman ve pearson korelasyon katsayıları hesaplandı.  $p < 0,05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

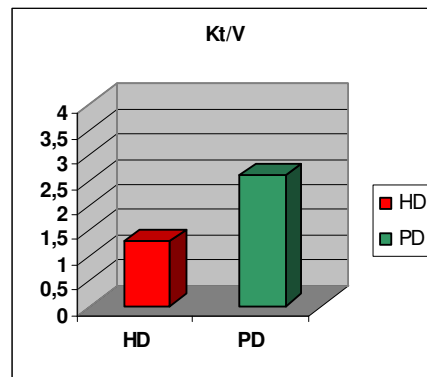
## BULGULAR

Çalışmaya alınan SDBY'li ve LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dl'den yüksek olan hastalarda atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası parametrelerde anlamlı bir farkın olup olmadığı araştırıldı.

Tedavi öncesi	HD	PD	P
Yaş (yıl)	55,00±12,81	54,22±12,27	>0,05
Boy (cm)	164,33±9,47	164,22±6,90	>0,05
Kilo (kg)	66,91±16,86	71,22±11,84	>0,05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24,02±4,37	26,15±5,02	>0,05
OKB (mm/Hg)	92,50±17,70	95,28±7,49	>0,05
Kt/V	1,28±0,19	2,59±1,17	<0,05

**Tablo 4.1.** HD ve PD hastaları arasında tedavi öncesi yaş ortalaması, boy, kilo, VKİ, OKB, Kt/V değerlerinin dağılımı

Tedavi öncesi HD ve PD hastaları arasında yaş ortalaması, boy, kilo, VKİ, OKB değerleri arasında fark yoktu (>0,05). PD hastalarının Kt/V değeri ise HD hastalarından daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (<0,05), (Tablo1, grafik1).

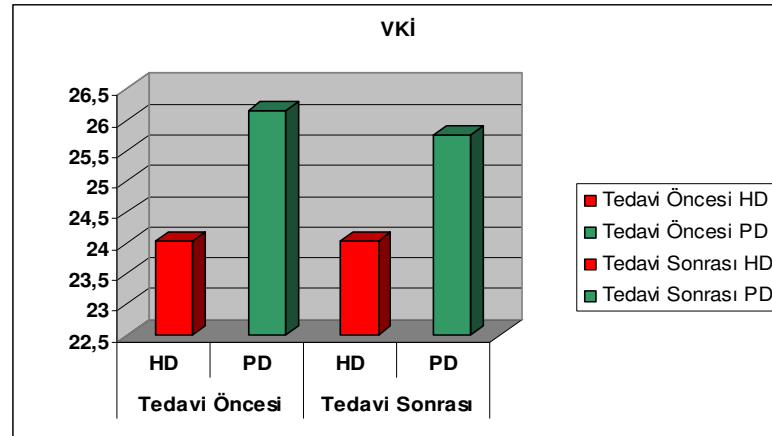


**Şekil 4.1:** HD ve PD hastaları arasında Kt/V değerlerinin dağılımı

		N	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Yaş (yıl)	HD	12	55,00±12,81		>0,05
	PD	9	54,22±12,27		
Boy (cm)	HD	12	164,33±9,47		>0,05
	PD	9	164,22±6,90		
Diyaliz yaşı (ay)	HD	12	61,83±37,27		>0,05
	PD	9	34,77±12,88		
Kilo (kg)	HD	12	66,91±16,86	68,45±16,96	>0,05
	PD	9	71,22±11,84	69,11±14,58	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	HD	12	24,02±4,37	24,02±4,26	>0,05
	PD	9	26,15±5,02	25,75±6,19	
OKB(mm/Hg)	HD	12	92,50±17,70	88,30±9,58	>0,05
	PD	9	95,28±7,49	91,68±7,13	
Kt/V	HD	12	1,28±0,19	1,32±0,12	>0,05
	PD	9	2,59±1,17	2,17±0,49	

**Tablo 4.2.** Tedavi öncesi ve sonrasında yaş ortalaması, boy, diyaliz yaşı, kilo, VKİ, OKB, Kt/V değerlerinin dağılımı

Tedavi öncesi ve sonrasında yaş ortalaması, boy, diyaliz yaşı, kilo, VKİ, OKB, Kt/V değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 2, grafik2).



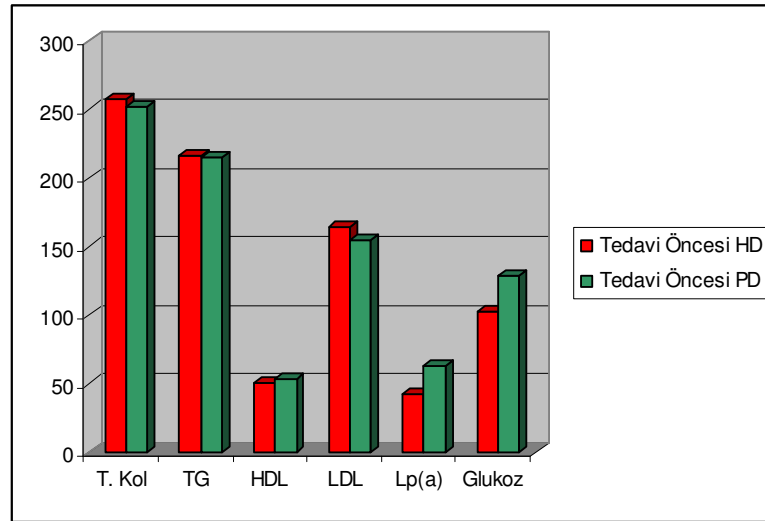
**Şekil 4.2:** HD ve PD hastaları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ değerlerinin karşılaştırılması



Tedavi öncesi	HD	PD	P
T.Kolesterol(mg/dl)	258,00±41,03	252,00±21,20	>0,05
TG (mg/dl)	215,91±91,52	215,66±53,65	>0,05
HDL (mg/dl)	50,00±11,02	53,66±8,95	>0,05
LDL (mg/dl)	164,53±37,55	154,88±11,14	>0,05
Lp (a) (mg/dl)	42,39±28,35	62,74±45,78	>0,05
Homosistein(μmol/L)	11,65±10,89	12,38±6,64	>0,05
Glukoz (mg/dl)	102,83±46,30	128,22±96,31	>0,05

**Tablo 4.3.** Tedavi öncesi HD ve PD hastalarında lipit profili, Lp(a) ve homosistein, glukoz değerlerinin dağılımı.

Tedavi öncesi HD ve PD hastaları arasında lipit profili, Lp(a), homosistein ve glukoz düzeyleri arasında fark bulunmadı (>0,05), (Tablo3, grafik 3).

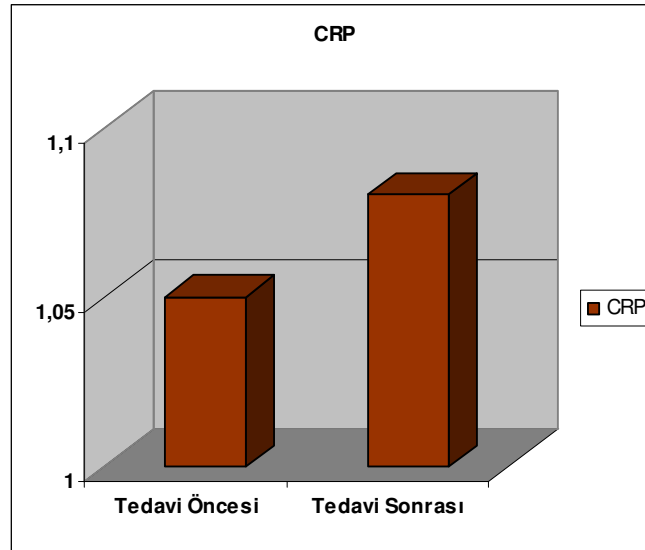


**Şekil 4.3:** Tedavi öncesinde HD ve PD hastalarının lipit ve glukoz düzeylerinin dağılımı

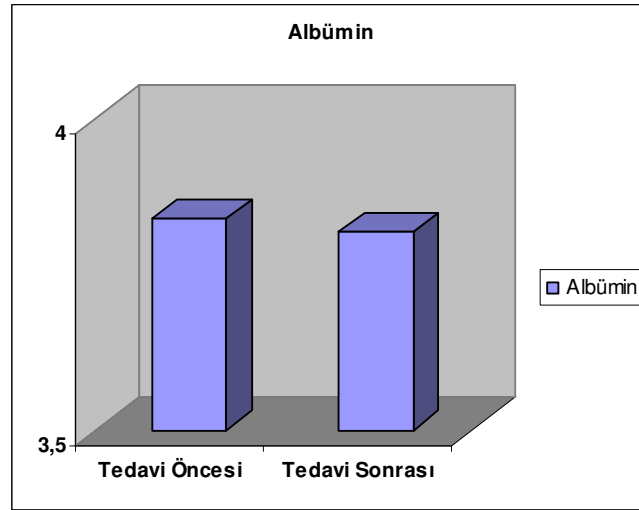
	N	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
CRP (mg/dl)	21	1,05±0,88	1,08±1,39	>0,05
NPCR(g/kg/gün)	21	1,32±0,69	1,47±0,97	>0,05
T.protein (g/dl)	21	7,13±0,73	7,03±0,72	>0,05
Albümin (g/dl)	21	3,84±0,55	3,82±0,51	>0,05

**Tablo 4.4.** Tedavi öncesi ve sonrasında CRP, NPCR, total protein ve albümin düzeylerinin dağılımı.

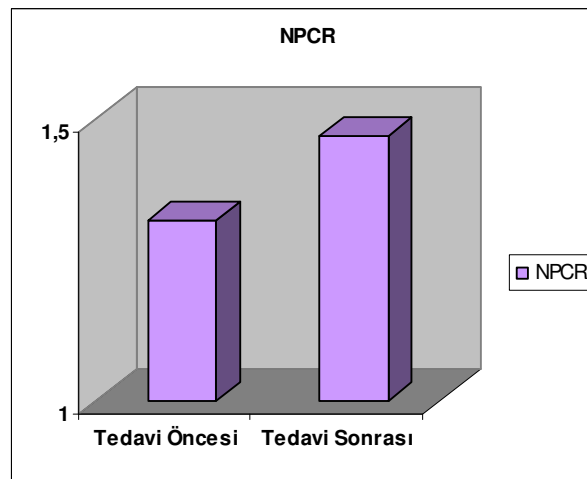
Tedavi öncesi ve sonrasında CRP, NPCR, total protein ve albümin değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 4, grafik 4, 5, 6).



**Şekil 4.4:** Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların CRP düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.5: Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların albümin düzeylerinin karşılaştırılması.

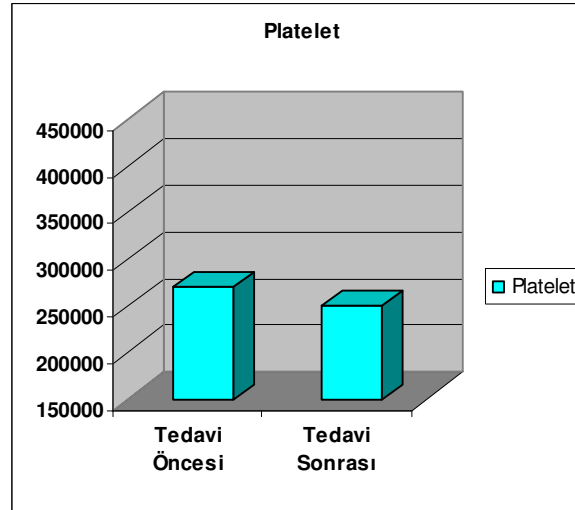


Şekil 4.6: Tedavi öncesi ve sonrasında NPCR değerlerinin karşılaştırılması.

	N	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Hb (g/dl)	21	10,87±1,45	10,62±1,68	>0,05
WBC (10 <sup>3</sup> /ul)	21	7,50±1,66	7,70±1,95	>0,05
Plt (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	21	269,90±73,24	249,14±58,27	<0,05
Fe (mg/dl)	21	71,76±35,38	88,23±41,22	>0,05
Transferin ( mg/dl)	21	169,76±39,32	182,80±42,63	>0,05
TDBK (mg/dl)	21	212,19±49,15	228,52±53,31	>0,05
Ferritin (mg/dl)	21	749,73±508,41	774,46±501,94	>0,05
Folat (ng/ml)	21	15,95±5,57	17,59±4,40	>0,05
Vit B12 (pg/ml)	21	703,98±480,32	634,68±404,05	>0,05

**Tablo 4.5.** Tedavi öncesi ve sonrasında hemogram, demir parametreleri, vit B12, folik asit değerlerinin dağılımı.

Tedavi öncesi ve sonrasında Hb, WBC, demir parametreleri, vit B12, folik asit değerleri arasında fark yoktu, tedavi sonrası platelet değerleri arasında ise başlangıç değerlerine göre anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0,05$ ), (Tablo 5, grafik 7).



**Şekil 4.7:** Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların platelet düzeylerinin karşılaştırılması.

	N	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Glukoz (mg/dl)	21	113,71±71,10	81,76±24,37	>0,05
Na (mEq/L)	21	140,52±4,96	139,42±4,27	>0,05
K (mEq/L)	21	5,04±0,94	5,58±0,94	<0,05
CI (mEq/L)	21	102,33±6,66	102,19±5,01	>0,05
BUN (mg/dl)	21	63,04±19,95	52,52±12,60	<0,05
Cr (mg/dl)	21	10,76±3,77	10,24±3,44	>0,05
AST (U/L)	21	16,80±5,62	19,66±10,95	>0,05
ALT (U/L)	21	15,00±9,10	18,09±10,34	>0,05
GGT (U/L)	21	27,23±21,97	27,19±24,52	>0,05
ALP (U/L)	21	254,00±110,00	248,00±80,42	>0,05
LDH (U/L)	21	323,57±93,21	409,95±272,79	>0,05
CK (U/L)	21	77,85±56,05	96,80±71,41	>0,05
TroponinI (ng/ml)	21	0,50±0,00	0,50±0,00	>0,05

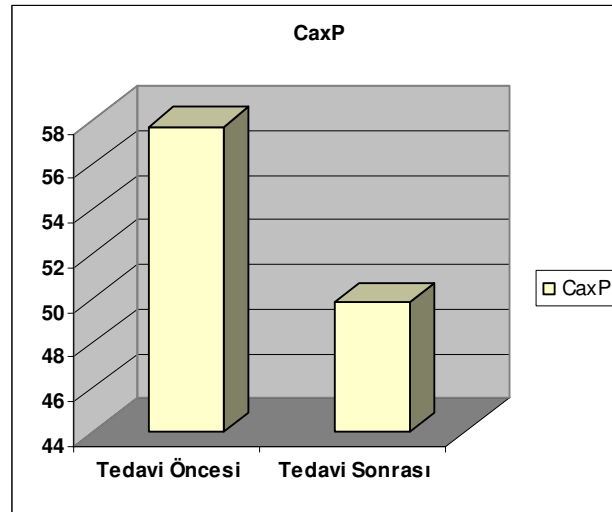
**Tablo 4.6.** Tedavi öncesi ve sonrasında biyokimyasal değerlerin dağılımı.

Tedavi sonrasında biyokimyasal değerler arasında BUN'de anlamlı bir azalma ( $p<0,05$ ), K değerleri arasında ise anlamlı bir artış ( $p<0,05$ ) saptandı, (Tablo 6).

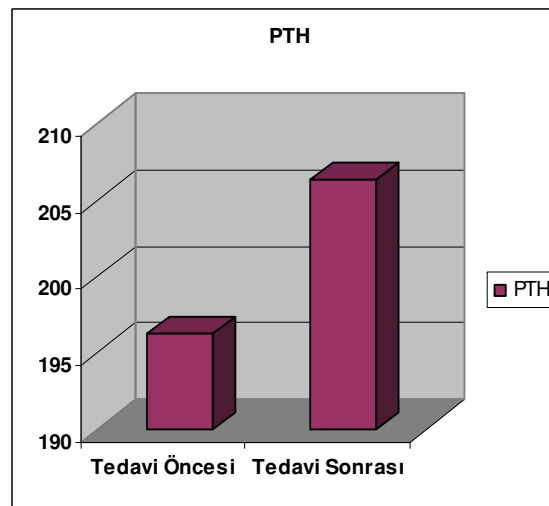
	N	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Ca (mg/dl)	21	9,81±0,88	9,62±1,14	>0,05
P (mg/dl)	21	5,41±2,01	5,20±1,63	>0,05
CaxP	21	57,70±18,39	49,84±15,56	>0,05
PTH (pg/ml)	21	196,23±167,61	206,35±140,67	>0,05

**Tablo 4.7.** Tedavi öncesi ve sonrasında Ca, P, CaxP, PTH değerlerinin dağılımı.

Tedavi öncesi ve sonrasında Ca, P, CaxP, PTH değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 7, grafik 8, 9).



Şekil 4.8: Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların Ca x P değerlerinin karşılaştırılması.

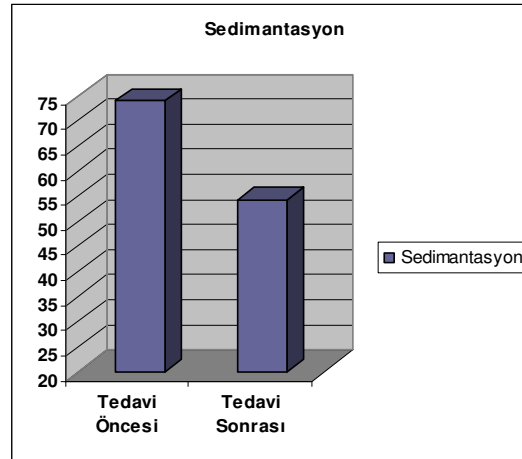


Şekil 4.9: Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların parathormon düzeylerinin karşılaştırılması.

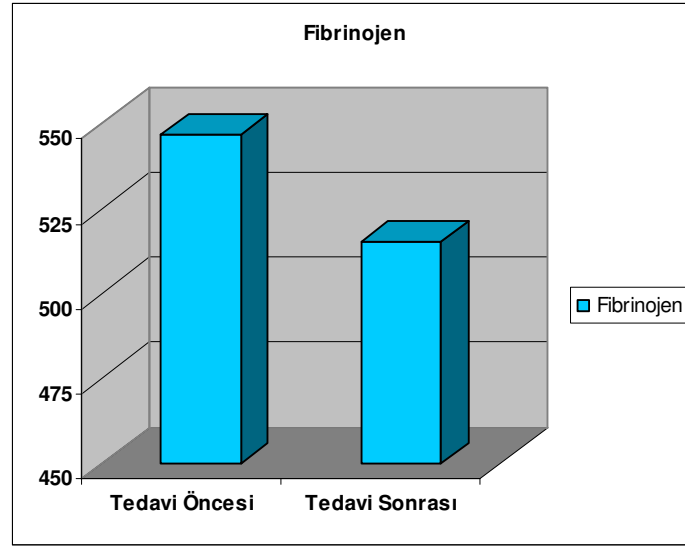
	N	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
CRP (mg/dl)	21	1,05±0,88	1,08±1,39	>0,05
Sedimantasyon (mm/h)	21	73,90±29,11	54,33±34,70	<0,01
Fibrinojen (sn)	21	546,52±171,03	514,95±106,37	>0,05
HsCRP (mg/L)	21	16,77±23,91	13,98±21,99	>0,05
IL-6 (pg/ml)	21	10,09±11,28	19,78±33,30	>0,05

**Tablo 4.8.** Tedavi önce ve sonrasında CRP, sedimantasyon, fibrinojen, HsCRP, IL-6 değerlerinin dağılımı.

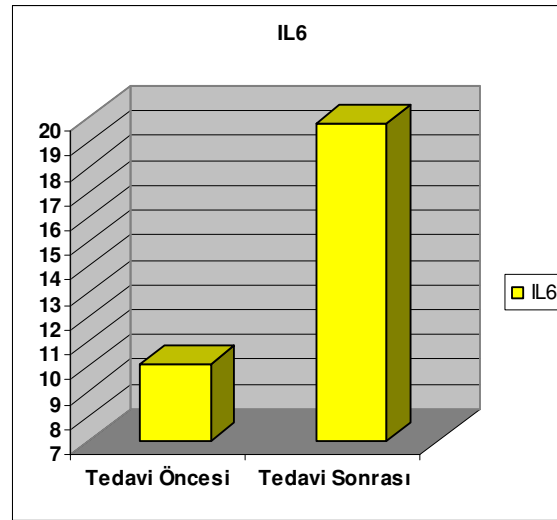
Tedavi sonrasında fibrinojen ve HsCRP değerlerinde azalma gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ), IL-6 ve CRP değerlerinde anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ), sedimantasyon değerleri arasında anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0,01$ ), (Tablo 8, grafik 10, 11, 12, 13).



**Şekil 4.10:** Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların sedimantasyon değerlerinin karşılaştırılması.

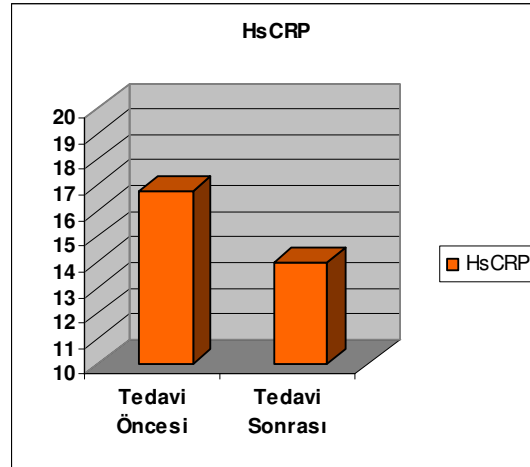


Şekil 4.11: Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.12: Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması.



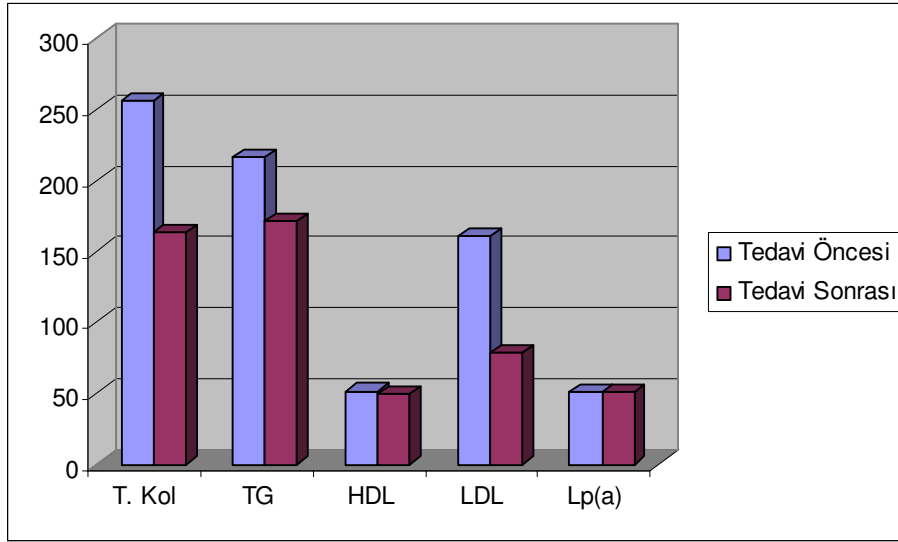


Şekil 4.13: Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların HsCRP düzeylerinin karşılaştırılması.

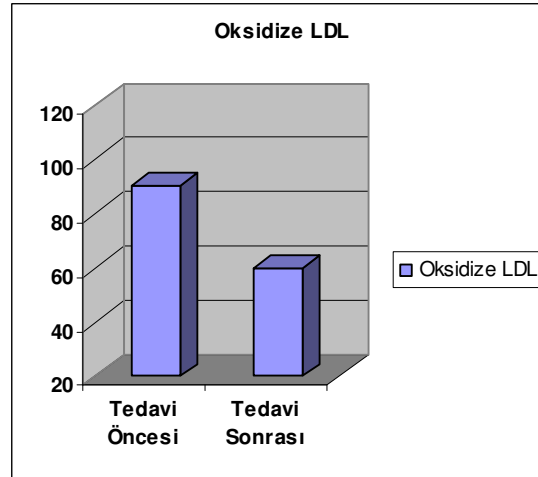
Gruplar	N	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
T.kolesterol (mg/dl)	21	255,42±33,39	163,04±18,97	p<0,001
TG (mg/dl)	21	215,80±75,88	179,80±53,95	p<0,05
HDL (mg/dl)	21	51,57±10,12	49,23±10,28	p>0,05
LDL (mg/dl)	21	160,40±29,14	78,36±16,82	p<0,001
Oksidize LDL(U/L)	21	90,23±21,63	60,00±13,50	p<0,001
MDA (nmol/L)	21	2,97±0,67	2,62±0,63	p>0,05
Lp (a) (mg/dl)	21	51,11±37,24	50,58±34,68	p>0,05

**Tablo 4.9.** Tedavi öncesi ve sonrası T.kolesterol, TG, HDL, LDL, oksidize LDL, MDA, Lipoprotein(a) değerlerinin dağılımı

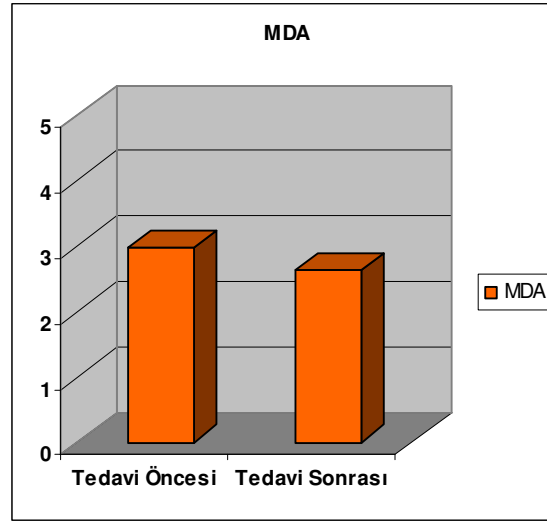
Tedavi sonrasında total kolesterol, LDL kolesterol, oksidize LDL ( $p<0,001$ ) ve trigliserid düzeyleri arasında belirgin azalma gözlemlendi ( $p<0,05$ ). MDA, Lipoprotein (a) değerlerinde azalma gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). HDL kolesterol düzeyinde ise beklenen artış yerine düşüş gözlemlendi ( $p>0,05$ ), (Tablo 9, grafik 14, 15, 16).



Şekil 4.14: Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların lipit profillerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.15: Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların oksidize LDL düzeylerinin karşılaştırılması.

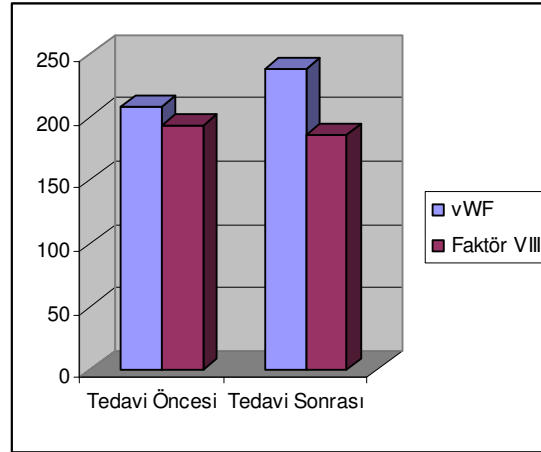


**Şekil 4.16:** Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların MDA değerlerinin karşılaştırılması.

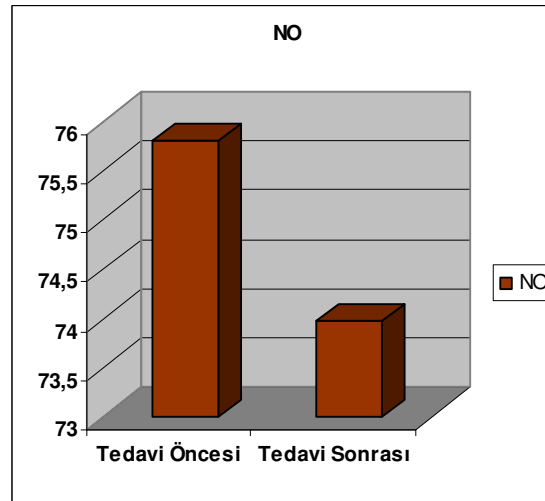
Gruplar	N	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
NO ( $\mu\text{mol/l}$ )	21	75,80±24,78	73,97±14,02	>0,05
vWF (%)	21	207,95±67,74	237,61±95,05	>0,05
Faktör VIII (%)	21	192,73±20,49	185,54±29,43	>0,05
Homosistein ( $\mu\text{mol/l}$ )	21	11,96±9,11	11,55±6,57	>0,05

**Tablo 4.10.** Tedavi öncesi ve sonrasında NO, vWF, faktörVIII, Homosistein düzeylerinin dağılımı.

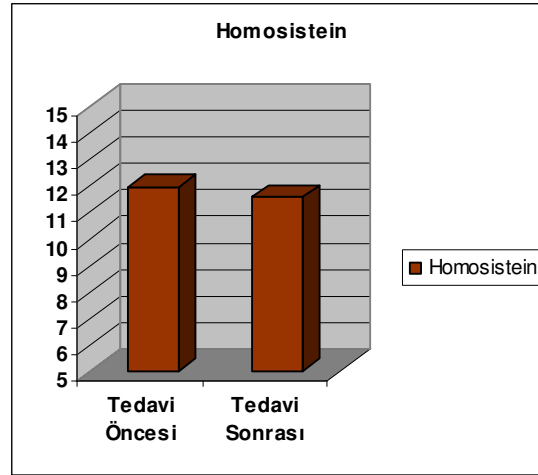
Tedavi sonrası vWF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görüldü ( $p>0,05$ ). NO, faktörVIII ve homosistein düzeylerinde azalma gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $>0,05$ ), (Tablo 10, grafik 17, 18, 19).



**Şekil 4.17:** Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların vWF ve Faktör VIII düzeyleri açısından karşılaştırılması.



**Şekil 4.18:** Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların NO düzeyleri açısından karşılaştırılması.



**Şekil 4.19:** Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların homosistein düzeyleri açısından karşılaştırılması.

Cins	N	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
TG (mg/dl) ♀	12	209,25±73,05	183,58±53,30	>0,05
♀	9	224,55±83,11	174,77±57,62	
T.kol (mg/dl) ♂	12	259,91±38,99	163,00±20,04	>0,05
♀	9	249,44±25,05	163,11±18,63	
LDL (mg/dl) ♂	12	169,03±33,85	79,98±12,41	>0,05
♀	9	148,88±16,93	76,20±22,05	
HDL (mg/dl) ♂	12	48,75±9,68	47,33±8,48	>0,05
♀	9	53,33±9,96	51,77±12,34	

**Tablo 4.11.** Cinsiyet ile TG, T.kol., LDL, HDL, düzeylerinin dağılımı

Cinsiyet ile tedavi öncesi ve sonrası TG, T.kol., LDL, HDL değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 11).

Diyaliz		alb	T.kol	TG	HDL	LDL
yaşı	r	169	-0,188	-0,284	0,334	-0,187
	p	0,464	0,415	0,212	0,139	0,418

**Tablo 4.12.** Diyaliz yaşı ile tedavi öncesi albumin, T.kolesterol, TG, HDL , LDL korelasyonu (N:21).

Diyaliz yaşı ile işlem öncesi albümin, T.kolesterol, TG, HDL, LDL arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ), (Tablo 12).

Diyaliz		<b>alb</b>	<b>T.kol</b>	<b>TG</b>	<b>HDL</b>	<b>LDL</b>
yaşı	r	0,301	-0,205	-0,326	0,716	-0,279
	p	0,342	0,523	0,302	0,009	0,379

**Tablo 4.13.** HD hastalarında diyaliz yaşı ile tedavi öncesi albümin, T.kolesterol, TG, HDL, LDL korelasyonu (N:12).

HD hastalarında diyaliz yaşı ile işlem öncesi HDL arasında pozitif bir ilişki saptandı ( $p<0,01$ ), (Tablo 13).

		<b>Albümin</b>	<b>Hb</b>	<b>HsCRP</b>
Tedavi öncesi CRP	r	-0,253	-0,253	0,891
	p	0,268	0,268	0,00
Tedavi sonrası CRP	r	-0,243	-0,265	0,873
	p	0,288	0,247	0,00

**Tablo 4.14.** CRP ile tedavi öncesi ve sonrası albümin, Hb, HsCRP korelasyonu (N:21).

Tedavi öncesi ve sonrasında CRP ile albümin, Hb arasında ilişki saptanmazken ( $p>0,05$ ), işlem öncesi ve sonrasında CRP ile HsCRP arasında güçlü bir pozitif ilişki saptandı ( $p<0,001$ ).

<b>Sigara</b>	<b>İçmiyor</b>	<b>İçiyor</b>	<b>p</b>
TG (mg/dl)	213,29±80,18	226,50±62,44	>0,05
T.kol (mg/dl)	257,23±35,49	247,75±24,90	>0,05
LDL (mg/dl)	161,72±32,04	154,75±11,58	>0,05
HDL (mg/dl)	52,52±10,26	47,50±9,67	>0,05

**Tablo 4.15.** Tedavi öncesi sigara içimi ile TG, T.kol., LDL, HDL korelasyonu.

Tedavi öncesi sigara içimi ile TG, T.kol., LDL, HDL arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

		<b>TG</b>	<b>T.kol.</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>
Glukoz PD	r	0,01	0,04	0,08	0,05
	p	0,98	0,92	0,84	0,89
Glukoz HD	r	0,23	-0,09	-0,15	0,02
	p	0,45	0,76	0,63	0,94

**Tablo 4.16.** PD ve HD hastalarında işlem öncesi glukoz değerleri ile TG, T.kol., LDL, HDL korelasyonu.

PD ve HD hastalarında İşlem öncesi glukoz değerleri ile TG, T.kol., LDL ve HDL değerleri arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).



## TARTIŞMA

Lipoprotein bozuklukları son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda ve renal transplantasyonu takip eden dönemde yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olarak düşünülebilir. Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalar sıklıkla hipertrigliseridemiktir, artmış VLDL ve hiperlipideminin tip 4 Frederikson paternini gösterirler. Total ve LDL kolesterol konsantrasyonu genellikle normal ya da subnormaldir. SDBY'li hastalarda Periton diyaliz tedavisi, artmış total, VLDL ve LDL kolesterol düzeyleri ile sonuçlanır. Her iki tedavi modalitesine de azalmış HDL kolesterol ve apolipoprotein AI eşlik eder, oysa her iki grupta da lipoprotein (a) konsantrasyonu önemli derecede yükselmiştir (68).

Progressif renal yetmezlik, lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler ve dislipidemi ile karakterizedir, çoğu hastada dislipidemi hiperlipidemi olarak ifade edilmeyebilir (artmış plazma kolesterol ve/veya trigliserid). Renal dislipidemi lipoprotein ailesinin bileşim ve konsantrasyonu ile apolipoprotein profilindeki anormalliği yansıtır. Lipoprotein metabolizmasının temel bozukluğu TG'den zengin Apo-B içeren lipoproteinlerin azalmış katabolizma ve klirensleri gibi görünmektedir. Azalmış katabolizmaya katkıda bulunan temel faktörler; lipolitik enzimlerin azalmış aktivitesi, lipoliz için substrat olarak lipoproteinlerin anormal bileşimi ve lipoproteinlerin azalmış reseptör aracılı alımlarıdır. Renal fonksiyonların kaybı ile olan patofizyolojik bağlantı hala net değildir, fakat insülin aracılı süreçlerde değişiklik ve insülin direnci önemli gibi görünmektedir. HD hastalarında TG'den zengin apo-B içeren lipoprotein yükselmesi görülürken, PD hastalarında buna ek olarak kolesterolden zengin apo-B içeren lipoprotein seviyelerinin de yükseldiği görülür. Bu duruma PD hastalarında diyaliz sıvısından absorbe edilen glukozun lipoprotein sentezi için substrat sağlaması neden olabilir ki bu plazma lipid konsantrasyonunda artışla sonuçlanabilir. PD prosedürünün modifikasyonu ile glukoz yerine iododextrin içeren diyaliz solusyonunun gece boyu kullanımı plazma kolesterol seviyesinde ılımlı azalmaya sonuçlanır. HDL'deki apo-A içeren lipoprotein içeriğinin karakteristik olarak azalması erken evre renal yetmezlikli hastalar ve HD hastalarında olduğu gibi PD hastalarında da aynıdır. HD prosedürü lipoprotein metabolizmasını etkileyebilir, bazı çalışmalarda antikoagülasyon için düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının, unfraksiyone heparine göre ılımlı düzeyde TG düzeylerinde azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu, lipoprotein lipazın klirens ve serbestleşmesinde düşük moleküler ağırlıklı heparinin etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Yüksek akımlı diyaliz modalitesinin etkisi üzerine yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlara yol açmıştır, bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda diyaliz membran seçiminin dislipidemiye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (69). Bazı çalışmalarda ise sellülöz ester dializ membranı kullanan hastalarla, polisülfon yüksek akımlı diyaliz membranı kullanan hastalar karşılaştırılmış, sellülöz ester diyaliz membranı kullanan hastaların serum TG, HDL, LDL, ya da total kolesterol düzeylerinde diyaliz önce ve sonrası değerlerinde değişiklik görülmezken, polisülfon yüksek akımlı diyaliz membran kullanan hastaların TG düzeylerinde azalma, HDL düzeylerinde ise önemli bir artış görülmüştür (73). HD hastalarında hiperfosfatemi tedavisinde resin sevalemer hidroklorid kullanımının plazma kolesterol ve apoB

seviyelerinde önemli derecede azalmayla sonuçlanması ilgi çekicidir. Sevalemer hidroklorid safra asidi bağlayıcı olarak bilinir, serum fosfat düzeyini kontrol etmesine ek olarak kolestiramin benzeri etkiye sahiptir. Bu nedenle hem prediyaliz hem de PD hastalarında sevalemer kullanımının benzer kolesterol azaltıcı etki ile sonuçlanması muhtemeldir. Sonuçta diyaliz modalitesi SDBY'li hastalarda renal dislipidemi terimini belli bir dereceye kadar etkileyebilir. PD hastalarında görülen şiddetlenmeye zıt olarak HD hastalarındaki dislipidemide ılımlı bir azalma vardır (69).

Çalışmaya dahil ettiğimiz LDL kolesterol düzeyi 130mg/dl den fazla olan 12 HD, 9 PD hastasının tedavi öncesi bakılan lipit profilinde literatür bilgilerine zıt olarak her iki grupta da TG'den ziyade total kolesterol düzeyleri daha yüksek idi, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. HD hastalarının total kolesterol düzeyi PD hastalarından daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun, LDL kolesterol hesaplamasını bozacağından dolayı TG düzeyi, kolesterol düzeyinden abartılı olarak yüksek olan ve yine TG düzeyi 400 mg/dl 'den fazla olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesinden kaynaklanıyor olduğu kanısındayız. Her iki grubun TG düzeyleri ise tedavi öncesinde birbirine yakın değerlerde ılımlı düzeyde yüksek, ancak istatistiksel olarak anlamsız bulundu. HDL düzeyleri ise yine birbirine yakın değerlerde ve normalden yüksek bulundu. Halbuki SDBY'li hastalarda HDL düzeylerinin ılımlı olarak düşmesi ve LDL/HDL oranının artması beklenen bir bulgudur (74). Bu sonucu açıklayacak herhangi bir bilimsel veri yoktur. Belki bu farkın nedeni hasta sayımızın azlığı olabilir.

Bizim çalışmamızda HD ve PD hastalarında tedavi öncesi dönemde, serum glukoz ve lipit profili arasında ilişki saptanmadı. HD hastalarında diyaliz yaşının artması ile HDL kolesterolü arasında pozitif bir korelasyon bulundu, bu durum literatür bilgilerine uyumlu olarak HD hastalarındaki dislipidemide ılımlı bir azalmanın göstergesi sayılabilir ancak bu sonucu açıklayacak yeteri kadar veri yoktur, daha geniş çaplı çalışmaların gerektiği kanısındayız.

Lipoprotein (a); aterojenik, fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmeyen kolesterol esterinden zengin bir lipoproteindir. Protein ve lipid içeriği LDL'ye benzemekle birlikte plazma düzeyleri ve metabolizması farklıdır. Lp(a)'nın plazma düzeyi çok değişkendir (0,1-100mg/dl). Lp (a) seviyeleri diğer lipoprotein sınıflarının tersine yaş, cinsiyet, kilo ve diyet tarafından daha az etkilenir. Lp (a)'nın önemli özelliği, insandaki en polimorfik proteinlerden biri olan apolipoprotein A içermesidir. Nefrotik sendrom Lp (a) üretiminde artışa neden olurken kronik böbrek yetmezliğinde ise Lp(a)'nın katabolizması azalmakta ve serum düzeyi yükselmektedir (70). PD hastalarında Lp (a) düzeyinin HD hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir, bunun sebebi muhtemelen PD hastalarında protein kaybını kompanse etmek için Lp (a)'nın aşırı üretimi olabilir. Özellikle PD hastalarında olmak üzere artmış plazma Lp (a) düzeyleri (>30 mg/dl) SDBY'li hastalarda ateroskleroz için artmış riske katkıda bulunabilir (71).

Bizim çalışmamızda da literatür bilgileriyle uyumlu olarak PD hastalarında plazma Lp (a) düzeyleri HD hastalarından belirgin yüksekti ve tüm hastalarda 30 mg/dl'den fazlaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Homosisteinin KVH gelişimindeki etkisi tartışmalıdır. Homosistein düzeyinin entotel disfonksiyonu, düz kas ve ekstrasellüler matriks proliferasyonu, lipit oksidasyonu, sitotoksikite veya

koagülasyon ve trombositlere etkisi sonucu vasküler hasara neden olabileceği ileri sürülmüştür. Hiperhomosisteineminin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabildiği, endotelin antikoagülan özelliğini prokoagülan özelliğe dönüştürebildiği ve in vitro koşullarda düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabileceği gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezliğinde azalan kreatinin klirensi ile birlikte homosistein düzeyleri de artar. Ayrıca böbreklerde homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimler vardır. Kesin olmamakla birlikte, renal yetmezlikteki hiperhomosisteineminin bir nedeni de budur. HD hastalarında folik asit ve B12 vitamini eksikliğinin de hiperhomosisteinemiye katkısı olduğu bilinmektedir. PD yapılan hastalarda ise hiperhomosisteinemi HD hastalarına göre daha ılımlı bulunmuştur (6). Bizim yaptığımız çalışmada ise PD hastalarında plazma homosistein düzeyi HD hastalarından hafif yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6 aylık atorvastatin tedavisi sonrası LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl'in altına düşürüldükten sonra tüm hasta gruplarında oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu markerları çalışıldı. Tedavi sonrası tüm hastalarda total kolesterol, TG, LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir azalma, HDL kolesterol ve Lp (a) düzeylerinde anlamlı olmayan bir azalma gözlemlendi. Atorvastatinin böbrek hastalığı olan ve olmayan hastalarda, total kolesterol, TG ve LDL kolesterolu azaltıcı etkisi yapılan çok sayıdaki çalışmalarda gösterilmiştir. Biz diyaliz hastalarında atorvastatinin Lp (a) değerleri üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık, ancak Tekin ve ark. atorvastatinin hiperlipidemik hastalarda, Malyszko ve ark. ise renal transplant hastalarında fluvastatinin Lp (a) üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir (84, 85), bu durum statinlerin Lp (a) değerleri üzerine etkisinin olmadığı sorusunu akla getirmektedir ve bu durumun aydınlatılması için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oksidatif stres, aterosklerotik plakların oluşması ve gelişmesine yol açar ve myokardiyal bütünlüğü olumsuz etkiler. Statinler aterojenik süreci azaltarak oksidasyon ile pek çok şekilde mücadele eder. Direkt antioksidan etkilerine ilave olarak statinler oksidize LDL düzeylerini düşürür ve makrofajlar tarafından alımını inhibe eder. Ayrıca oksidasyonun F2 isoprostane ve nitrotyrosine gibi dolaşan markerlarını da azaltır. Statinler NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz gibi oksidan enzim aktivitelerini azaltırken, katalaz ve paraoksonase gibi antioksidan enzim aktivitelerini de artırır (86). Bizim çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu olarak oksidize LDL düzeyleri büyük oranda azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Non enzimatik lipid peroksidasyonu, oksidatif stresin öncül olduğu hücre hasarına yol açan serbest radikal bağımlı bir süreçtir. Malondialdehid, linoleik ve linolenik asit gibi poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında meydana gelen ara üründür ve oksidatif stres markerı gibi görünür (87). Lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olan malondialdehid düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı olmayan bir azalma saptadık. Daha önce diyaliz hastalarında atorvastatinin MDA düzeyi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık ancak Chang ve ark. 62 HD hastasında simvastatin ile yaptığı bir çalışmada tedavi sonrası MDA düzeyinde bir değişiklik olmadığını göstermiştir (88).

HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin kesin raporlanmış pleiotropik etkileri hücrel kolesterol biyosentezi ve isoprenoid düzeylerinin azalmasıyla ilişkilidir. Statinlerin endotelial nitrik oksit üretimini çeşitli mekanizmalarla düzenlediği gösterilmiştir. Bu mekanizmalar endotelial NO düzeyinin artırılması, reaktif oksijen türlerinin oluşumunun önlenmesini içerir. Statinler membran mikroçevre oluşumunu düzenler ve bu durum NO aktivasyonunu spesifik olarak inhibe eden proteinlerin ekspresyonunu azaltır. Statinler sterol biyosentezini azaltır ve kolesterol kristal yapılarını da içeren patolojik mikroçevre oluşumunu engeller, bu bulgu plak stabilizasyonu hakkında önemli bir yere sahiptir çünkü mikroçevreler kolesterol kristal formasyonuna ve endotel apoptozisine neden olurlar. Sonuç olarak statinler endotel fonksiyonunu oksidatif stres yollarını hem non enzimatik hem de enzimatik yollarla engelleyerek iyileştirirler (89). Bizim çalışmamızda statin tedavisi sonrası NO düzeylerinde literatür bilgilerinin tersine beklenen yükselme görülmedi, hafif bir azalma tesbit edildi, bunun nedeni NO'nun yarı ömrünün saniyelerle ölçülecek kadar kısa olması ve kanın laboratuara ulaştırılmasına kadar geçen sürede NO'nun inaktive olmuş olması olabilir.

Çeşitli mekanizmalarla endotel disfonksiyonuna neden olabilen ve artmış tromboza eğilim yaratan homosistein düzeyleri, bizim çalışmamızda tedavi sonrası anlamlı olmayan bir azalma gösterdi. Biz daha önce diyaliz hastalarında statinlerin homosistein düzeyleri üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık, ancak Malyszko ve ark. renal transplant hastalarında fluvastatinin serum homosistein değerleri üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir (85).

KVH ve ateroskleroz gelişimi ile vasküler endotelial hücre disfonksiyonu patolojik olarak ilişkilidir. Endotelial hücre ve trombositlerden salınan bir prokoagülan glikoprotein olan vWF; damar hasarının olduğu bölgeye trombosit adezyon ve agregasyonunun yanı sıra FVIII için de bir taşıyıcıdır. Artmış plazma solubl vWF antijeni aterosklerotik KVH'lı hastalarda endotelial hücre aktivasyon ve/veya disfonksiyonunun gösterilmesinde tanımlanmış bir indekstir. Geniş epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki vWF antijen konsantrasyonları KVH ilişkili iskemik olaylarda bağımsız bir hazırlayıcıdır (59). DM, SDBY, iskemik kalp hastalığı ve ven trombozu olan 805 hastadan oluşan bir çalışmada vWF ag düzeyinin bu hastalarda yüksek olduğu, SDBY'li hastalarda muhtemelen HD membran biyouyumsuzluğunun ve arterio-venöz fistül trombozunun belirleyicisi olarak endotel disfonksiyonu markeri olan vWF antijen düzeyinin arttığı gösterilmiştir (90). Bizim çalışmamızda da vWF ag düzeyi tedavi öncesi normalden yüksek bulundu ancak tedavi sonrası beklenen düşüş yerine istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükselme gözlemlendi. FVIII düzeyi ise tedavi öncesi dönemde normalden yüksek bulundu, tedavi sonrası ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptandı. Daha önce statinlerin diyaliz hastalarında vWF ag ve FVIII düzeyi üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Ancak 3 hafta süreyle atorvastatinle tedavi edilen koroner kalp hastalığı olan hiperlipidemik hastalarda vWF ag düzeyinin önemli ölçüde azaldığı Tekin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (84).

SDBY'de malnütrisyon ve KVH'lar birbiriyle yakından ilişkili bulunmuştur. Kronik inflamasyonun, geleneksel risk faktörlerinden olmamasına rağmen SDBY'li hastalarda sık olarak gözlenmeye başlaması ve beraberinde kötü beslenmeye ait göstergelerin ve hızlanmış aterosklerozun da görülmesi, MIA (Malnutrition, İnflammation, Atherosclerosis) sendromu olarak adlandırılan yeni

bir sendromun ileri sürülmesine neden olmuştur (13, 32, 34). MİA sendromunun gözlenmesi, proinflamatuvar sitokinlerin ve CRP'nin salınımına sebep olan, inflamatuvar ajanlar tarafından tetiklenmiş bir takım olayların olduğunu gösterir. Bu sendromu oluşturan parametreler, birbirlerinin etkilerini güçlendirerek kısır bir döngüye neden olabiliyorlar. Bu kısır döngünün baskılanması, diyaliz hastalarında sağkalımı olumlu yönde etkileyebilir (36). İnflamasyon aynı zamanda kas protein katabolizmasını artırarak ve kas protein sentezini baskılayarak kas kitlesini azaltır. Daha da önemlisi inflamasyon plazma protein içeriğini, endotel yapı ve fonksiyonunu değiştirerek vasküler hastalığı ilerletir (31). Glikolize son ürünlerin spesifik reseptörleri ile etkileşimi monositlerden IL-6 salınımını artırır, bu da karaciğerden indirekt olarak CRP yapımını artırır. Kronik persistan inflamasyon SDBY hastalarında oldukça sık rastlanan bir bulgudur. HD ve PD hastalarının %30-50'nde aktif inflamasyonun serolojik bulguları saptanır. CRP, fibrinojen, HsCRP aterosklerotik sürece bağlı olarak arttığı bilinen ve inflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanlarıdır. Bunlardan klinikte en fazla kullanılan HsCRP olarak adlandırılan yüksek duyarlılık CRP'dir. HsCRP iyi bir inflamasyon göstergesidir çünkü değeri zaman içinde stabildir, inflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez. Son zamanlarda risk belirlemek için kullanılan bir inflamasyon göstergesi de IL-6 düzeyleridir. Tek başına ya da CRP düzeyleri ile kombine edildiğinde IL-6 düzeyleri önemli bir risk belirleyici olarak kullanılmaktadır, ancak ölçümü kolay ve yaygın değildir. Hem inflamasyon yanıtını gösteren hem de trombotik eğilimi gösteren diğer bir belirleyici plazma fibrinojen değerleridir. Yapılan çalışmalarda fibrinojen değerinin koroner riski anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (37, 38, 39, 40).

İkejiri ve ark. yaptığı bir çalışmada 35 HD hastasında HsCRP düzeyinin 10 mg atorvastatin ile önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (91), ancak Akker ve ark. simvastatin ve atorvastatin ile 28 HD hastasında yaptığı bir çalışmada HsCRP düzeyinin önemli ölçüde azalmadığını göstermiştir (92). Chang ve ark.'nın simvastatin ile HD hastalarında yaptığı bir çalışmada ise tedavi sonrası albümin düzeyinde yükselme, HsCRP düzeyinde azalma saptanmıştır (88). Bizim çalışmamızda hastalarımızın serum albümin düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi. Tedavi sonrası beklenenin aksine istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir albümin azalması görüldü. Yapılan Wilcoxon t testinde CRP düzeyinde anlamlı olmayan bir yükselme, HsCRP düzeyinde ise anlamlı olmayan bir azalma saptandı, korelasyon analizinde ise tedavi önce ve sonrasında CRP ve HsCRP arasında güçlü bir pozitif ilişki bulundu, korelasyon analizine göre bu durum akut faz reaktanı olarak bu belirteçlerin birlikte azalıp artıyor olduğu şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda IL-6 değerlerinde beklenenin aksine tedavi sonrası anlamlı olmayan bir yükselme gözlemlendi. Daha önce diyaliz hastalarında atorvastatinin IL-6 düzeyi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık ancak Li ve ark. simvastatinin İnsan monosit kültüründen IL-6 serbestleşmesini inhibe ettiğini göstermiştir (93). Koroner riski artırdığı gösterilen fibrinojen ise tedavi sonrası anlamlı olmayan bir düşüş gösterdi, akut faz reaktanı olduğu bilinen sedimentasyon ve platelet düzeylerinde ise anlamlı bir azalma gözlemlendi. Daha önce diyaliz hastalarında atorvastatinin fibrinojen, sedimentasyon ve platelet değerleri üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık, ancak Tekin ve ark.'nın hiperlipidemik hastalarda atorvastatinle yaptığı bir çalışmada fibrinojen düzeyinde

anlamli bir azalma sağlandığı (84), Malyszko ve ark.'nın renal transplant hastalarında fluvastatinin ile yaptığı bir çalışmada ise fibrinojen değerinde anlamli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (85).

Daha önce de belirttiğimiz gibi SBBY'li hastalar artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranına sahiptir, bu hastalarda aterosklerotik kalp hastalıkları önemli bir ölüm nedenidir. SDBY'li hastalarda uzamış oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, malnütrisyon ve kronik inflamasyon normal popülasyona göre KVH'lar için ek risk faktörleridir. Endotelial disfonksiyonu düzeltmek, inflamasyon ve oksidatif stresi azaltmak için çeşitli tedavi stratejileri ortaya atılmıştır. Statinler bu bağlamda ön planda olan ajanlardır. Statinlerin lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olarak görülen bu etkilerine eski Yunanca'da "daha fazla" anlamına gelen pleo-kökünden türemiş, "birden fazla, değişik etkilere sahip olma" anlamına gelen pleiotropik etki denir. Hem lipit düşürücü etkiler, hem de pleiotropik etkiler statin kullanımı için bir gerektir.

## SONUÇLAR

Çalışmaya SDBY'li diyaliz tedavisi uygulanan, LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dl'den fazla olan olan 12'si HD, 9'u PD tedavisi alan toplam 21 üremik hasta dahil edildi. Tedavi öncesi değerlendirilmedi;

1. Tedavi öncesi dönemde HD ve PD hastaları arasında total kolesterol, TG, HDL, LDL kolesterol düzeyleri yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grubun serum glukoz düzeyleri arasında anlamlı fark ve serum glukozu ile lipit profili arasında da ilişki saptanmadı.

2. HD hastalarında diyaliz yaşının artması ile HDL kolesterolü arasında pozitif bir ilişki bulundu.

3. Lp (a) düzeyleri tedavi öncesi tüm hastalarda normalden yüksek bulundu ancak anlamlı değildi, PD hastalarının Lp (a) düzeyi HD hastalarından daha yüksekti ancak anlamlı değildi. Homosistein düzeyleri ise PD hastalarında HD hastalarından daha yüksek bulundu ancak anlamlı değildi.

6 ay atorvastatin tedavisi sonrası, LDL kolesterol 100 mg/dl'nin altına düşürüldükten sonra tüm hasta gruplarında oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu markerları çalışıldı.

4. Tedavi sonrası tüm hastalarda total kolesterol, TG, LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı, HDL kolesterol ve Lp (a) düzeylerinde anlamlı olmayan bir azalma gözlemlendi.

5. Oksidatif stres parametresi olarak baktığımız oksidize LDL düzeyinde anlamlı bir azalma, malondialdehid düzeyinde ise anlamlı olmayan bir azalma saptandı.

6. Endotel disfonksiyonu parametresi olarak baktığımız vWF ag düzeyinde anlamlı olmayan bir yükselme, NO, FVIII ve homosistein düzeyinde anlamlı olmayan bir azalma saptandı.

7. İnflamasyon parametresi olarak baktığımız CRP ve IL-6 düzeyinde anlamlı olmayan bir yükselme, HsCRP ve fibrinojen düzeyinde anlamlı olmayan bir azalma saptandı. Tedavi önce ve sonrasında CRP ve HsCRP arasında güçlü bir pozitif ilişki bulundu. Tedavi önce ve sonrasında CRP ile albümin arasında ilişki bulunmadı. Sedimentasyon ve platelet değerlerinde anlamlı bir azalma saptandı.

### KAYNAKLAR

1. Annuk M, Zilmer M, Fellström B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int*, Vol.63, Supplement 84(2003), pp.S50-S53.
2. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol*.1998 Sep-Oct;11(5):239-45.
3. Cases A, Vera M, Lopez Gomez JM. Cardiovascular risk in patient with chronic renal failure. Patients in renal replacement therapy. *Nefrologia*. 2002;22 suppl 1:68-74.
4. Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Ren Nutr*. 2003 Apr;13(2):144-8.
5. Oygur D. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve perikardit tedavisi. İç: Süleymanlar G, Ereğ E, editör. *Diyaliz Tedavisi*. Ankara. Güneş Kitabevi. 2004.s. 353-358.
6. Karadayı Ergin H, Alışır S, Aksoy Z. Kronik hemodiyaliz hastaları ile periton diyalizi hastalarının klasik koroner risk faktörleri ve homosistein düzeyleri açısından karşılaştırılması. *İst.Tıp Fak.Mecmuası* 2004.67(2):1-5.
7. Levin A. Kronik böbrek hastalığında anemi kalbi ne zaman etkiler ?. İç: Türkmen A, editör. *Renal Anemi*. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2004.s. 37-47.
8. Azezli A, Üzüm A, Kutlutürk F. Hiperlipidemi tedavisinde statinlerin yeri. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2005; 1(20):42-48.
9. Galle J, Quaschnig T, Seibold S, Wanner C, Endothelial dysfunction and inflammation: What is the link? *Kidney international*, vol.63, supplement 84(2003), pp. S54-S49.
10. 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.
11. Himmelfarb J, Stenvinkel P, T .Alp İvizler, Hakim R.M, The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia, *Kidney International*, Vol. 62(2002), pp.1524-1538
12. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-19.
13. 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



14. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Neprol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl S:33-8; discussion 40.
15. Modlinger PS. Nitrik oksit, oksidatif stres ve kronik böbrek yetersizliğinin ilerlemesi. İç:Ecder T,editör. *Nefroloji Seminerleri.* Ocak 2005.s.23-34.
16. Yılmaz F.M, Çelebi N, Durana M, Yılmaz H, Kazan N, Yücel D, Bir grup Kronik Böbrek Yetmezliği Hastasında Hemodiyalizin C, E, ve A Vitamini Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi. *Türk Biyokimya Dergisi (Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem)* 2003;28(2);35-39.
17. Brüne B, Zhou J and Knethen A.V. Nitric oxide, oxidative stres and apoptosis. *Kidney Int, Vol. 63, suppl 84(2003), pp.S22-S24.*
18. Mates MJ, Gomez-perez C, Nunez de Castro I. Antioksidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem,* 1999;32:595-603.
19. Hörl W.H. Atherosclerosis and uremic retention solutes. *Kidney International, Vol. 66 (2004), pp.1719-1731.*
20. Pryor WA: Oxidative stres status: OSS, BOSS and "Wild Bill Donovan. *Free Radic Biol Med* 1999;27:1135-1136.
21. Pryor WA: Forum: Oxidative stress status-The second set. *Free Radic Biol Med* 2000;28: 503-504.
22. Köken T, Kahraman A, Serbest M, Gökçe Ç, Hemodiyaliz ve oxidative stres, *Kocatepe Tıp Dergisi* 5(2004) Ek sayı 9-13 .
23. Witko-Sarsat V, Gausson V, Descamps-Latscha B, Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? *Kidney International,Vol. 63, Supplement 84 (2003), pp.S11-S14.*
24. Vanholder R, Glorieux G, Smet R.D, Lameire N, New insights in üremic toxins. *Kidney International, Vol.63,Supplement 84(2003), pp.S6-S10.*
25. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R. et al: Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int.*2001;55:1960-1966.
26. İkizler TA, Morrov JD, Roberts LJ et al: Plasma F2 isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients.*Clin Neprol (in pres).*
27. Himmerfarb J, Hakim RM. Oxidative stres in uremia. *Curr Opin Hypertens.* 2003 Nov;12(6):593-8.

28. Yeun JY, Kaysen GA, C-Reactive protein, oxidative stress, homocysteine and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2009;9:621-630.
29. 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.
30. 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.
31. Kaysen GA, Eiserich JP. Characteristics and effects of inflammation in end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2003 Nov-Dec;16(6):438-46.
32. Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, Kopple JD. Inflammation and nutrition in renal insufficiency. *Adv Ren Replace Ther.* 2003 Jul;10(3): 155-69.
33. Pawlaczyk K, Oko A, Lindholm B, Czekalski S. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with renal failure, *Pol Merkuriusz Lek.* 2003 Oct;15(88):334-41; discussion 341-3.
34. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 7:36-40.
35. Vernaglione L, Cristofano C, Muscoiguri P, Chimienti S, Does atorvastatin influence serum C-Reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis? *American Journal of Kidney Diseases*, Vol.43, No 3(March), 2004;pp 471-478.
36. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease:sources, consequences and therapy. *Semin Dial.* 2002 Sep-Oct;15(5):329-37.
37. Tokgözoğlu L. Akut koroner sendromda infeksiyon ve inflamasyonun rolü ve klinik önemi. İç. Özmen F. *Türk Kardiyoloji Dergisi.* İstanbul. Eylül 2001, Cilt:4 Sayı:3, S6-11.
38. Kaysen GA. Role of inflammation and its treatment in ESRD patients. *Blood Purif.* 2002;20(1):70-80.
39. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J AM Soc Nephrol.* 2001 Jul;12(7):1549-57.
40. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1): II2-10.
41. Halliwell B, Gutteridge JMC: The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990;280: 1-8.

42. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993;121:257-262.
43. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 7:728-736, 1996.
44. 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.
45. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) syndrome—the heart of matter. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 11:28-31.
46. Terrier N, Senecal L, Dupuy AM, Jaussent I, Delcourt C, Leray H, Rafaelsen S, Bosc JY, Maurice F, Canaud B, Cristol JP. Association between novel incidents of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2005 Apr;9(2):159-68.
47. Combe Ch, Cazin MC, Vendrely B, Bocquentin F, Chauveau P. Inflammatory markers in dialysis. Epidemiological data. *Nephrologie*. 2003;24(7):343-6.
48. Kuwae N, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Low lymphocyte percentage is a predictor of mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*, Vol.63-No. 1/2005(22-34).
49. Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood container. In Gimbrone MA Jr (ed.). *Vascular endothelium in homeostasis and thrombosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986;pp:1-13.
50. Rubanyi GM: The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22(suppl 14):S1-S4.
51. Önder MR, Barutcuoğlu B. İç: Önder MR, Barutcuoğlu B, editör. *Endotel dergisi*. İstanbul: Ocak 2005.s. 9-17.
52. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al: Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 26:1235-1241, 1995.
53. Suwaidi JA, Hamasaki SHigano ST, et al: Long term follow-up of patients with coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 101:948-954, 2000.
54. Hashimoto M, Eto M, Akishita M, et al: Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2795-2800, 1999.

55. 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* 31:651-669,1999.
56. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG: Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 91:2546-2551,1993.
57. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H: Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 84:1984-1992,1991.
58. O'Riordan E, Chen J, Brodsky S V, Smirnova I, Li H, Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction. The syndrome in making. *Kidney International*, Vol. 67 (2005), pp. 1654-1658.
59. Borawski J, Naumnik B, Pawlak K, Mysliwiec M. Endothelial dysfunction marker von Willebrand factor antigen in hemodialysis patients: associations with pre-dialysis blood pressure and the acute phase response. *Nephrol Dial Transplant* (2001) 16:1442-1447.
60. Ewenstein BM. Vascular biology of von Willebrand factor. In: Born GVR, Schwartz CJ, eds. *Vascular Endothelium*. Schattauer, Stuttgart, 1997: 107-123.
61. Landray MJ, Wheeler DC. Inflammation, endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: The chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 43:244-253,2004.
62. Bellamy MF, McDowell IF: Putative mechanism for vascular damage by homocysteine. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:307.
63. Tang L, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, Taylor RR: The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998; 136:169.
64. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME.: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:6369.
65. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P, Jungers P.: Hyperhomocysteinemia: a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 43:suppl 1993; 41:72.
66. Van Guldener C, Robinson K: Homocysteine and renal disease. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:313.

67. Maustapha A, Gupta A, Robinson K, Arheart K, Jacobsen DW, Schreiber MJ, Dennis VW.:Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 1470.
68. Kronenberg F, Dieplinger H, Konig P, Utermann G. Lipoprotein metabolism in renal replacement therapy. 1996 Jun;32(6):371-89.
69. Atman P.O, Samuelsson O, Johansson A.C. Dialysis modalities and dislipidemia. *Kidney Int.*, Vol. 63, Suppl.84 82003), pp. S110-112.
70. Özerkan F. Lipoprotein (a) yüksekliği. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*. 2003;3(5):554-557.
71. Kronenberg F, Konig P, Never U. Multicenter study of lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Jul;6(1):110-20.
72. Atman PO, Samuelsson O, Alaupovic P, et al. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;21:573.
73. Arnadottir M, Thysell H, Dallongeville J, et al. Evidence that reduced lipoprotein lipase activity is not a primary pathogenetic factor for hypertriglyceridemia in renal failure. *Kidney Int* 1995; 48:779.
74. Seres DS, Strain GW, Hashim SA, et al. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1409.
75. Senti M, Romero R, Pedro-Botet J, et al. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 41:1394.
76. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86:475.
77. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39:169.
78. Weintraub M, Burstein A, Rassin T, et al. Severe defect in clearing postprandial chylomicron fragments in dialysis patients. *Kidney Int* 1992;42: 1247.
79. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int* 1994; 45 876.
80. 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.
81. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106:100.

82. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis *N Engl J Med* 2000; 342:1478.
83. Hujairi NMA, Afzali B, Goldsmith DJA. Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. *American Journal of Kidney Diseases* , Vol 43, No 2 (February), 2004; pp 234-243.
84. Tekin A, Tekin G, Güzelsoy D. Effect of atorvastatin (10 mg) on hemostatic and inflammatory parameters in hyperlipidemic patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;94:206-209.
85. Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S, Pawlak K, Mysliwiec M. Effects of fluvastatin on homocysteine and serum lipids in kidney allograft recipients. *Ann Transplant.* 2002;7(1):52-4.
86. Davignon J, Jacob RF, Mason RP. The antioxidant effect of statins. *Coron Artery Dis.* 2004 Aug;15(5):251-8.
87. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int.*, Vol. 56 (1999), pp. 107-83.
88. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jun;39(6):1213-7.
89. Mason RP, Walter MF, Jacob RF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function: role of microdomains and oxidative stress. *Circulation.* 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):1134-41.
90. Dejanonov P, Dejanov I, Polenakovic M, Oncevski A, Sikole A, Dejanova B, Panov S, Kostovsko S. The role of the Von Willebrand factor in Renal diseases and hemodialysis patients. *Prilozi.* 2004;25(1-2):5-15.
91. Ikejiri A, Hirano T, Murayama S, Yoshino G, Gushiken N, Hyodo T, Taira T, Adachi M. Effects of atorvastatin on triglyceride-rich lipoproteins, low-density lipoprotein subclass, and C-reactive protein in hemodialysis patients. *Metabolism.* 2004 Sep;53(9):1113-7.
92. Akker JM, Bredie SJ, Diepenveen SH, Tits LJ, Stalenhoef AF, Leusen R. Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL. *J.Nephrol.* 2003 Mar-Apr;16(2): 238-44.
93. Li JJ, Chen XJ. Simvastatin inhibits interleukin-6 release in human monocytes stimulated by C-reactive protein and lipopolysaccharide. *Coron Artery Dis.* 2003 Jun;14(4):329-34.