

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA  
MALNUTRİSYON-İNFLAMASYON SKORU İLE  
ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GÖSTERGESİ OLAN  
BRAKİAL ARTER AKIM ARACILI DİLATASYONUN VE  
İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Adem KÜÇÜK**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER**

**ISPARTA  
2008**

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA  
MALNUTRİSYON-İNFLAMASYON SKORU İLE  
ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GÖSTERGESİ OLAN BRAKİAL  
ARTER AKIM ARACILI DİLATASYONUN VE  
İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Adem KÜÇÜK**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından 1563-TU-07 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ISPARTA  
2008**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda bana her türlü desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. M. Numan TAMER, Prof. Dr. Mehmet İŞLER, Prof. Dr. Ülkü SARITAŞ, Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR, Doç. Dr. M. Cem KOÇKAR, Doç.Dr. Ş. Ercan TUNÇ, Doç.Dr. H. Şenol COŞKUN, Yrd. Doç. Dr. Güçhan ALANOĞLU, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Z. Dilek AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Altuğ ŞENOL, Yrd. Doç.Dr. Banu Kale KÖROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Şeref YÜKSEL'e; özellikle Uzm. Dr. Murat DEMİR'e, Nefroloji hemşiresi Jale ERTÜRK'e, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Selçuk KAYA'ya, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, projemizi destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine, eğitimim süresince desteklerini daima hissettiğim ailem ve eşime şükranlarımı sunarım.

Dr.Adem KÜÇÜK

## İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyaliz Hastalarında Malnutrisyon ve İnflamasyon	3
2.2. Malnutrisyon-İnflamasyon Skoru (MİS)	3
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalıkların Yeri	5
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalıkların Gelişimi	6
2.4.1. Ateroskleroz induksiyonu hipotezi	7
2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri	7
2.5.1. Klasik Risk Faktörleri	8
2.5.2. Üremiyle İlişkili Risk Faktörleri	8
2.6. Aterosklerozun Göstergesi Olarak Endotel Disfonksiyonu	9
2.6.1. Endotel Disfonksiyonunun Patofizyolojisi	9
2.6.2. Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi	10
2.6.3. Endotel Disfonksiyonunun Göstergeleri	10
2.6.3.1. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Akım Aracılı Dilatasyon Ölçümü	10
2.6.3.2. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Adezyon Molekülleri	11
2.6.3.2.1. İmmünglobulin Süperailisi	12
2.6.3.2.2. İntegrinler	13
2.6.3.2.3. Selektinler	13
3. MATERYAL ve METOD	14
3.1. Çalışma Dizaynı	14
3.2. Çalışma Grubu	14
3.3. MİS Ölçümü	14
3.4. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi	15
3.4.1. FMD Ölçümü	15
3.5. Adezyon Molekülleri İçin Örnekleme	15

3.6. İstatistik	15
4. BULGULAR	17
4.1. Demografik Veriler	17
4.2. MİS İle İnflamasyon ve Endotel Fonksiyon Göstergeleri Arasındaki İlişki	18
4.3. Korelasyonlar	18
4.3.1. Korelasyon Grafikleri	19
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ	26
7. ÖZET	27
8. SUMMARY	29
9. KAYNAKLAR	31

## KISALTMALAR

Kronik Böbrek Yetmezliği	KBY
Kardiyovasküler Hastalıklar	KVH
Diabetes Mellitus	DM
Hipertansiyon	HT
Malnutrisyon-İnflamasyon Skoru	MİS
Endotel Disfonksiyonu	ED
Hemodiyaliz	HD
Malnutrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz	MIA
Subjektif Global Değerlendirme	SGA
Son Dönem Böbrek Yetmezliği	SDBY
Düşük Dansiteli Lipoprotein	LDL
Yüksek Dansiteli Lipoprotein	HDL
Tümör Nekrozis Faktör Alfa	TNF- $\alpha$
Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1	PAİ-1
C-Reaktif Protein	CRP
Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Akım	FMD
Aracılı Dilatasyon	
Endotelyal Nitrik Oksid Sentetaz Enzimi	eNOS
Nitrik Oksit	NO
cGMP-Bağımlı Protein Kinaz	PKG
Vasküler Hücre Adezyon Molekülü	VCAM
İnterselüler Adezyon Molekülü	ICAM
Platelet Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü	PECAM
Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat	NADPH
Serbest Oksijen Radikalleri	ROS
Hidrojen Peroksit	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
İnterlökin-1	İL-1
Ultrasonografi	USG
Miyokard İnfarktüsü	MI
Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein	hs-CRP
Diyalitik Madde Klirensi	Kt/V

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybına neden olan çeşitli hastalıklar sonucu meydana gelmektedir ve tedavisinde pahalı replasman tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır. KBY'nin sistemik etkilerinin belki de en önemlisi erken ateroskleroz gelişimidir ve hastaların yaklaşık yarısının ölüm sebebi aterosklerotik kalp hastalığıdır (1–3). Genel popülasyonda olduğu gibi Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında da kardiyovasküler hastalıklar (KVH) başlıca morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (4,5). KBY hastalarında, KVH'a bağlı mortalite riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10–20 kat artmıştır ve bu oran diyabetik nefropatili hastalarda ise 40 kata kadar çıkmaktadır.

Son yıllarda artan tıbbi ve teknik gelişmelere paralel olarak hastaların sağkalım sürelerinde aynı oranda bir artış gerçekleşmemiştir. Zira hemodiyaliz (HD) tedavisinin kullanılmaya başlandığı yaklaşık kırk yıldan beri, geliştirilen tedavilere rağmen ne yazık ki morbidite ve mortalitede istenen düzeyde azalma sağlanamamıştır. Bunun başlıca nedeni olarak ise üreminin kendisinin başlıca bir KVH riski olması ve SDBY'nin etiolojisinde diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon gibi kronik sistemik hastalıkların giderek ağırlık kazanması olabilir. Bununla birlikte aterosklerozun patogenezinin anlaşılması ve KBY hastalarında modifiye edilebilir KVH risk faktörlerinin (hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, asimetrik dimetil arginin düzeyinin artışı vb) tanımlanması, bu hastalarda istenen sağkalım süresinin elde edilebilmesinde yol gösterici olacaktır. Ayrıca son yıllarda HD hastalarında sağkalım ile ilişkili prognostik faktörler tanımlanmaya başlanmıştır. Bunlar arasında “Malnutrisyon-İnflamasyon Skoru” (MİS) gün geçtikçe daha sık kullanılmaktadır.

Endotelin normal damar tonusunun ve hemostazisin sağlanmasında aktif parakrin, endokrin ve otokrin fonksiyonları olan bir organ olduğu son yirmi yılda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonu (ED) ise endotel fonksiyonlarında bozulma sonucu azalmış vazodilatasyonu, daha proinflamatuvar bir durumun varlığını ve protrombotik bir süreci ifade etmektedir. İlk olarak Panza ve ark. 1990 yılında hipertansif hastalarda vazodilatasyonun azaldığını göstermişlerdir. Daha sonraki yıllarda ise ED'nun göstergesi olan azalmış vazodilatasyon tip 1 DM (6),

tip II DM hastalarında (7-9), koroner arter hastalığı olan bireylerde (10), konjestif kalp yetmezliği olanlarda (11) ve KBY hastalarında (12-14) bildirilmiştir.

ED, aterosklerozun göstergesi olarak kabul edilmektedir ve değerlendirilmesinde brakial arter akım aracılı dilatasyonun, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) aktivite düzeyinin, serum adezyon moleküllerinin ve von Willebrand faktör düzeyinin ölçümü gibi metotlar kullanılmaktadır. PAİ-1 aktivite ölçümünün HD hastalarında, koroner arter hastalığının varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tüm bunlara rağmen HD hastalarında, prognostik bir faktör olarak daha önce bildirilen MİS ile ED göstergesi olan brakial arter akım aracılı dilatasyon, vasküler hücre adezyon molekülü-1'in (VCAM-1) ve P-selektin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada iki sorunun yanıtının araştırılması planlanmıştır. Birincisi; HD hastalarında MİS şiddeti ile ED'nun göstergeleri arasında bir ilişki var mıdır? İkincisi; endotel disfonksiyon şiddetinin bağımsız belirleyicileri nelerdir? Bu amaçla Isparta bölgesindeki HD hastalarında kesitsel olarak; MİS ölçümü, brakial arter akım aracılı dilatasyonun değerlendirilmesi, VCAM-1 ve P-selektin ölçümü yapılarak aralarındaki ilişki araştırılmıştır. Böylece HD hastalarında, prognostik öneme sahip MİS skoru ile çoklu ED göstergeleri arasındaki ilişki ortaya konacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyaliz Hastalarında Malnutrisyon ve İnflamasyon

Malnutrisyon ve inflamasyon HD hastalarında siktir ve morbidite ve mortalitenin önemli belirleyicileridir (15). Çoğu hastada her iki durumun birlikteliğine sıkça rastlanmaktadır. Bu hastalarda her iki durumun birlikteliğini ifade etmek için ilk kez 2002 yılında ‘‘Malnutrisyon-İnflamasyon Kompleks Sendromu’’ tanımı kullanılmaya başlanmıştır (16). Stenvinkel P. ve ark., HD hastalarındaki malnutrisyon ve inflamasyon varlığı ile aterosklerotik KVH’lar arasındaki ilişkiyi ‘‘Malnutrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz’’ (MIA) sendromu olarak tanımlamışlardır (17). HD hastalarında Malnutrisyon-İnflamasyon Kompleks Sendromu varlığının; kötü prognoz, yüksek hastane yatış oranı ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (15,17). HD hastalarında Malnutrisyon-İnflamasyon Kompleks Sendromu’nun şiddetinin tespitinde MİS kullanılmaktadır.

### 2.2. Malnutrisyon-İnflamasyon Skoru

İlk defa Zadeh KK ve ark. tarafından (18) 2002 yılında tanımlanan MİS skoru, 10 parametrenin değerlendirildiği semi-kantitatif bir skaladır. Subjektif global değerlendirme (SGA) skalasındaki 7 adet parametreye ek olarak 3 adet yeni parametrenin (vücut kitle indeksi, serum albumin düzeyi ve serum total demir bağlama kapasitesi) eklenmesi ile elde edilmiştir. Her bir parametrenin şiddeti, 0 normal ve 3 en şiddetli olmak üzere 4 farklı aşamada değerlendirilmektedir (Tablo 1).

Tablo1. Malnutrisyon-İnflamasyon Skoru (18)

0	1	2	3
1-Son 3-6 ay içinde kuru ağırlıktaki değişim			
Azalma yok veya ½ kg'dan daha az azalma	0,5-1 kg azalma	1 kg'dan fazla ama vücut ağırlığının %5'inden daha azının kaybı	Vücut ağırlığının %5'inden fazlasının kaybı
2-Diyet alımı			
İyi veya diyet alımında kötüleşme yok	Az da olsa sorun var, ama suboptimal katı diyet alımı var	Sıvı diyet alımında orta derecede azalma	Zayıflamaya neden olan hipokalorik diyet var
3-Gastrointestinal semptomlar			
Semptom yok, iştah iyi	Az semptom, zayıf iştah veya sıklıkla bulantı	Sıklıkla kusma veya orta derecede gastrointestinal semptom	Sıklıkla diyare veya kusma veya şiddetli anoreksi
4-Fonksiyonel kapasite (beslenme ile ilişkili bozulma)			
Normal ile iyi arası fonksiyonel kapasite, kendini iyi hissetme	Günlük işlerde zorlanma veya yorgunluk hissi	Diğer aktivitelerinde zorlanma (ör. yatağa gitmede )	Fiziksel aktivite yok , yatak ya da sandalyeye bağlı
5-Diyaliz süresi ile birlikte ko-morbid durum varlığı			
Diyaliz süresi 1 yıldan az ve sağlıklı olma	1-4 yıl arası diyaliz süresi veya hafif ek ko-morbid durum varlığı (*MKD hariç)	> 4 yıl diyaliz süresi veya orta derece ko-morbid durum varlığı (1 MKD varlığı)	Herbiri şiddetli multiple ko-morbid durumun olması ( 2 veya daha fazla MKD)
6-Yağ dokuda azalma veya subkutanöz yağda azalma ( göz, biceps, triseps, interkostal)			
Normal	Hafif	Orta	Şiddetli
7-Kas zayıflaması ( Skapula, omuz, triseps, interosseal kaslar)			
Normal	Hafif	Orta	Şiddetli
8-Vücut kitle indeksi			
≥ 20	18-19,99	16-17,99	<16
9-Serum albumin düzeyi ( g/dl )			
≥ 4	3,5-3,9	3-3,4	< 3
10-Serum total demir bağlama kapasitesi ( mg/dl )			
≥ 250	200-249	150-199	<150
0	1	2	3

\*MKD : Major ko-morbid durum (3 veya 4. derece Konjestif Kalp Yetmezliği, Ciddi Koroner Arter Hastalığı, AİDS, Orta veya Şiddetli KOAH, Majör Nörolojik Sekel, Metastatik Malignensi ya da Kemoterapi öyküsü)

MİS sisteminin, SGA'ye göre nutrisyon ve inflamasyon şiddeti ile daha uyumlu olduğu, hastaneye yatış sıklığını ve mortalite riskini öngörmeye SGA'den daha üstün olduğu bildirilmiştir (19–20). Birçok prospektif çalışmada MİS skoru ile mortalite, koroner arter hastalığının varlığı, hastaneye yatış oranı, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve eritropoietin yanıtınsızlığının ilişkili olduğu gösterilmiştir (21–22). Ayrıca Akgül A ve ark. HD hastalarında, bir KVH risk faktörü olarak tanımlanan serum homosistein düzeyi ile MİS arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (20).

### 2.3. KBY'de KVH'ın Yeri

SDBY hastalarında, genel popülasyonda olduğu gibi KVH başlıca morbidite ve mortalite nedenidir. SDBY hastalarında, KVH sıklığı yıllık yaklaşık %10'dur. SDBY hastalarının kardiyovasküler mortalite riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında 10-20 kat fazladır. Diabetik hastalarda ise bu oran yaklaşık olarak 40 kata kadar çıkmaktadır. Ayrıca diyalize başlandığı anda KBY hastalarının %40-75'nin KVH bulgularına sahip olduğu bildirilmiştir (23–25). Bununla birlikte, üçüncü dekattaki SDBY hastasının KVH'a bağlı mortalite riskinin genel popülasyonun 8. dekatındakine eşit olduğu gösterilmiştir. KBY hastalarında bu kadar yüksek olan KVH riski değişik risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir (Tablo 2). Ancak tanımlanan risk faktörleri bu kadar yüksek riski izah etmede yetersiz kalmaktadır.

Tablo 2 : Diyaliz hastalarında akselere ateroskleroz için risk faktörleri

Lipid bozuklukları	Hiperhomosisteinemi
Artmış total kolesterol	Hiperinsülinemi
Artmış LDL düzeyi*	Abdominal obezite
Azalmış HDL düzeyi*	Kronik inflamasyon
Artmış Trigliserit düzeyi	Artmış glukolizasyon son ürünleri
Artmış lipoprotein(a)	Oksidatif stres
Artmış okside LDL miktarı	Sigara kullanımı
Yaş	Hipertansiyon
Genetik yatkınlık	Sedanter yaşam

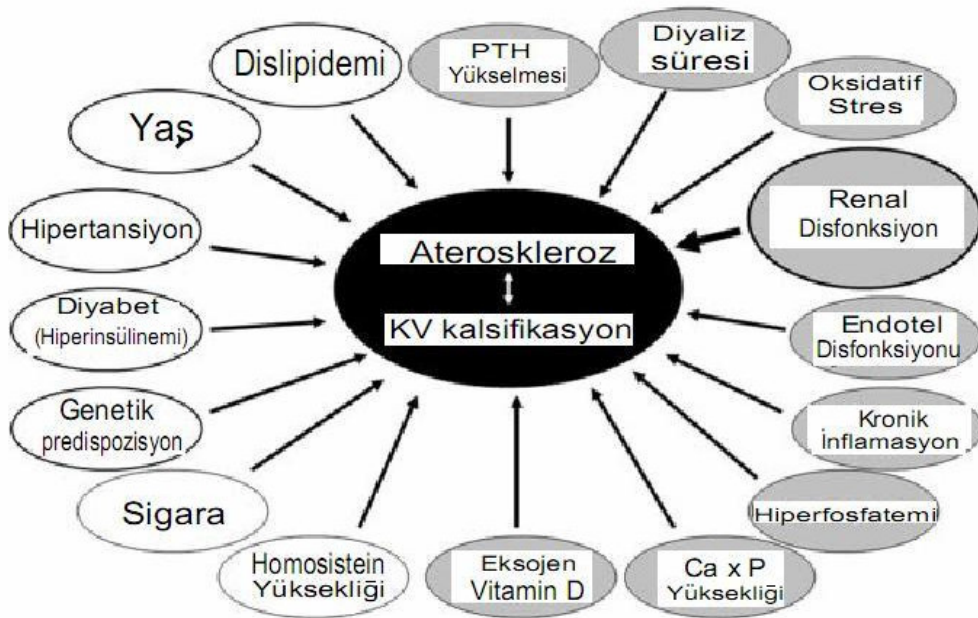
\* LDL; Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL; Yüksek Dansiteli Lipoprotein

2003 yılında Amerikan Kalp Cemiyeti, KBY hastalarını KVH'lar için yüksek riskli grup olarak tanımlamıştır (26). Bu hastalardaki yüksek KVH riskinin bilinen risk faktörleri (yaş, sigara vb.) ile izahı yetersiz kalmıştır. Bu nedenle SDBY ile

ilişkili artmış kalsiyum fosfor çarpımı, koroner damarlarda kalsiyum birikimi, yüksek parathormon düzeyleri, lipit metabolizma bozuklukları ve hiperhomosisteinemi KBY hastalarında KVH sıklığının artmasının başlıca sebepleri olarak gözükmektedir. Bununla birlikte son 5 yıl içinde başlıca 2 mekanizma ön plana çıkmıştır. Bunlar ise vasküler remodeling ve vasküler kalsifikasyondur.

#### 2.4. KBY’de KVH Gelişimi

Son yıllarda KBY hastalarında KVH risk faktörü olarak çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler; klasik ve üremi ile ilişkili risk faktörleri olarak başlıca 2 grupta toplanabilir (Şekil 1). Ancak tüm bu risk faktörleri üremideki yüksek KVH riskinin tümünü izah etmede yetersiz kalmaktadır (27).



Şekil 1. KBY hastalarındaki KVH risk faktörleri (27)

Son 5 yılda vasküler remodeling ve vasküler kalsifikasyon, aterosklerotik vasküler hastalık patogenezinde iki önemli mekanizma olarak kabul edilmektedir. Vasküler remodeling, küçük damarların lümen çapının daralmasına neden olan medial duvar kalınlaşmasını tetikleyen damar duvarındaki gerginliğin artması sonucu gelişir. Bu süreçte endotel kaynaklı büyüme faktörlerinin ve vazoaaktif maddelerin aracılık ettiği düşünülmektedir (27). KBY’li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre koroner kalsifikasyonun sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (28–30). KBY

hastalarında görülen damar kalsifikasyonu, arter duvarının hem intimasında hem de intima media tabakasında olmaktadır. Schwarz ve ark. (30) KBY hastalarındaki koroner plaklarda kalsifikasyon, intima media kalınlığında artış, makrofaj infiltrasyonu ve makrofajların aktif olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada üremik hastalardaki plakların, üremik olmayan bireylerdeki koroner plaklarla karşılaştırıldığında boyut yönünden değil ancak plak içeriği yönünden farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Önceleri vasküler kalsifikasyonun hiperparatiroidizm ve artmış kalsiyum fosfor çarpımının neden olduğu pasif bir süreç olduğu öngörülmekte idi. Ancak bu sürecin damar kas hücresi aracılığıyla olan aktif bir kemik oluşumu “kemikleşme” olduğu gösterilmiştir (31-32).

#### **2.4.1. Ateroskleroz indüksiyonu hipotezi**

Bu hipoteze göre; LDL arteryel intimaya sağlam endotel tabakasından girer. Böylece LDL'nin ekstraselüler matrikstekki proteoglikanlarla birleşmesi kolaylaşır. İntimal LDL, serbest oksijen radikallerinin etkisiyle okside olur. Bu süreçte proinflamatuvar lipidler oluşur ve bunlar endotel hücre yüzeyinde VCAM-1'in ekspresyonunu artırır. Tüm bu faktörler adezyona ve mononükleer lökositler; özellikle monositler ve T lenfositlerinin intimaya girişine neden olur. Monositler, makrofajlara diferansiye olurlar. Makrofajlar, okside LDL'i içeri alan ve köpük hücrelerine dönüşen temizleyici reseptörleri çalıştırır. Okside LDL'in makrofajlar tarafından alınması bunun parçalarının antijen spesifik T hücrelerine sunulmasına yol açar. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan bir immün reaksiyonu başlatır. Bu sitokinler, interferon- $\delta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-1'dir. Bunlar endotel hücrelerine etki ederek adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve prokoagülan aktiviteyi uyarır.

#### **2.5. KBY'deki KVH risk faktörleri**

KBY hastaları çok sayıda KVH risk faktörüne sahiptir. Ancak bu faktörlerin tek başına mı yoksa diğer faktörlerle birlikteliğinin mi hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu tümüyle netlik kazanmamıştır. “National Kidney Foundation” KBY hastalarındaki tedavi edilebilir KVH risk faktörlerinin azaltılmasını önermektedir. Bunlar arasında özellikle klasik risk faktörlerinin yanı sıra üremi ile ilişkili hemodinamik ve metabolik risk faktörlerinin tedavisini de önermektedir (33).

### 2.5.1. Klasik Risk Faktörleri

KVH'lar için tedavi edilebilir risk faktörleri, ilk olarak Framingham çalışmasının sonuçlarından elde edilmiştir. İleri yaş, koroner arter hastalığı aile öyküsüne sahip olma, sigara, sedanter yaşam, yüksek LDL kolesterolü, düşük HDL kolesterolü, menapoz ve stres olarak bildirilmiştir (24, 34–38). Ancak ilginç olarak hipertansiyon ve yüksek kolesterol düzeyleri, diyaliz hastaları için KVH risk faktörü olarak tanımlanmamıştır. Bu çelişkili durum (Hipertansiyon, kolesterol düzeyi ve mortalite ilişkisi) daha sonra “Reverse epidemiyoloji” ile izah edilmiştir (39–42). “Reverse epidemiyoloji” düşük serum kolesterol düzeyi ve düşük kan basıncına sahip olan malnutrisyonlu ve kardiyomyopati diyaliz hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğunu ifade etmektedir (39, 43–44).

### 2.5.2. Üremiyle İlişkili Risk Faktörleri

Üremi ile ilişkili risk faktörleri; albuminüri, proteinüri, ekstraselüler volüm artışı, elektrolit dengesizliği, hipertrigliseridemi, hiperhomosisteinemi, kronik inflamasyon, yüksek lipoprotein(a), artmış trombojenik faktörlerin varlığı, malnutrisyon, anemi, oksidatif stres ve üremik toksinlerdeki artış olarak bildirilmiştir (23). Böbrek fonksiyonları azaldıkça, çoğu hastada serum kalsiyum fosfor dengesizliği oluşmakta, D vitamin düzeyi azalmakta ve parathormon düzeyi artmaktadır. Kalsiyum fosfor metabolizmasındaki değişiklikler özellikle hiperfosfatemi kardiyovasküler kalsifikasyona neden olmaktadır (26, 45–47). Yüksek serum fosforu ve kalsiyum fosfor çarpımının KBY hastalarında ölümün bağımsız belirleyicileri olduğu bildirilmiştir (47–49). Ganesh ve ark. serum fosfor düzeyi 6.5 mg/dl'den yüksek hastalardaki mortalite riskinin %40 ve ani ölüm riskinin %20 arttığını bulmuşlardır (48). Giachelli ve ark. (50) KBY hastalarındaki bu ilişkinin nedeni olarak, serum fosforunun direkt etki ile vasküler düz kas hücrelerinde osteoblastik transformasyona ve arter duvarında kalsiyum birikimine neden olmasını göstermiştir. Ayrıca, damar düz kas hücreleri, yüksek fosforlu ortamda kültür edildiğinde, osteokalsin ve kemik spesifik protein transkripsiyonunda artış olduğu bildirilmiştir (51).

Üreminin kendisi de proinflamatuvar bir durumdur ve diyaliz hastalarında yüksek mortalite ile ilişkili, artmış C-reaktif protein (CRP) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) varlığı ile karakterizedir (52). Bu sitokinlerin ve inflamatuvar uyarıların

aterosklerotik hastalık progresyonunda rolü olduğu bildirilmiştir (53). Oh ve ark (54) diyalize giren genç hastaların koroner kalsiyum skorlarının şiddeti ile serum CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir.

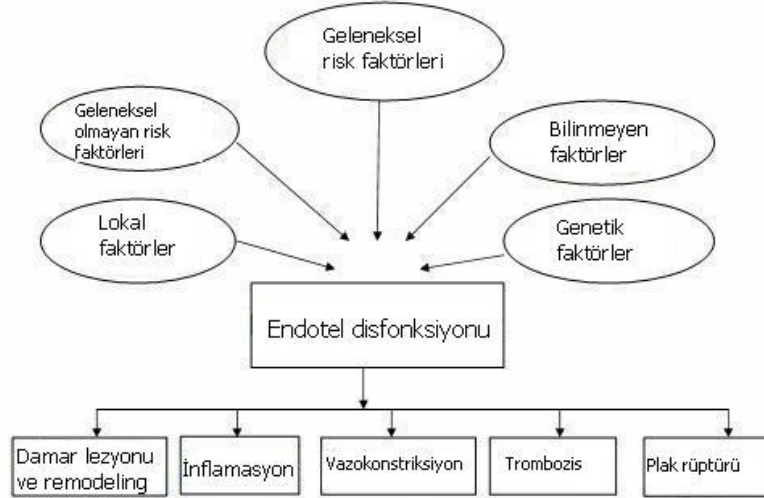
## **2.6. Aterosklerozun Göstergesi Olarak Endotel Disfonksiyonu**

Ross'un (55) teorisine göre aterosklerozun başlangıcı ED'dur. Metabolik, fiziksel, enfeksiyöz vb. durumlar sonucu gelişir. ED oluşunca endotel; vazoaaktif adezyon moleküllerini, sitokin ve büyüme faktörlerini sentezleyip ortama bırakır. Bu süreçte makrofajlar endotele bağlanır, arter duvarına doğru hareket eder ve aterosklerotik plak oluşumunda rol alır.

Son iki dekatta yapılan çalışmalarda damar endotelinin, vasküler tonus ve hemostazisin düzenlenmesinde endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonlara sahip bir organ olduğu gösterilmiştir. Aterogeneziste temel mekanizmanın endotelin fizyolojisinde bozulma olduğu ifade edilmiştir. Bu durum ED olarak tanımlanmaktadır ve aterosklerotik plak gelişiminin önemli basamağı olduğu bildirilmiştir (56, 57). ED, vazodilatatör ajanlara özellikle de nitroz okside karşı duyarlılığın azalması ve/veya endotel aracılı kontraktıl faktörlere karşı duyarlılığın artması ile karakterizedir (58). Sonuçta endotel aracılı vazodilatasyonda azalma meydana gelmektedir. Endotel disfonksiyonunda ayrıca aterosklerozun tüm evrelerinde önemli rolü olan proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan bir durumla karakterize endotel aktivasyonu olmaktadır (59).

### **2.6.1. Endotel Disfonksiyonun Patofizyolojisi**

Endotel, normal hemodinamik şartlarda vasküler tonusun ve kan akışkanlığının devamlılığını sağlar. Ancak gerek geleneksel ve gerekse yeni tanımlanan risk faktörleri endotel fonksiyonlarında bozulma ile ilişkilidir (60–62). Tüm bunlar kronik inflamatuvar bir süreç ile birlikte antitrombotik faktörlerin kaybı, vazokonstriktör ve protrombotik ürünlerde artış, bozulmuş vazoreaktiviteye yol açarak kardiyovasküler olay sıklığında artışa neden olmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Endotel disfonksiyonunun Patolojik Sonuçları (63)

### 2.6.2. Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi

ED, koroner ve periferik dolaşım değerlendirilerek saptanır. Koroner endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standard; koroner artere uygulanan asetil kolin sonrası koroner arter çapının değerlendirilmesidir. Ancak işlem invazivdir (64). Periferik dolaşımında endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde ise brakial arter akım aracılı dilatasyon non-invaziv olduğu için sıkça kullanılmaktadır. Sıklıkla uygulanan bu metodun ise koroner endotel disfonksiyonu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (65).

### 2.6.3. Endotel Disfonksiyonunun Göstergeleri

#### 2.6.3.1. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü

Endotel, kendi tonusunu düzenleyerek lokal ortam değişikliklerine göre kan akım ve dağılımını ayarlar. Akım artışına yani gerilme stresine damarların çoğu dilatasyon yanıtı verir. Bu olaya akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) adı verilir. Endotel hücre membranı “kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları” gibi iyon kanallarını içerir. Endoteldeki bu kanallar, gerilme stresi ile karşılaşınca açılır. Hücre içine kalsiyumun girişi artar. Kalsiyum, endotelial nitrik oksid sentetaz enzimini (eNOS) aktive eder ve Nitrik Oksid (NO) üretimini başlatır



(66–68). NO, cGMP-bağımlı protein kinazı (PKG) aktifleştirir ve vazorelaksasyon olur.

İlk kez 1992’de Celermajer (68) ve ark. tarafından endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tayininde brakial arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü tarif edilmiş ve non-invaziv bir metod olarak kabul görmüştür. Tansiyon aleti manşonu, brakial arterde bir akım uyarını meydana getirmek için, dominant kol antekübital fossa yukarısına sarılır. Bazal olarak brakial arter çapı ölçülür. Daha sonra manşon sistolik değerin üstünde bir basınçla şişirilir ve kol iskemik kalacak şekilde 3–5 dakika boyunca arteriyel akım engellenir. İskemi sonucunda vazodilatasyon gelişir. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra tekrar brakial arter çapı ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir (68–69).

$$\text{FMD (\%)} = \frac{\text{hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{bazal brakial arter çapı}}{\text{Bazal brakial arter çapı}} \times 100$$

Çalışma, sessiz ve sıcak olmayan bir ortamda yapılmalıdır. Hastalar, son 4–6 saatte egzersizden kaçınmalı, fazla yağlı gıdalar, kafein, C vitamini gibi antioksidanlar almamalı ve sigara içmemelidirler. Çapı 6 mm’den büyük arterler ve 3 mm’den daha küçük arteriyoller teknik nedenlerle tercih edilmez. Bu nedenle erişkinde brakial arterler ve çocuklarda yüzeysel femoral veya temporal arterler en uygun bölgelerdir.

### **2.6.3.2. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Adezyon Molekülleri**

Hücrel adezyon molekülleri, proteinler ve çeşitli adeziv reseptörlerden oluşan bir sistemdir. Bu moleküller embriyogenez, hücrel büyüme, farklılaşma ve inflamatuvar süreçte rol oynar. Son 10 yılda adezyon moleküllerinin karmaşık olan görevlerini keşfetmede çok önemli çalışmalar yapılmıştır. Adezyon molekülleri dört ana grupta toplanmaktadır;

- İmmünglobulin süperailisi
- İntegrinler
- Selektinler
- Kadherinler

### 2.6.3.2.1. İmmünglobulin Süperailesi

Hücre yüzeyi adezyon moleküllerinin en geniş grubudur. Lökosit membran glikoproteinlerinin %50'sini oluşturur. İmmünglobulinlerin Fc kısımları, büyüme faktörleri ve integrinler için reseptör olmak gibi çeşitli görevleri vardır. VCAM-1, interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve platelet endotel hücre adezyon molekülü (PECAM) bu gruba örnektir (70).

Lökositlerin endotele yapışması sonrası lökosit üzerindeki integrin ligandları ve immünglobulin süperailesi üyelerinden VCAM-1, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3'ün sentezi ve salınımı olur. VCAM-1 (CD-106) ekspresyonu endotel hücrelerinde olur. Lökositlerin endotel hücrelerine adezyonundan sonra lökositler transendotelial migrasyon yaparlar. Yapılan birçok çalışmada, adezyon moleküllerinin ED ve ateroskleroz için belirteç olabileceği gösterilmiştir. Oksidatif stres ve serum lipoproteinleri, dolaşımda bulunan adezyon molekülleri ile korelasyon göstermektedir. Dislipideminin yüksek E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 ile seyrettiği gösterilmiştir (71,72).

VCAM-1, lenf nodlarının endotel hücrelerinde de bulunur ve inflamatuvar bölgelerde artar. VCAM-1, aterosklerotik lezyonların erken dönemlerinde lezyon bölgesindeki endotel hücrelerinde artar (73). VCAM-1, endotel hücrelerindeki NADPH üzerinden sinyal iletimini sağlar. Lökositler üzerindeki alfa-4 integrinler sayesinde endotel hücrelerine yapışır. VCAM-1, endotel hücrelerindeki NADPH oksidazı aktive eder (74). Endotel hücre membranında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz düşük düzeyde ekstraselüler serbest oksijen radikalleri (ROS) yapımını uyarır. Ekstraselüler ROS, lokal matriks metalloproteinazları uyarır. Metalloproteinazlar hem lökositler hem de endotel hücreleri üzerinde bulunur. Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), endotel membranlarından hücre içine girer ve fosfatazlar üzerinde etki yapar. Fosfatazlar da endotel hücresindeki aktin yapısını ve aktin bağlayıcı proteinleri etkiler (75). Endotel hücresindeki aktin yapısının değişimi ve ekstraselüler matriksin metalloproteinazlar ile degradasyonu endotel hücrelerinde lökosit bağlanan bölgelerde retraksiyona neden olur. Bu şekilde endotel hücrelerinin arasından lökositler dokulara geçer. Lökositlerin migrasyonunda, endotel hücreleri aktif bir rol oynar (72).

Endotel fonksiyonlarının bozulması ile birlikte endotel yüzeyinde daha çok adezyon molekülleri belirmeye başlar. İmmüoglobülin ailesinden olan VCAM-1 ve ICAM-1 gibi moleküller lökositlerin endotel hücrelerine daha kolay tutunmasına neden olurlar. Deneysel olarak yüksek kolesterol içeren diyet ile beslenen tavşanların lezyon oluşacak arter kesimlerinde, bir başka deyiş ile aterosklerozun erken evresinde bile, endotel yüzeyinde VCAM-1 düzeyinde artma olduğu gösterilmiştir (76,77).

#### **2.6.3.2.2. İntegrinler**

Membran glikoproteinleri olup alfa ve beta olmak üzere iki alt ünitesi vardır. Beta alt grubu trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunur. Trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptörü içerir. Bu reseptörler trombositler tarafından tanınır ve aktifleşme sırasında değişime uğrarlar.

#### **2.6.3.2.3. Selektinler**

Selektinler, diğer adezyon moleküllerinin aksine proteinler yerine karbonhidrat ve glikopeptidlere bağlanır. Selektin ailesi buldukları hücre tipine göre isimlendirilirler. Endotel hücresi üzerinde bulunana E-selektin, lökositler üzerinde bulunana L-selektin ve trombositler üzerinde bulunana P-selektin adı verilir. Nötrofil ve hatta lenfosit adezyonu için selektinler; dolaşan lökositlerin endotel üzerine yaklaşmasını, hızlarının yavaşlamasını ve endotel üzerinde hareketini sağlar. P-selektin, bir glikoprotein olup trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunur. İnflamasyon, tromboz ve ateroskleroz gibi patolojik durumlarda endotel hücrelerine lökositlerin adezyonundan sorumludur. TNF-alfa ve interlökin-1 (İL-1) gibi sitokinlerin uyarısı ile hücre yüzeyindeki selektin yoğunluğu artar. Bu olay lökositlerin endotel hücrelerine tutunmasını ve oradan da subendotelyuma geçişini sağlar (78,79). Lökositlerin, selektinler aracılığı ile endotel hücreleri ile temasa geçmesi ve yavaşlaması ile endotel hücreleri üzerindeki lökositler ve karbonhidratlar temasa geçer (70). Hücre adezyon moleküllerinin regüle ettiği lökosit kümeleşmesi ED ile sonuçlanır. Selektinler, hipertansiyonda vasküler hasarın göstergesi olarak kullanılır (80).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışma, kesitsel kohort çalışma olarak yapılmıştır. Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalında, Mikrobiyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1563-TU-07 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak etik kurallara uygun bir şekilde yapılmıştır.

#### 3.2. Çalışma Grubu

Isparta ve çevresinde haftada 3 kez bikarbonatlı HD'e giren hastalar gönüllülük esasına uygun olarak çalışmaya dahil edildi. Üç aydan uzun süreli düzenli HD'e giren, 18 yaşından büyük olanlar çalışmaya alındı. Üç aydan daha kısa süredir HD'e giren, diyaliz seansı haftada 3 gün 4 saatten daha az olan, aktif enfeksiyonu, malignite tanısı olan, ultrasonografi (USG) ölçümünde "monkeberg aterosklerozu" tespit edilen, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği bulunan (sistolik >180 mmHg ve/veya diastolik >120 mmHg) hastalar ile klinik olarak diyaliz yetersizliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca klinik olarak KVH olan (EKG'de geçirilmiş miyokard infarktüsü, spesifik anginal ağrı tarifleyen, geçirilmiş koroner by-pass operasyonu, periferik damar hastalığı, serebrovasküler olay öyküsü olan ve invaziv koroner arter girişimi yapılmış) hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Ancak EKG'de non-spesifik ST değişikliği olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın başında hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Diabetik olup olmadıkları ve sigara kullanımı kaydedildi. Hastaların rutin laboratuvar değerleri ölçümlerin yapıldığı ayın başında alınan kan örneklerinden elde edildi. Yüksek duyarlı C-Reaktif Protein (hs-CRP), nefelometrik metotla serum örneğinde çalışıldı.

#### 3.3. MİS Ölçümü

MİS skoru ölçümü, hastaların klinik özelliklerini bilen ve bu konuda tecrübeli tek bir nefroloji hemşiresi tarafından yapıldı. MİS skoru ölçümü, endotel fonksiyonu ölçümü ve adezyon molekül örnekleme ile aynı gün yapıldı.

### 3.4. Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

#### 3.4. 1. FMD Ölçümü

ED'nun değerlendirilmesi daha önce tanımlandığı şekilde (68) non-dominant veya fistül olmayan kolda brakial arterdeki akım aracılı dilatasyonun değerlendirmesi ile yapıldı. Bunun için hastalar 12 saat açlık sonrası oda sıcaklığında (22C<sup>0</sup>), 10 dakika istirahat sonrası supin pozisyonda değerlendirildi. Ölçüm yapılacak kol, ölçüm için en uygun şekilde ekstansiyona getirilerek immobilize edildi. Brakial arter ölçümleri, antekübital fossanın 3-5 cm üstünden 10 MHZ'lik yüksek rezolüsyonlu "linear transducer" kullanılarak yapıldı. Optimal pozisyon elde edildikten sonra cilde sonraki ölçümler için işaretleme yapıldı. Toplam ardışık olarak 3 kez diastol sonunda brakial arterin iç lümeninin çapı ölçüldü ve ortalama değer hesaplandı. Bazal ölçüm sonrası, manşon takılarak sistolik değer in üstünde bir basınçla şişirildi. Manşon, önkolda iskemi oluşuncaya kadar 3-5 dakika boyunca şişirilmiş olarak bekletildi. Daha sonra manşon söndürülerek 60 saniye sonra ölçümler tekrarlandı. Reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD hesaplandı.

$$\text{FMD (\%)} = \frac{(\text{hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{bazal brakial arter çapı}) \times 100}{\text{Bazal brakial arter çapı}}$$

#### 3.5. Adezyon Molekülleri İçin Örnekleme

Tüm hastalardan adezyon molekülleri için örnekler, ultrasonografik olarak ED ölçümünün yapıldığı gündeki diyaliz seansı öncesi alındı. VCAM-1, P-selektin ve okside LDL için alınan örnekler, 5 dakika 4000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz yapıncaya kadar -80<sup>0</sup>'de saklandı. Çalışma bitiminde ticari kitler (Human sVCAM-1 BioSource International Inc. California-USA, ox-LDL ELISA Kit Immundiagnostik Bensheim-Germany, Human sP-selectin BMS219/3 Bender MedSystems GmbH Campus Vienna-Austria) kullanılarak ELİSA yöntemi ile Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

#### 3.6. İstatistik

İstatistiksel işlemler için SPSS 11.0 paket programı kullanıldı. Sayısal veriler (yaş, diyaliz süresi, MİS, lipid düzeyleri, okside LDL, hs-CRP, hemoglobin, albumin, kalsiyumxfosfor, Kt/V, parathormon, VCAM-1, P-selektin ve FMD) ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Kategorik veriler (cinsiyet, primer

böbrek hastalığı, sigara kullanımı) ise sayı ve yüzde olarak bildirildi. MİS'na göre yapılan 3 grubun verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, fark olduğu saptanan verilerin ikili grup karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-*U* testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler ise Pearson korelasyon analiziyle araştırıldı.  $P < 0.05$  istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya toplam 70 hasta dahil edildi. Hastaların çoğu erkek idi (54 E ve 16 K). Hastaların 24'ü diabetikti ve 15'i sigara içiyordu. Ortalama diyaliz süresi  $41.2 \pm 40.8$  ay (3-240) idi ve ortalama yaş  $58.8 \pm 13.7$  yıl idi. Sadece 10 hastada non-spesifik ST değişikliği mevcuttu. Hastaların çoğu oligo-anürik idi (64/70) ve non-oligürik 6 hastanın ortalama idrar miktarı 700 ml/gün idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 3'de, MİS ve laboratuvar parametreleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Özellikleri

Cinsiyet	
Erkek	54
Kadın	16
Yaş (yıl)	$58.8 \pm 13.7$
Diyaliz süresi (ay)	$41.2 \pm 40.8$
Primer böbrek hastalığı (n)	
Diabetik nefropati	24 (%34)
Hipertansif nefroskleroz	26 (%37)
Kronik glomerulonefrit	8 (%12)
Diğer	12 (%17)
Sigara kullanımı	15 (%21)

Tablo 4. Hastaların MİS ve laboratuvar parametreleri

MİS	$5.9 \pm 3.0$
Total kolesterol (mg/dl)	$151.4 \pm 39.1$
Trigliserit (mg/dl)	$142.3 \pm 77.8$
LDL kolesterol (mg/dl)	$91.5 \pm 31.1$
Okside LDL (ng/ml)	$507.7 \pm 185.8$
hs-CRP (mg/l)	$0.07 \pm 0.06$
Hemoglobin (g/dl)	$10.6 \pm 1.6$
Albumin (g/dl)	$3.7 \pm 0.4$
Kalsiyum x fosfor ( $\text{mg}^2/\text{dl}^2$ )	$44.5 \pm 12.7$
Kt/V (Diyalitik madde klirensi)	$1.41 \pm 0.29$
Parathormon (pg/ml)	$363.7 \pm 391.9$
VCAM-1 (ng/ml)	$53.8 \pm 17.1$
P selektin (ng/ml)	$142.2 \pm 186.2$

## 4.2. MİS İle İnflamasyon ve Endotel Fonksiyon Göstergeleri Arasındaki İlişki

MİS ile brakial arter akım aracılı dilatasyon arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Hastalar, MİS'na göre 3 gruba ayrıldığında (grup I; MİS <5, Grup II; 5≤MİS <8 ve grup III MİS ≥8), albumin grup II ve III'te grup I'e göre anlamlı olarak düşük iken, hs-CRP ve VCAM-1 ise grup II ve III'te grup I'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu. MİS artışı ile birlikte hemogloblin düzeyinin azaldığını tespit ettik (Tablo 5).

Tablo 5. MİS'na göre grupların özellikleri

Parametreler	Grup I (n=26)	Grup II (n=21)	Grup III (n=23)	P 1-2	P 2-3	P 1-3
Albumin (g/dl)	3.9 ± 0.32	3.69 ± 0.43	3.47 ± 0.39	0.10	0.05	0.0001
hs-CRP (mg/l)	0.043 ± 0.023	0.086 ± 0.076	0.084 ± 0.072	0.012	0.99	0.04
FMD (%)	6.75 ± 4.73	7.34 ± 5.73	5.97 ± 6.00	0.73	0.30	0.32
VCAM-1 (ng/ml)	44.8 ± 12.7	58.9 ± 19.9	59.2 ± 15.0	0.016	0.97	0.002
Okside LDL(ng/ml)	462 ± 131	525 ± 226	542 ± 195	0.441	0.83	0.17
Hemogloblin (g/dl)	11.2 ± 1.3	10.4 ± 1.5	10.2 ± 1.7	0.07	0.49	0.02

## 4.3.Korelasyonlar

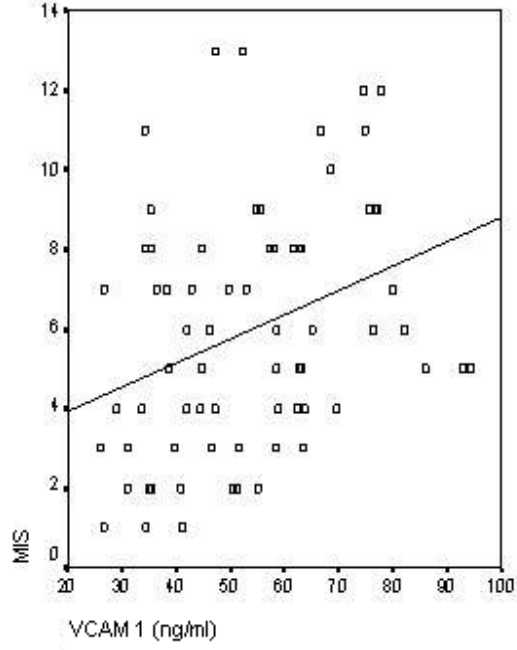
MİS'na göre yapılan gruplarda MİS<5 olan grup I ile diğer gruplar arasında albumin, hs-CRP, VCAM-1 açısından fark olduğu görüldükten sonra, genel grup içerisinde parametrelerin birbirleriyle ilişkisi araştırıldı ve ilişkili olanlar tablo 6'da gösterildi. MİS-VCAM-1 korelasyonu Şekil 3'de, MİS-Okside LDL korelasyonu Şekil 4'de, Albumin-VCAM-1 korelasyonu Şekil 5'de, Albumin -Okside LDL korelasyonu Şekil 6'da, FMD - Okside LDL korelasyonu Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. İkili parametreler arası korelasyonlar

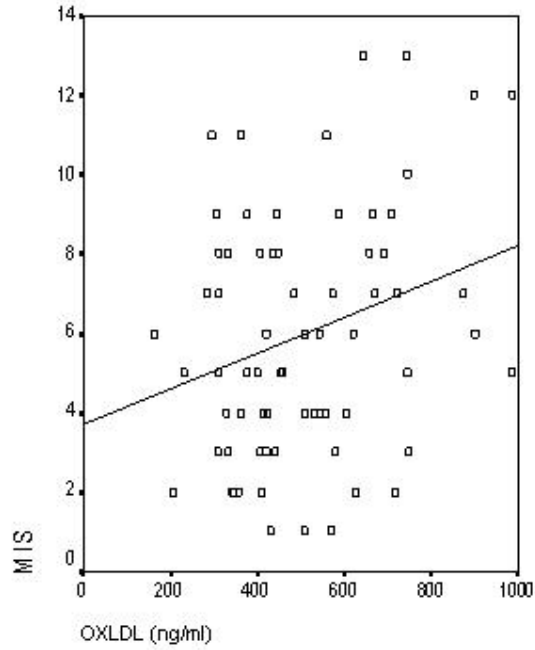
Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	P
MİS – VCAM-1	0,33	0,004
MİS – Okside LDL	0,27	0,02
MİS – hs-CRP	0,31	0,009
MİS – Albumin	- 0,42	0,0001
MİS – Diyaliz Süresi	0,29	0,01
FMD – Okside LDL	- 0,30	0,01
VCAM-1 – hs-CRP	0,26	0,02
VCAM-1 – Albumin	- 0,30	0,01
Albumin –P Selektin	- 0,25	0,03
hs-CRP – P Selektin	0,39	0,001
Albumin – Okside LDL	- 0,25	0,03



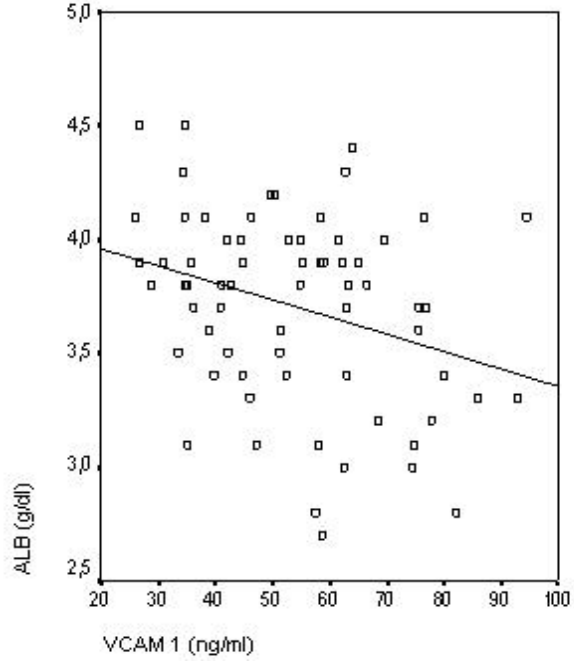
### 4.3.1.Korelasyon Grafikleri



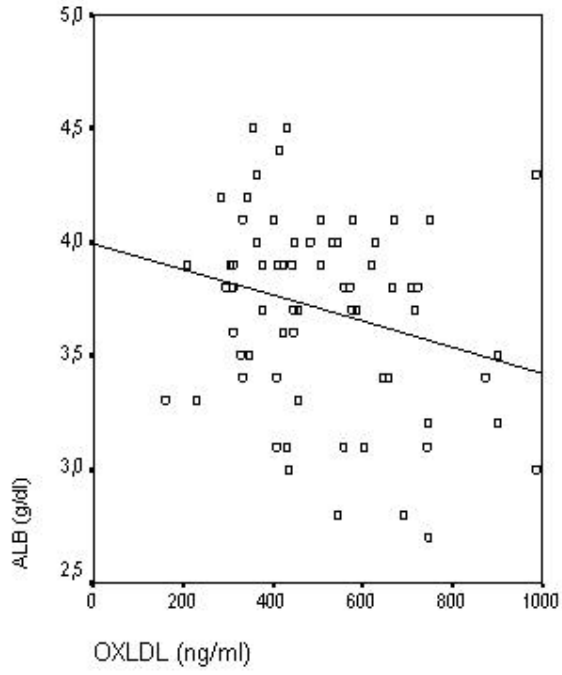
Şekil 3. MİS-VCAM-1 Korelasyonu ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,004$ )



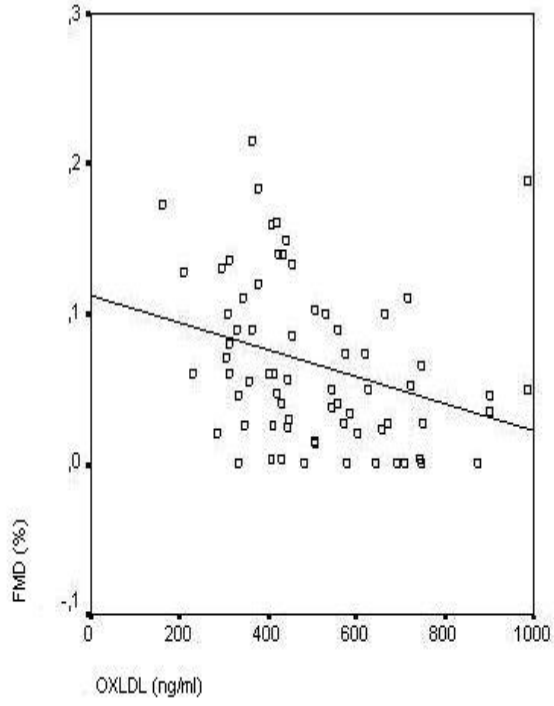
Şekil 4. MİS - Okside LDL Korelasyonu ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,02$ )



Şekil 5. Albumin – VCAM-1 Korelasyonu ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,01$ )



Şekil 6. Albumin - Okside LDL Korelasyonu ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,03$ )



Şekil 7. FMD - Okside LDL Korelasyonu ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,01$ )

## 5. TARTIŞMA

‘‘Hemodiyaliz Hastalarında, Malnutrisyon-İnflamasyon Skoru ile Endotel Disfonksiyonunun Göstergesi Olan Brakial Arter Akım Aracılı Dilatasyonun ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi’’ isimli bu çalışmamızda, MİS ile brakial arter akım aracılı dilatasyon arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Bununla birlikte MİS’nun ateroskleroz için risk faktörü olan serum okside LDL kolesterol düzeyi ve endotel disfonksiyon parametresi VCAM-1 ile pozitif korelasyonu olduğunu tespit ettik. HD hastalarında MİS’nun nutrisyon parametresi serum albumin düzeyi ile negatif ve inflamasyon parametresi olan hs-CRP ile anlamlı pozitif korelasyonunun olduğunu saptadık. Gerek P selektin ve gerek VCAM-1 düzeylerinin artışı ile serum albumini arasında negatif, serum hs-CRP düzeyi ile pozitif korelasyon tespit ettik.

Daha önceki çalışmalarda hem malnutrisyonun hem de inflamasyonun çeşitli mekanizmalar ile akselere ateroskleroz ve yüksek KVH sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, HD hastalarında prognostik bir parametre olan ve mortalitenin belirleyicisi olan MİS ile endotel disfonksiyon parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Bununla birlikte çalışmamızda bazı sınırlamalar da mevcuttur. İlk olarak hasta sayısının az olması gösterilebilir. Ancak Isparta bölgesinde ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İkinci olarak ise çalışmanın kesitsel bir çalışma olması nedeniyle MİS’nda meydana gelen değişimin endotel disfonksiyon parametreleri üzerindeki olası etkisi değerlendirilememiştir. Üçüncü olarak ise MİS içinde skorlamada kullanılsa da, inflamasyon için sadece hs-CRP’in kullanılıp diğer inflamatuvar parametreler olan ve prognostik öneme sahip interlökin-6 ve TNF- $\alpha$ ’nın değerlendirilmemesi bir eksiklik olabilir. Dördüncü olarak ise endotel bağımsız dilatasyon ölçümünün yapılmamış olması bir eksiklik olabilir. Son olarak ise çalışma grubunun az sayıda yüksek MİS olan hasta içermesi gösterilebilir. Ancak ilk kez bu çalışmada MİS’nun artması ile ateroskleroz için risk faktörü olan serum okside LDL kolesterol düzeyinin ve VCAM-1’in arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu MİS’nun artması ile mortalitenin artması arasındaki olası ilişkiyi ortaya koyması açısından oldukça önemlidir.

Günümüzde uygulanan çeşitli renal replasman tedavilerine rağmen SDBY hastalarında, genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 20 kat artmış KVH riski gözlenmiştir. Genel popülasyonda olduğu gibi SDBY hastalarında da KVH’lar

başlıca morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (5,81). SDBY'nin tedavisinde HD tedavisinin kullanılmaya başlandığı yaklaşık kırk yıldan beri, geliştirilen tedavilere rağmen ne yazık ki morbidite ve mortalitede istenen düzeyde azalma sağlanamamıştır. 1970'lerde 2 yıllık sağkalım oranı % 70 iken, bu oran 1992'de % 75'e yükseltilebilmiştir. Kanada'da 1997'de yayınlanan verilere göre yıllık mortalite %10.4 ve 5 yıllık sağkalım %50 civarındadır. Yıllık KVH oranı ise yaklaşık %10'dur. KBY'nin sistemik etkilerinin belki de en önemlisi erken ateroskleroz gelişimidir ve hastaların yaklaşık yarısının ölüm sebebi aterosklerotik kalp hastalığıdır (1-3). Ancak KBY hastalarında genel popülasyonda tanımlanan klasik risk faktörleri ile bu kadar yüksek KVH riskini izah etmek güçtür. Bu nedenle gün geçtikçe artan, üremi ile ilişkili yeni risk faktörleri tanımlanmaktadır. Tüm bu çalışmalardaki amaç; KVH sıklığını azaltarak mortalite oranını düşürmektir.

MİS'nun HD hastalarında sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olduğu Akgül (20) ve ark. tarafından 124 HD hastasının dahil edildiği çalışmada gösterilmiştir. MİS<5 olan hastalar 20 aylık bir takipte MİS>11 olan hastalar ile karşılaştırıldığında sağkalım oranlarının belirgin olarak daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada bunun nedeni olarak MİS düşük olan hastaların daha iyi nutrisyonel ve inflamatuvar parametrelere ayrıca daha yüksek serum homosistein düzeyine sahip olmaları ile ilişki olduğunu ifade etmişlerdir. Biz ise bu çalışmada MİS ile serum albumin arasında negatif, hs-CRP, okside LDL ve VCAM-1'in arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik. Okside LDL ve VCAM-1 artması ile MİS artışı "Ateroskleroz indüksiyonu hipotezi" ile izah edilebilir (82).

Bu çalışmamızda, okside LDL ile brakial arter FMD ve serum albumini arasında negatif korelasyonlar tespit ettik. Okside LDL ve brakial arter FMD arasında tespit ettiğimiz negatif korelasyonun nedeninin okside LDL'in endotelial nitrik oksit sentez aktivitesini azaltması olduğunu düşünmekteyiz. Zira Hernandez-Perera (83) yaptıkları çalışmada okside LDL'in endotelial nitrik oksit sentez aktivitesini azalttığını daha önce göstermiştir. Ayrıca Hernandez-Perera ve "Anti-Oxidant therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study" çalışma grubu (84) statin tedavisi ile brakial arter FMD'un arttığını göstermişlerdir. Bu nedenle yüksek okside LDL oldukça önemlidir. MİS ile okside LDL arasındaki tespit ettiğimiz pozitif korelasyonun HD hastalarında MİS ile yüksek mortalite arasındaki ilişkiyi izah edebilecek bir mekanizma olduğunu düşünmekteyiz.

Serum albumin düzeyi, diyaliz hastalarında nutrisyonel parametre olarak sıklıkla kullanılmaktadır ve sağkalımın kuvvetli bir göstergesi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmamızda, serum albumin düzeyi ile MİS, VCAM-1, P-selektin ve okside LDL arasında anlamlı negatif korelasyonlar tespit ettik. Bu bulgu, serum albumin düzeyinin diyaliz hastalarında sağkalım üzerine olan kuvvetli etkisini göstermede oldukça önemlidir. Zira daha önceki çalışmalarda malnutrisyonu olan hastalarda KVH sıklığının arttığı (85), düşük serum albumin düzeyine sahip HD hastalarının sağkalım oranlarının düşük olduğu (86) ve intravenöz demirin yol açtığı oksidatif hasara daha fazla maruz kaldıkları (87) gösterilmiştir. Ancak serum albumin düzeyindeki artışın endotel fonksiyon testleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır ve bu konu bir araştırma konusudur.

Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalıktır; sitokinler ile akut faz reaktanlarının salınımı ve vasküler endotel aktivasyonu ile ilişkilidir (84). Diyaliz ise kronik inflamatuvar bir durumdur ve bu durum akselere vasküler hastalık gelişiminde patogenetik bir faktördür (5). İnflamasyon belirteçleri olan hs-CRP, interlökin-6 ve soluble adezyon moleküllerinin diyaliz hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5,88). HD hastalarında, hs-CRP ve soluble adezyon moleküllerinin mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu gösterilmiştir (5,89). Vasküler endotel hücrelerinin IL-1 ve IL-6 tarafından aktive edilmesi, lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasına ve damar dışına geçişine olanak sağlayan adezyon moleküllerinin endotel üzerinde ekspresyonuna neden olur (12). Bu moleküller arasında ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin bulunmaktadır. Transmembran glikoprotein olan bu moleküller ayrıca dolaşımda da bulunmaktadır. Ancak KBY gibi inflamatuvar bir durumda serum düzeyleri artar (88,90). Biz de bu çalışmamızda serum hs-CRP düzeyi ile VCAM-1 ve P-selektin arasında anlamlı pozitif korelasyonlar tespit ettik. Bu durum KBY hastalarında inflamasyon ile endotel disfonksiyon ilişkisini daha önce de gösterildiği gibi doğrulamaktadır (24).

KBY hastalarında anemi sık görülmektedir. İnflamasyonun, anemi gelişiminde önemli bir faktör olduğu daha önce gösterilmiştir (91). Daha önceki yapılan çalışmalarda KBY hastalarında ‘‘Malnutrisyon-İnflamasyon Kompleks Sendromu’’ ile refrakter anemi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (91-93). Ayrıca Kalantar-Zadeh K ve ark. yaptıkları çalışmada MİS’nda her 5 puan artışı ile birlikte haftalık eritropoietin dozunda anlamlı artış olduğunu göstermiştir (93). Bu çalışmamızda MİS

ile hemoglobin düzeyi arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. Hastalar MİS'na göre üç gruba ayrıldığında, MİS artışı ile birlikte hemoglobin düzeyinin azaldığını tespit ettik. Bu durum ise MİS artışının indirekt yolla da olsa morbidite ve mortaliteyi artırdığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmamızda; HD hastalarında MİS'nun inflamasyon ve nutrisyon parametrelerinin yanında, endotel disfonksiyon göstergesi olan serum VCAM-1 ile anlamlı bir ilişkisinin olduğunu gösterdik. Ancak MİS ile brakial arter akım aracılı dilatasyon arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Prediyalitik hastalarda serum adezyon moleküllerinin prognostik bir faktör olduğunun gösterilmesinden sonra (94), diyaliz hastalarında da sağkalım üzerine önemli etkileri olacağı düşünülebilir. Bu açıdan serum hs-CRP düzeyi ile her iki adezyon molekülü arasında tespit edilen pozitif ilişki, HD hastalarında mortalitede azalma sağlanması için inflamasyonun önemli bir tedavi hedefi olacağını düşündürmektedir. Bu amaçla anti-inflamatuar ilaçların etkinliğinin değerlendirileceği ve MİS'nda oluşabilecek değişikliklerin ED üzerine etkilerinin inceleneceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada HD hastalarında prognostik bir skala olan ve mortalite ile ilişkili olduğu daha önce gösterilen MİS'nun artması ile serum albumin düzeyinin azaldığını, hemoglobin değerinin düştüğünü, serum hs-CRP düzeyinin, Okside LDL ve VCAM-1 düzeyinin anlamlı şekilde arttığını tespit ettik. Ancak aynı ilişki brakial arter akım aracılı dilatasyon için gösterilemedi. Ayrıca inflamasyon belirteci olarak kullanılan hs-CRP ile her iki adezyon molekülü arasında pozitif korelasyonun gösterilmesi, HD hastalarında inflamasyonun sadece malnutrisyona neden olmadığını ve artmış KVH risk faktörü olmasının bir nedeni olduğunu göstermektedir. Bu bulgu inflamasyonun şiddetinin azaltılması ve/veya tedavi edilmesi ile KVH sıklığının azaltılabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle antiinflamatuvar etkili ajan kullanımının MIS ve endotel disfonksiyon parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. ÖZET

### HEMODİYALİZ HASTALARINDA, MALNUTRİSYON-İNFLAMASYON SKORU İLE ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GÖSTERGESİ OLAN BRAKİAL ARTER AKIM ARACILI DİLATASYONUN VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Malnutrisyon-İnflamasyon skorunun HD hastalarında kötü prognoz, yüksek hastane yatış oranı ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca akselere ateroskleroza bağlı KVH'lar bu hasta popülasyonundaki başlıca mortalite nedenidir. Aterosklerozun şiddetinin değerlendirilmesinde ED kullanılmaktadır. Bunun için ise brakial arter akım aracılı dilatasyonun değeri ve serum adezyon moleküllerinin ölçümü çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu çalışmamızda da HD hastalarında ED'nun şiddeti ile MİS arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık. Üç aydan uzun süreli düzenli HD'e giren, 18 yaşından büyük, aktif enfeksiyonu olmayan, USG ölçümünde "monkeberg ateroskerozu" tespit edilmeyen, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği olmayan (sistolik >180mmHg ve/veya diastolik >120mmHg) ve klinik olarak diyaliz yetersizliği olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Klinik olarak KVH (EKG'de geçirilmiş MI, spesifik anginal ağrı, geçirilmiş koroner by-pass operasyonu), periferik damar hastalığı, serebrovasküler olay öyküsü olan ve invaziv koroner arter girişimi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Endotel disfonksiyon değerlendirilmesinde brakial arter akım aracılı dilatasyonun değeri ve serum VCAM-1 ve P-selektin değerleri kullanıldı.

Tüm hastaların MİS değerlendirilmesi tek bir hemşire tarafından yapıldı. Çalışmaya toplam 70 hasta dahil edildi. Hastaların çoğu erkek idi (54 E ve 16 K). Hastaların 24'ü diabetikti ve 15'i sigara içiyordu. Ortalama diyaliz süresi  $41.2 \pm 40.8$  ay (3-240) idi ve ortalama yaş  $58.8 \pm 13.7$  yıl idi. Hastalar MİS'na göre 3 gruba ayrıldığında (grup I; MİS<5, Grup II;  $5 \leq \text{MİS} < 8$  ve grup III MİS $\geq 8$ ) grup I'e göre grup II ve III'te albumin anlamlı olarak düşük iken, hs-CRP ve VCAM-1 anlamlı olarak yüksekti. Ancak brakial arter akım aracılı dilatasyonun şiddeti açısından gruplar arasında fark yoktu. Buna rağmen MİS'nun malnutrisyon ve inflamasyon parametrelerinin yanında serum VCAM-1 düzeyi ile ilişkisi gösterildi.

Sonuç olarak MİS ile FMD arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak endotel disfonksiyonunun göstergesi olan VCAM-1 ve Okside LDL ile MİS arasında pozitif korelasyon saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Endotel disfonksiyonu, hemodiyaliz, malnutrisyon-inflamasyon skoru.

## 8. SUMMARY

### ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MALNUTRITION- INFLAMMATION SCORE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION PARAMETERS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

It has been reported that Malnutrition-Inflammation Score (MIS) is related with poor prognosis, high hospitalization and mortality rate in hemodialysis patients. Furthermore, cardiovascular disease associated with accelerated atherosclerosis is the main cause of mortality in this population. Endothelial dysfunction is used in the assessment of atherosclerosis severity. In assessment of endothelial dysfunction brachial artery flow mediated dilatation and serum adhesion molecules are widely used.

In this study, we aimed to investigate the relationship between MIS and endothelial dysfunction in hemodialysis patients. Patients treated with hemodialysis more than three months, older than 18 years old, without active infection, no uncontrolled hypertension (systolic >180 mmHg and/or diastolic >120 mmHg), no dialysis inadequacy and Monkeberg's atherosclerosis were included to the study. Patients with cardiovascular disease (myocardial infarction, angina pectoris, coronary bypass graft operation), peripheral artery disease, cerebrovascular disease and cardiac catheterization were excluded.

Brachial artery flow-mediated dilatation, serum VCAM-1 and P-selektin were used for the assessment of endothelial dysfunction. MIS was assessed by an experienced nurse. A total of seventy patients were included. Most of the patients were male (54 M and 16 F). Twenty-four patients were diabetic and fifteen were smokers. The mean dialysis duration was  $41.2 \pm 40.8$  months (3-240) and the mean age was  $58.8 \pm 13.7$  years. When the patients were divided into three groups according to MIS (group I;  $MIS < 5$ , group II;  $5 \leq MIS < 8$  and group III  $MIS \geq 8$ ), in groups II and III albumin was significantly lower and hs-CRP and VCAM-1 were significantly higher than group I. However, there was no significant difference between all three groups according to the severity of brachial artery flow-mediated dilatation.

In conclusion, no significant relation was found between MIS and FMD. However markers of endotel dysfunction, VCAM-1 and Oxide LDL were found to be positively correlated with MIS.

**Key words:** Endothelial dysfunction, hemodialysis, malnutrition-inflammation score.

## 9. KAYNAKLAR

1. Keough-Ryan T, Hutchinson T, MacGibbon B, Senecal M. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological and statistical critique. *Am J Kidney Dis.*2002;39: 1196–1205.
2. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998;32: 834–841.
3. Wanner C, Zimmermann J, Quaschnig T, Galle J. Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;52(Suppl 62): 53–55.
4. Nubé MJ. The acute phase response in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular disease ? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 3): 19–23.
5. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–58.
6. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney JF Jr, Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285: H2392–2398.
7. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Rosei EA. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* 2001; 103: 1238–1244.
8. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation.* 2002; 106: 3037–3043.
9. Endemann DH, Pu Q, De Ciuceis C, Savoia C, Viridis A, Neves MF, Touyz RM, Schiffrin EL. Persistent remodeling of resistance arteries in type 2 diabetic patients on antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2004; 43: 399–404.
10. Monnick SH, van Haelst PL, van Boven AJ, Stroes ES, Tio RA, Plokker TW, Smit AJ, Veeger NJ, Crijns HJ, van Gilst WH. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a comparison of three frequently reported tests. *J Investig Med.* 2002; 50: 19–24.
11. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, Harrison DG, Hornig B, Drexler H. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation.* 2002; 106: 3073–3078.
12. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, Pinkney JH. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1189–1197.
13. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart.* 2000; 83: 205–209.
14. Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genchallac H, Akkaya V, Ikizler TA, Sever MS. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 616–623.
15. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JDet al:. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42: 864–881.

16. Kopple JD: The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 2005;81: 1257–1266.
17. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P: The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002(suppl 11);17: 28–31.
18. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH: A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38: 1251–1263.
19. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, et al: Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2554-2558.
20. Akgul A, Bilgic A, Sezer S, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Low total plasma homocysteine level in relation to malnutrition, inflammation, and outcome in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2008;18: 338–346.
21. Elsurer R, Afsar B, Sezer S, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Malnutrition inflammation score is associated with coronary artery disease in hepatitis C virus-infected hemodialysis patients. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Aug. 1.
22. Chan JY, Che KI, Lam KM, Chow KM, Chung KY, Li PK, Szeto CC. Comprehensive malnutrition inflammation score as a marker of nutritional status in Chinese peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2007;12: 130–134.
23. Sarnak MJ, Levey AS: Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35: 117–131.
24. Foley RN, Parfrey RS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32: 112–119.
25. Foley RN, Parfrey RS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186–192.
26. Jeffs LS, Skilton F, Nitschke J, Bannister KM, Faull RJ. Effect of pravastatin on markers of endothelial activation in dialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2007; 12: 234–238.
27. Nolan CR. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 120–127.
28. Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, Ketteler M, Levin A, Massy S, Mc Carron DA, Raggi P, Shanahan CM, Yorioka N: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43: 572–579.
29. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 695–701.
30. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, Mall G, Amann K: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 218–223.
31. Schinke T, McKee MD, Kiviranta R, Karsenty G: Molecular determinants of arterial calcification. *Ann Med* 1998;30: 538–541.
32. Proudfoot D, Shanahan CM: Biology of calcification in vascular cells: Intima versus media. *Herz* 2001;26: 245-251.

33. Levey AS: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998;32: 5–13.
34. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296–1305
35. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 218–25
36. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999;56: 2214–2219
37. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int*. 2002; 61: 1486–1494
38. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S76–S110.
39. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58: 353–362.
40. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH, Teredesai P: “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 1998;54: 561–569.
41. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takhishita S: Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1887–1893.
42. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kople JD: Reverse epidemiology of blood pressure in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 2067–2068.
43. Sarnak MJ, Coronado BE, Grene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, Levey AS: Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002; 57: 327–335.
44. Longenecker JC, Coresh JD, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918–1927.
45. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, Carvalho F, Remedio F, Ribeiro F: Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037–2040.
46. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–1483.
47. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.
48. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca x PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131–2138.

49. Block GA: Prevalance and clinical consequences of elevated CaxP product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 318–324.
50. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H: Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 34–37.
51. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E: Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2511–2516.
52. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 236–244.
53. Al Aly Z, Edwards JC: Vascular biology in uremia: Insights into novel mechanisms of vascular injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 310–318.
54. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100–105.
55. Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
56. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangre D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 71B-74B.
57. Kinlay S, Ganz P. 1997. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 111–161.
58. Lerman A, Burnett JC Jr Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86: III 12–19.
59. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631–638.
60. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, et al. Impairment of endothelium- dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein( a) level. *J Clin Invest* 1994; 93: 50–55.
61. Gokce N, Vits JA. Clinical manifestation of endothelial dysfunction In Loscalzo J, Schafer AI(eds). *Thrombosis and hemorrhage*. Philadelphia, PA: *Lippincott Williams & Wilkins*. 2002; p685–706.
62. Libby P, Ritker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–43.
63. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168.
64. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 7–17.
65. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235–1241.
66. Joannides R, Haefeli WE, Linder I, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries vivo *Circulation* 1995; 91: 1314–1319.



67. Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Conetta JA, Shesely EG, Koller A, Kaley G. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 79: 984–991.
68. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller O, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
69. Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–265.
70. Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J*. 2002; 23: 1569–1574.
71. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 35–43.
72. Cook-Mills JM. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: Role of reactive oxygen species. *Molecular Immun.* 2002; 39: 499–508.
73. Parissis JT, Venetsanou KF, Mentzifok DG, Kalantzi MV et al. Plasma levels of soluble cellular adhesion molecules in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1. *Eur J Int Med.* 2001; 12: 350–356.
74. Matheny HE, Deem TL, Cook-Miles JM. Lymphocyte migration through monolayers of endothelial cell lines involves VCAM-1 signaling via endothelial cell NADPH oxidase. *J Immunol.* 2000; 164: 6550–6559.
75. Sommer D, Fakata KL, Swanson SA, Stemmer PM. Modulation of phosphatase activity of calcineurin by oxidants and antioxidants invitro. *Eur J Biochem* 2000; 267: 2312–2322.
76. Libby P. Atherom: More than mush. *Lancet* 1996; 348: 4–7.
77. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325–333.
78. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart* 1998; 79: 429–431.
79. Frenette PS, Wagner DD, Adhesion molecules-part 2. *N Engl J Med* 1996; 335: 43–45.
80. Murohara T, Deryani JA, Albelda SM, Lefer AM. Blockade of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury in cats *J Immunol* 1996; 156: 3550–3557.
81. Menso J. Nube. The acute phase response in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular disease? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 19–23.
82. Gök H. Aterosklerotik hastalıklar. *Klinik Kardiyoloji* 2. baskı 2002; 201–214.
83. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1998; 101: 2711–2719.
84. Nanayakkara PW, van Guldener C, ter Wee PM, Scheffer PG, van Ittersum FJ, Twisk JW, Teerlink T, van Dorp W, Stehouwer CD. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney

disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med.* 2007;167(12): 1262–1270.

85. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55: 1899–1911.

86. Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR. Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 573.

87. Sezer MT, Akin H, Demir M, Erturk J, Aydin ZD, Savik E, Tunc N. The effect of serum albumin level on iron-induced oxidative stress in chronic renal failure patients. *J Nephrol.* 2007; 20: 196–203.

88. Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, Albertazzi A. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron* 1998; 79: 399–407.

89. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P et al. Circulating levels of ICAM–1, VCAM–1 and MCP–1 are increased in hemodialysis patients: Association with inflammation, dyslipidemia and vascular events. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 435–441.

90. Faull RJ. Adhesion molecules in health and disease. *Aust NZ J Med* 1995; 25: 720–730

91. Stenvinkel P, Barany P: Anaemia, rHuEPO resistance and cardiovascular disease in end-stage renal failure: Links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 32–37.

92. Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH: Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 564–572.

93. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Lee GH, Nissenson AR, Kopple JD. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 761–73.

94. Suliman ME, Qureshi AR, Heimbürger O, et al: Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1603–1610.