

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA İZOFLAVONLARIN
ATEROSKLEROZ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatih ŞAHPAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN**

ELAZIĞ

2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tez standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Emir DÖNDER

Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN

Doç. DR. Yusuf ÖZKAN

Doç. Dr. Emin Tamer ELKIRAN

Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA

Bu tez; Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 1515 no'lu proje ile desteklenmiştir.

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime büyük katkıları olan başta sayın hocam Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN'a olmak üzere tüm değerli İç Hastalıkları hocalarıma, asistan arkadaşlarıma Őükranlarımı sunarım. Son olarak uzmanlık eğitimimin başından bitimine kadar beni her konuda destekleyen aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Kardiovasküler hastalıklar, böbrek yetmezlikli hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda çeşitli faktörlerin etkisi ile ateroskleroza belirgin yatkınlık söz konusudur. Bu çalışmada amacımız antioksidan özelliği olan izoflavonun sürekli ayaktan periton diyalizi uygulayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroz ve inflamasyon üzerine olan etkilerini incelemektir.

Çalışmaya 58 periton diyalizi uygulayan hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba plesebo, ikinci gruptaki diyaliz hastalarına günde iki kez oral yolla 40 mg soya izoflavonları (Isoflavin® tablet, Mikro-Gen) 12 hafta süresince verildi. Hastalardan iki tanesi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle çalışmadan ayrıldığı için 56 hasta ile çalışma tamamlandı Tüm hastaların izoflavon tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, hs-CRP, homosistein, carotis intima media kalınlığı, arteryel stifnes değerleri ölçülerek istatistiksel analizleri yapıldı.

On iki hafta süresince verilen izoflavon tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre inflamasyon belirteçlerinden biri olan hs-CRP ve carotis intima media kalınlığı, arteryel stifnes değerleri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.05$) azalmalar saptandı.

Sonuç olarak; antilipojenik, antihipertansif ve vasküler sağlığı geliştirici özellikleri bulunan soya izoflavonlarının kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kullanımı ile inflamatuvar, aterojetik süreç üzerine faydalı etkiler sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: inflamasyon, periton diyalizi, izoflavon, intima media kalınlığı, arteryel stifnes

ABSTRACT

Cardiovascular disease is an important cause of morbidity and mortality in patients with renal failure. Patients with chronic renal failure are significantly susceptible to atherosclerosis. Our aim is to investigate the effect of isoflavone upon atherosclerosis and inflammation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.

58 patients undergoing peritoneal dialysis was enrolled in the study. The Patients have been separated into two groups. The first group with a placebo, the second group with 40 mg soy isoflavones (Isoflavin®, Mikro-Gen) 2 times per day was given to patients during 12 weeks. Two of them because of gastrointestinal side effects leaved the study and the study was completed with 56 patients. Before and after the treatment of isoflavone total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, hs-CRP, homocysteine, intima-media thickness, arterial stiffness values were measured and statistical analyses was made.

It is determined that the levels of intima-media thickness, arterial stiffness and one of the inflammation marker hs-CRP was statistically lower (in order; $p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.05$) after the treatment with isoflavones than the beginning of treatment.

Finally; it can be supplied useful effects on inflammatory and atherosclerotic process by using of isoflavones which has antilipogenic, antihypertensive and improving vascular health properties in end stage renal disease.

Key words: inflammation, peritoneal dialysis, isoflavone, intima-media thickness, arterial stiffness

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	İV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLO LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	İX
1.GİRİŞ	1
1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği	1
1.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi	1
1.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi	1
1.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi	2
1.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği	4
1.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi	5
1.2. Periton Diyalizi ve Dislipidemi	9
1.3.Ateroskleroz	10
1.3.1. Ateroskleroz Etiyolojisi	11
1.3.2. Ateroskleroz Patogenezi	12
1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Ateroskleroz	16
1.5. Fitoöstrojenler ve İzoflavonlar	18
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
2.1. Hastalar ve Çalışma Yöntemi	23
2.2. Laboratuvar Analizi	24
2.3.Karotis İntima-media Kalınlığı ölçümü	24
2.4. İstatistik Yöntemi	24
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA	29
5. KAYNAKLAR	36
6. ÖZGEÇMİŞ	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Türkiye’de 2006 yılında yeni hemodiyaliz hastalarında etiyoloji	2
Tablo2	Türkiye’de 2006 yılında yeni hemodiyaliz hastalarında etiyoloji	2
Tablo 3	Hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal Parametreleri	28

KISALTMALAR LİSTESİ

- APD:** Aletli periton diyalizi
BUN: Kan üre nitrojeni
CRP: C reaktif protein
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
HD: Hemodiyaliz
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
hCRP: yüksek sensitif CRP
IL-6: İnterlökin 6
IL-1: İnterlökin 1
İMK: İntima media kalınlığı
KB: Kan basıncı
KBH: Kronik böbrek hastalığı
KBY: Kronik böbrek yetmezliği
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
PD: Periton diyalizi
SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBY: son dönem böbrek yetmezliği
SR : Scavenger Reseptör
TG: Trigliserid
TK: Total kolesterol
TNF- α : Tümör nekroz faktör α

1- GİRİŞ

1.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı (KBH) çeşitli nedenlere bağlı olarak nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında progresif azalma ve düzelmesi mümkün olmayan nefron kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Nefron sayı ve fonksiyonlarındaki azalma, geriye kalan nefronların fonksiyonlarında artma ve hipertrofiye neden olmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), aylar veya yıllar içinde azalarak toksinlerin vücuttan atılamamasına ve üremik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. GFH'nın azalmasının göstergesi olarak serum üre ve kreatinin konsantrasyonları yükselse bile, GFH normalin %30'una kadar düşmedikçe hastalar asemptomatik kalabilirler. Klinik açıdan KBH, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) 'ne kadar değişen bir spektrum göstermektedir (1).

İleri evreye ulaşmış böbrek yetmezliğinde GFH 25-30 ml/dk altına düşmüştür. Böbreğin eksresyon, biyosentez ve regülasyon fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Son dönemde görülen bu semptom ve bulgular "üremik sendrom" olarak bilinir (2).

1.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinin Epidemiyolojisi

Üremi uzun ve asemptomatik bir süreç olduğundan üremik hasta sayısı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak KBY oturduğunda ve renal replasman tedavisi endike olduğunda kesin sayılar verilebilmektedir. 2006 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 578 iken insidansı milyon nüfus başına 189 olarak bulunmuştur. (3)

1.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

Kronik Böbrek Yetmezliği birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında glomerülonefrit, diyabet, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, obstruktif üropati, interstisyel nefrit nadiren de kalıtsal böbrek hastalıkları vardır (2). Türkiye'de yeni hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastaların etiyolojileri Tablo 1 ve Tablo 2 de özetlenmiştir (3).

Tablo 1. Türkiye’de 2006 yılında yeni hemodiyaliz hastalarında etioloji

Etiyoloji	%
Diabetes mellitus	28.9
Hipertansiyon	23.3
Kronik glomerülonefrit	6.6
Ürolojik hastalıklar	6.1
Polikistik böbrek hastalıkları	5.3
Piyelonefrit	3.9
Amiloidoz	2.2
Renal vasküler hastalık	0.9
Diğer nedenler	4.7
Etiyolojisi bilinmeyen	15.2
Bilgi yok	2.9

Tablo 2. Türkiye’de 2006 yılında yeni periton diyalizi hastalarında etioloji

Etiyoloji	%
Diabetes mellitus	21.1
Hipertansiyon	21.8
Kronik glomerülonefrit	13.1
Pyelonefrit	5.6
Ürolojik hastalıklar	5.5
Polikistik böbrek hastalıkları	4.0
Renal vasküler hastalık	1.1
Diğer nedenler	7.2
Etiyolojisi bilinmeyen	17.0
Bilgi yok	0.6

1.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi

Birçok ikincil sebep KBY hastalarında renal fonksiyonların ilerleyici olarak azalmasına yol açar. Bu durum birçok hastada uyaran faktör ortadan kalkmasına rağmen devam eden böbrek hasarını açıklar. Sistemik ve glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisyel nefrit durumları KBY ilerlemesine katkı yapan faktörlerdir. KBY progresyonu altta yatan nefropatiden bağımsız olarak glomerüllerdeki progresif skleroz ile ilişkilidir. İntraglomerüler ve ekstraglomerüler hücreler glomerülosklerozun başlatılması ve progresyonunda birlikte rol alırlar (4).

Glomerüloskleroz, endotelial, mezengial veya epitelyal hücrelerden herhangi birisinin hasarlanması ile başlayabilir. Son dönemde histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstraselüler matriks artışı, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi görülmesi primer hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (5). Birçok hayvan modelinde progresif renal hasarda artmış intraglomerüler basınç gösterilmiştir ve indirekt çalışmalar insanlarda da benzer cevapların olduğunu gösterir. Renal hemodinamiklerdeki değişikliklere uzun dönemde en az 3 cevap oluşur:

- 1-Total GFH'nı sağlamak için nefron kaybına kompensatuar mekanizma oluşması
- 2-Primer renal vazodilatasyon
- 3-Glomerüler hastalıklarda kapiller duvarın küçük solütlere ve suya geçirgenliğine adaptasyon(6).

Renal kitlede azalma, geriye kalan nefronların fonksiyonlarında artma ve hipertrofiye sebep olur. Bu kompensatris hipertrofi, vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Bu durum başlangıçta adaptif olarak gelişen hiperfiltrasyon ile ilgilidir. Sonuçta, kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif olayları başlatır (7). Intraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofinin yanı sıra renal hasarlanmaya katkıda bulunan diğer nedenler aşağıdadır (8).

- 1 İnterstisyel CaPO₄ birikimi ile birlikte fosfat retansiyonu
- 2 Artmış prostaglandin sentezi
- 3 Hiperlipidemi
- 4 Metabolik asidoz
- 5 Proteinüri
- 6 Tubulointerstisyel hastalıklar
- 7 Biriken üremik toksinler

GFH, 35-50 ml/dk' nin altına indiğinde gece idrara çıkma ve anemiye sekonder gelişen halsizlik gibi ilk bulgular ortaya çıkar. GFH; 20-25 ml/dk olunca üremik bulgular oluşur. GFH, 5-10 ml/dk olduğunda da son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir. Bu dönemde hastalar renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (5).

1.1.4 Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Bulgular

1- Sıvı-Elektrolit Bozuklukları:

Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi.

2- Sinir Sistemi:

Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar.

3- Gastrointestinal Sistem:

Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit.

4- Hematoloji-İmmünoloji:

Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma.

5- Kardiyovasküler Sistem:

Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı.

6- Pulmoner Sistem:

Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem.

7- Cilt:

Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz.

8- Metabolik-Endokrin Sistem:

Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi.

9- Kemik:

Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (β 2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit.

10- Diğer:

Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

1.1.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

Kronik böbrek hastalığı; altta yatan orijinal böbrek hastalığı ve sekonder faktörlere (sistemik hipertansiyon, intraglomerüler hipertansiyon, kalsiyum-fosfatın intrarenal depozisyonu, hiperlipidemi vs.) bağlı ilerleyici bir süreçtir. Primer hastalık kadar sekonder nedenlerin inhibisyonuna yönelik girişimler de kronik böbrek hastalığı progresyonunun önlenmesine katkıda bulunur. Böbrek yetmezliğinin tedavisindeki amaç atık maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır. Renal replasman tedavileri üremik durumun ciddi komplikasyonlarını önlemek için yeterince erken başlanılmalıdır. Diyalize mümkün olduğu kadar erken başlamanın hasta morbidite ve mortalitesini azalttığı, bunun sanıldığı gibi hasta maliyetlerini yükseltmediği tam tersine hospitalizasyonu azaltarak maliyetleri düşürdüğü bildirilmiştir (9,10).

Diyalizi başlatmak için kesin endikasyonlar şunlardır (9,11).

- 1- Üremik serözit (Perikardit veya plörit),
- 2- İleri dönem veya progresyon gösteren üremik ensefalopati (konvulsiyonlar, disorientasyon, konfüzyon, asterixis veya myoklonus)
- 3- Basit tedbirlerle tedavi edilemeyen akciğer ödemi ve sıvı yüklenmesi,
- 4- Tedaviye iyi cevap vermeyen hipertansiyon,
- 5- Üremiye bağlı kanama diyatezinden dolayı klinik kanama bulgularının olması,
- 6- İnatçı iştahsızlık, bulantı ve kusma,
- 7- Akut psikoz,

8- Malnutrisyon (serum albumini <4g/dL, düşük serum transferrin ve prealbumin seviyeleri, ödemsiz, mutad vücut ağırlığında %5 veya daha fazla azalma olması)

9- Katyon exchange resin ile kontrol edilemeyen ve tekrarlayan hiperkalemi,

10- Alkali tedavi ile tedavi edilemeyen ciddi metabolik asidoz (pH<7,2) olmasıdır.

Renal Replasman Tedavisi 3 şekilde olabilir. Bunlar;

- Hemodiyaliz
- Periton diyalizi
- Renal transplantasyondur.

Diyaliz:

Kompozisyonu farklı iki solüsyon içindeki solütlerin ve sıvının membran aracılığı ile konsantrasyon gradiyentini ortadan kaldırmak üzere geçişine diyaliz denir.

Diyaliz tedavisinin amacı uygun sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibe dayanılarak sağlanmasıdır. Difüzyon, membranın iki yanındaki difüzyon farkı nedeniyle solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketi iken ultrafiltrasyon uygulanan basınç ile membranın bir yanından diğer tarafa sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik ettiğinden ultrafiltrasyonun solüt değişimine de katkısı vardır (9).

Hemodiyaliz:

Yarı geçirgen bir zardan geçen iki yönlü gerçekleşen difüzyondan oluşmaktadır. Hemodiyalizin amacı hastadan alınan kanın diyalizöre aktarılarak üremik toksinler ve sıvıdan temizlenip tekrar hastaya verilmesidir (12).

Diyaliz için gerekli ana komponentler ekstrakorporoel kan dolaşımı, diyalizör, diyaliz makinesi ve su arıtma sistemidir. Hemodiyaliz diyaliz ünitelerinde eğitimli sağlık ekibince uygulanır. Hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına ve diyetle aldığı protein miktarına bağlı olarak haftada 2-3 kez 4-6 saat süreyle uygulanır.

Hemodiyaliz tedavisinin avantajları şunlardır:

- Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2-3 gün 4-6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması
- Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması
- Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az sorun olması
- Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması
- Karına ait komplikasyonların görülmemesi

Periton Diyalizi:

Periton Diyalizi normal böbreğin bazı işlevlerinin taklit edildiği bir tedavi yöntemidir. Bu sistemde periton boşluğu, periton zarı ve diyalizatlar kullanılır. Periton, karın boşluğunda bulunan organların etrafındaki zardır. Periton zarının insanlardaki yüzey alanı 2m² dir. Periton diyalizi karın boşluğuna ince, yumuşak silikondan yapılmış kalıcı bir kateter yerleştirilerek uygulanır. Periton diyalizi; akut (geçici) ve kronik (kalıcı) olarak uygulanabilir. Akut olanda 72 saat süreyle diyaliz uygulanıp kateter çıkarılır. Kronik periton diyalizi yaşam boyunca devam eder. Peritoneal diyaliz; sürekli ambulator peritoneal diyaliz (SAPD), sürekli (döngüsel) peritoneal diyaliz (CCPD) veya nokturnal intermittant (geceleri kesintili) peritoneal diyaliz (NAPD) biçiminde olabilir.

SAPD:

Bu sistemde periton boşluğunda sürekli olarak diyalizat sıvısı bulunmaktadır. Peritondaki sıvı hasta tarafından günde 3 veya 4 kez boşaltılır ve peşinden yeni bir diyalizat periton boşluğuna verilir. Bir sonraki değişime kadar diyalizat periton boşluğunda kalır. Diyalizat akım hızının düşük olmasına karşın sistem basit, kullanışlı ve etkilidir. Diyalizat ve plazma arasında, transperitoneal olarak solütlerin konsantrasyon farkı doğrultusunda geçişleri zamana ve solütün molekül büyüklüğüne bağlıdır. SAPD’de diyalizatın uzun süre periton boşluğunda beklemesi bu transperitoneal dengelenme için yeterli zamanı sağlamaktadır. Vücut sıvı volümünün kontrolü, diyalizat glukoz konsantrasyonu ayarlanarak ultrafiltrasyonun sağlanması ile olur. Diyabetik hastalarda verilen glukoz miktarına uygun dozda insülin, diyalizat aracılığı ile intraperitoneal olarak verilebilir.

Standart SAPD tekniğinde, erişkinler için şeffaf ve yumuşak plastik torbalarda ki 2000, 2500 ve 3000 ml hacmindeki diyalizatlar kullanılmaktadır. Çocuklarda 500-1500 ml'lik hacimler kullanılabilir. Hasta ara set aracılığı ile kateterle bağlantıyı sağladıktan sonra diyalizatı periton boşluğuna akıtmakta ve diyalizat boşaldıktan sonra bağlantı üzerindeki seti bir klemp aracılığı ile kapatarak, bir sonraki değişim işlemine kadar torbayı yanında taşımaktadır. Yeni değişim olacağına, klemp açılmakta, diyalizat aynı torbaya boşaltılmakta ve sistem kateterden (ara setten) ayrıldıktan hemen sonra yeni bir diyalizat sistemi bağlanarak işlemler tekrarlanmaktadır (13).

SAPD tedavisinin avantajları şunlardır: (14).

- Periton solüt transferinin dengeli-devamlı olması
- Haftada üç kez yapılan standart hemodiyalize kıyasla orta-büyük moleküllü üremik toksinlerin haftalık klirenslerinin daha yüksek olması
- Hastaların önemli bir çoğunluğunda eritrosit kütlelerinde artış sağlayarak hemoglobin konsantrasyonunu arttırması
- Daha az diyet ve sıvı kısıtlaması, buna karşılık hipertansiyonun daha etkili kontrolü
- Hastanın daha bağımsız olması
- Hepatit C bulaşımının daha az olması

APD (ALETLİ PERİTON DİYALİZİ) :

Diyalizatın hastanın karın boşluğuna verilmesi ve periton boşluğundan alınması için mekanik bir cihazın kullanıldığı periton diyalizi uygulamasıdır. Bu tedavi biçiminde hasta yatmadan önce set ve solüsyon torbalarını periton diyaliz makinesine yerleştirir ve makinesini önerildiği şekilde programlar. Kişi uyurken gece boyunca (8-10 saat) makine karın boşluğuna diyaliz sıvısını verir, bekletir ve boşaltır. Kişinin durumuna göre tedavide değişiklikler yapılabilir (15).

Renal Transplantasyon:

SDBY'nin seçkin, ancak komplikasyonları fazla olan bir tedavi yöntemidir. Transplantasyon yapılan hastaların yaşam süresi diyaliz tedavisinde kalanlara göre daha uzundur. Transplantasyon sadece irreversible böbrek yetersizliğinde

yapılmalıdır. Kadavra böbreği beklemek zorunda olan hastalar için 3-4 yıllık bir diyaliz süreci gerekmektedir. Donörler kadavra ya da gönüllü canlılar olabilir. Canlı gönüllü donörler fizik muayenede normal olmalı ve aynı major AB0 kan grubu ile uygun HLA doku tiplerine sahip olmalıdırlar. Gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan transplantasyonlarda diyalizde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarının bir kısmı değil tamamı yerine getirilebilir. Hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden hem de hastalar için diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve patolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi daha iyidir. Canlı vericiden yapılan transplantasyonla 5 yıllık hasta yaşamı % 90-95 civarındadır (16) .

1.2 Periton Diyalizi ve Dislipidemi

Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmaların aksine SAPD'li hastalarla yapılan çok az çalışma bulunmaktadır. Hiperlipidemi SAPD' li hastalarda hemodiyaliz uygulanan hastalara oranla daha fazla görülmektedir. Hipertrigliseridemiye ilaveten plazma kolesterol ve LDL seviyeleri de artar. Bu hastaların Apo seviyelerine bakıldığında Apo-B, Apo-CIII seviyelerinin hemodiyalizli hastalara oranla daha fazla arttığı tespit edilmiştir. Trigliseridden zengin Apo-B içeren lipoproteinlerdeki artışa paralel olarak kolesterolden zengin Apo-B içeren lipoprotein seviyelerinde de benzer bir artış vardır, bu da plazma IDL ve LDL seviyelerinde yükselmeye kendini gösterir. Apo-A içeren HDL lipoproteinlerinin ilerlemiş böbrek yetmezliğinde azalması tipik olup; hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi hastalarında benzer şekildedir (17,18). Periton diyalizi hastalarında hem kolesterolden hem de trigliseridden zengin Apo-B içeren lipoprotein seviyelerinin hemodiyaliz hastalarına oranla daha fazla arttığı bulunmuştur. Bu lipoproteinlerin aterojenik potansiyelinin oldukça iyi bilindiği göz önüne alınırsa hemodiyaliz hastalarında zaten kötü olan lipid profilinin periton diyalizi hastalarında daha da kötü olduğu sonucuna varılabilir (17). Periton diyalizi yapan hastalarda lipid seviyelerine doğrudan etki edecek birçok etken vardır. Diyaliz sıvısından glukozun doğrudan emilmesi lipoprotein sentezini indükler. Bunun sonucunda plazma lipid seviyeleri artar (19). Glikoz yerine icodekstrin içeren diyaliz solüsyonları kullanılırsa plazma kolesterolünde belirgin azalmalar sağlanabilir (20). Glikoz emilimi ile lipit seviyeleri arasındaki bu direkt ilişkiyi

doğrulamak her zaman mümkün olmayabilir çünkü her hastada glikoz emilimi standart değildir ve bu da korelasyon analizi yapılmasını imkansız kılmaktadır. Peritoneal protein klirensi, albümine ilaveten apolipoproteinlerin ve HDL'nin ayrıca lipoprotein sentezini düzenleyen diğer maddelerin kaybına yol açar. Bu durum da nefrotik sendromda görülen mekanizmaların tetiklenmesine ve dolayısıyla da kolesterolden zengin lipoprotein seviyelerinde artışa neden olur (17,18).

1.3 Ateroskleroz

Tanım

Ateroskleroz, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıkları gibi önemli vasküler hastalıklara neden olan kompleks inflamatuvar bir süreçtir.

Ateroskleroz; elastik ve mürsküler arterlerin duvarlarının kalınlaşması, kalınlaşan arter duvarlarına lipit birikimleri ile arter lümenlerinin daralmasına ve arterlerin kanlandırdığı alanlara giden kan miktarının azalması sonucunda iskemiye neden olan bir olaydır.

Aterosklerotik lezyonlar, makrofaj köpük hücre oluşumu ve ölümü, ekstraselüler lipit birikimi, yapısal hücre içi matriks ve düz kas hücrelerinin yer değiştirmesi ve azalması, mineral birikintilerin oluşması, kronik inflamasyon, neovaskularizasyon, lezyon yüzeyinde yırtılmalar, hematom ve trombus oluşumu ve bunların fibromürsküler dokuya dönüşümünün dahil olduğu çok sayıda patogenetik süreçlerden oluşmaktadır (21). Aterosklerotik lezyonlar koroner, karotid, baziller ve vertebral arterler gibi mürsküler arterler ile aorta, iliyak ve femoral arterler gibi elastik arterlerde fokal olarak bulunurlar. Aterosklerotik süreç endotel hücre disfonksiyonu ile başlar. Kandan monositlerin subendotel tabakaya migrasyonu ve burada makrofajlara dönüşmesi sonucunda bu hücrelerin üzerindeki Scavenger Reseptör (SR)ler ile okside LDL'ler alınarak köpük hücrelere dönüşürler. Lipitten zengin nekrotik oluşum ve düz kas hücrelerinin birikimi ile ileri lezyon oluştururlar. Lümen yüzeyinde ülserasyon ve kalsifikasyon ile lezyonlar gittikçe kompleks bir yapı kazanırlar. Komplike lezyonlar erozyon veya yırtılma sonucu ve burada tromboz oluşumu ile kan akımını bloke ederek klinik olarak çok önemli olan miyokard infarktüsü ve inme gibi akut klinik komplikasyonlar ile sonuçlanabilir. Ateroskleroz ve komplikasyonları tüm dünyada ölümlerin yaklaşık % 50'sini

oluşturur (21, 22). İnsanlar ve hayvanlardaki çeşitli patofizyolojik incelemeler, aterosklerozun hasara-cevap hipoteziyle açıklanmasını sağlamıştır. Bu hipoteze göre, endotel hasarı ya da endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişimi için ilk basamaktır (23). Ateroskleroza yol açan endotel disfonksiyonunun olası nedenleri; artmış ve modifiye olmuş LDL, serbest oksijen radikalleri, hipertansiyon, diyabet, genetik farklılıklar, artmış plazma homosistein konsantrasyonları, herpes virüs ya da Chlamydia pneumoniae gibi enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalardır. Endotel disfonksiyonunun nedenine göre ateroskleroz, arterlere özgü oldukça karakteristik bir cevaptır (23). Günümüzde belirtisiz aterosklerozun başlama ve gelişiminin inhibe edilmesi veya erken dönemdeki aterosklerotik lezyonların ilerlemesinin engellenmesi giderek daha büyük önem kazanmaktadır. Aterosklerozun erken döneminin daha iyi anlaşılması, aterosklerotik sürecin gelişimine karşı bugüne kadar uygulanan mevcut yaklaşımlara göre daha etkili önlemlerin bulunmasını sağlayabilecektir.

1.3.1 Aterosklerozun Etyolojisi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile aterosklerozun görülme sıklığı ve klinik seyrini etkileyen çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Bu faktörleri iki grupta toplayabiliriz. Birinci grubu oluşturan yaş, cinsiyet, genetik faktörler (ailesel yatkınlık) değiştirilemeyen veya önlenemeyen risk faktörleridir (25). Aterosklerotik lezyonlara çok erken dönemlerde rastlansa da ateroskleroz ve komplikasyonları ile yaş ilerledikçe daha sıklıkla karşılaşılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların insidansı erkek ve kadınlar arasında önemli derecede farklıdır. Altmış yaşın altındaki erkeklerde kardiyovasküler hastalıklardaki insidans kadınlara oranla iki kat daha fazladır. Bu insidans premenopozal kadınlarda azalmakta, postmenopozal kadınlarda artmaktadır (26). Miyokard infarktüsü riski 70 yaşından sonra her iki cins arasında eşitlenir. Bazı durumlarda hipertansiyon, diyabet gibi farklı risk faktörlerinin ailesel yatkınlığı söz konusu olabilir. Lipit metabolizmasının herhangi bir basamağında bulunan bir bozukluk da ateroskleroza ailesel bir yatkınlık oluşturabilir (27). İkinci grubu oluşturan değiştirilebilen veya önlenebilen risk faktörleri; hiperlipidemi, sigara, şişmanlık, stres, fiziksel aktivite eksikliğidir. Hiperlipidemi en çok üzerinde durulan faktörler arasındadır. Epidemiyolojik çalışmalar ile beslenme ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki daha iyi

belirlenmiştir (28). Özellikle omega-3 ve omega-6 gibi doymamış yağ asitleri ateroskleroz riskini azaltan lipitlerdir. Bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiş olan homosisteinin artan plazma konsantrasyonu ile vasküler hastalıklar arasındaki ilişkisi klinik olarak incelenmiştir. Hiperhomosisteineminin endotel hücrelerine toksik etkisi olduğu, düz kas hücre çoğalmasını arttırdığı, kollajen sentezini arttırdığı ve lipit peroksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (29).

1.3.2 Aterosklerozun Patogenezi

Çeşitli klinik ve laboratuvar çalışmaları aterosklerozun patogenezinde Ross'un "hasara cevap" hipotezinin üzerinde durmaktadır (30, 24). Bu hipoteze göre, endotel hasarı ya da endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişimi için ilk basamaktır. Çünkü endotel hücreleri ile makrofajlar, damar düz kas hücrelerini etkileyen büyüme faktörlerinin kaynağıdır. Bu hipoteze göre ateroskleroz gelişiminin başlaması için iki ayrı yol söz konusudur. İlk yol, artan kolesterol düzeylerinin endotel hücrelerinden büyüme faktörleri salgılanmasını stimüle etmesidir. Bu yol deneysel hiperkolesterolemi çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Bu olayla eş zamanlı olarak, monositler endotelyuma yapışarak büyüme faktörlerini salgırlar. Bunlar daha sonra subendotelyal bölgeye göç ederler. Burada makrofajlara dönüşerek, reseptör aracılı endositoz ile lipitleri bünyelerine alarak köpük hücrelerini oluştururlar. Damar duvarında görülen yağ izleri bu şekilde oluşur. Makrofajların sürekli büyüme faktörleri salmaya devam etmeleri, damar düz kas hücrelerinin medyadan intima tabakasına göç etmelerine ve orada prolifer olmalarına yol açar. Bunu takiben, intimadaki bu düz kas lipitleri bünyelerine alarak miyojenik köpük hücrelerine dönüşürler. Ardı ardına monosit istilası ve endotele yapışması ile düz kas hücre birikimi, lezyonun giderek bir fibröz plak haline gelmesine yol açar. Bu plak, bir bağ dokusu matriksinin çevrelediği değişen miktarlarda intra ve ekstraselüler lipit içeren intimal düz kas hücrelerinden oluşur. Makrofajlardan salınan maddeler endotel hücreleri üzerindeki hasarı daha da arttırabilir ve hatta endotel hücrelerinde kayıplara neden olabilir. Bunun sonucunda da, trombosit adezyonu ve agregasyonu oluşabilir. Büyüme faktörlerinin diğer bir kaynağını oluşturan trombositler ve trombozun fibröz maddeleri plak içine katıldığı zaman kompleks aterosklerotik lezyonlar ortaya çıkabilir. Hasara-cevap teorisinin alternatif ikinci yolağına göre, endotelyum kimyasal, immünolojik, viral veya diğer

zararlı etmenlerle hasar görmesine rağmen bütünlüğünü korur. Endotel hücrelerinde ortaya çıkan bu hasar, bu hücrelerin turnoverini arttırarak endotel kaynaklı büyüme faktörlerini üretmelerine yol açar. İşte bu büyüme faktörleri düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göç etmelerini uyarır. Bu yolakta başlangıçta bir monosit adezyonu olmaksızın trombositler subendotelyal yapılara yapışmadan doğrudan fibröz plak gelişebilir. Bu yolak diyabet, hipertansiyon, sigara içme alışkanlığı veya ateroskleroz insidansını arttıran diğer olgular için önem taşır. Sonuçta endotel hasarı ve endotelyumun işlevinin bozulması bu hipoteze göre aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde anahtar rol oynamaktadır. Aterosklerotik lezyonların bulunduğu yerlerde arter duvarının bileşimi diğer bölgelerden farklılık gösterir. Bu durum lezyonların yapısını açıklamaya yardımcı olmaktadır (31). İnsanda yaşamın ilk yıllarında arterlerin intiması yalnızca endotel hücrelerinden oluşur, bu hücreler internal elastik lamina üzerinde yer almaktadır. İlerleyen yıllarda bazı arterlerde, özellikle damarların dallanma bölgelerinde damar çeperi etrafında ve damar uzunluğu boyunca akımın mekanik gücündeki lokal farklılıklar ve değişkenliklere cevap olarak, intima kalınlığında değişiklikler oluşur. Kalınlıktaki artmalar doğal olarak mevcut olan intimal düz kas hücrelerinin bir alt grubunun aktivasyonu suretiyle oluşmaktadır. Buralarda subendotelyal düz kas hücreleri belirir ve normal mediadaki sirküler yerleşiminin aksine çoğu longitudinal uzanır. Aralarında elastin ve kollajen fibriller bulunur. Damarın bu bölgesi diğer bölümlerine nazaran daha kalınlaşmış olduğundan adaptif intimal kalınlaşma olarak adlandırılır (32).

Bifurkasyonlar boyunca adaptif intimal kalınlaşma, akımı bölen güce karşı intimanın kalınlığında eksantrik (yarım ay şeklinde, fokal) bir artma oluşturur. Yarım ayın en kalın parçası, doğumdan itibaren medianın iki katına kadar kalınlaşabilir. Adaptif kalınlaşmalar lümeni tıkaçıcı özellik taşımaz. Sadece lokal mekanik güce karşı adaptasyonu temsil eder. Akımın mekanik gücündeki farklılıklar adaptif intimal kalınlaşmaya neden olmanın yanı sıra, bu bölgelere plazma lipoprotein, albumin ve fibrinojen akımını arttırır.

Aterosklerozun aşamaları özetlenirse:

Endotel hasarı monositlerin bağlanmasını kolaylaştırır. Bu süreç hiperkolesterolemide belirgin şekilde artar. Akımın bozulduğu bölgelerde türbülans (örneğin aorta gibi ana bir damarda) belirgin bir lezyon eğiliminden sorumlu

olabilir. Kronik enfeksiyonlar endotel hasarını başlatabilir ve devam ettirebilir. Hasar başlangıçta morfolojik olarak belirlenemez. Ancak prostasiklin ve nitrik oksit biyosentezindeki değişiklikler ile beraber, endotel hücre disfonksiyonu bu hasarın bir sonucudur. Endotel hücreleri LDL'yi bağlarlar. Hasar nedeniyle aktive olan endotel hücreleri ve bunlara bağlı monosit/makrofajlar serbest radikalleri oluştururlar. Bu serbest radikaller LDL'yi oksitleyerek lipit peroksidasyonuna neden olurlar ve LDL modifiye olur. Bu durum normal reseptör aracılı LDL klirensi için gerekli olan reseptörün tahrip olmasına yol açar. Modifiye LDL “çöpçü reseptörler” aracılığıyla makrofajlar tarafından alınır. LDL'yi üzerine almış bu makrofajlar (bunlara artık köpük hücreleri denmektedir) subendotelyal tabakaya göç ederler. Köpük hücrelerinin subendotelyal bölgede toplanması ve T lenfositleri, aterosklerozun belirtisi olan yağ izlerini oluşturur. Trombositler, makrofajlar ve endotel hücreleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salarlar. Bu durum düz kas proliferasyonu ve bağ dokusu komponentlerinin birikimine yol açar. Bu aşırı inflamatuvar fibroproliferatif cevap, iç kısmı lipit ve nekrotik döküntülerden oluşan ve dışta bunu saran konnektif dokunun yoğun fibröz bir başlık oluşumuna yol açar. Plak tromboz için substrat gibidir. Eğer bir plak çok sayıda makrofaj içeriyorsa bu plağı stabilize eder (33).

Ateroskleroza neden olan endotel disfonksiyonun nedenleri arasında okside LDL'ler, sigara içimine bağlı olarak oluşan serbest radikaller, hipertansiyon, diabet, hiperkolesterolemi, artan plazma homosistein konsantrasyonu, mikroorganizmalar ve bunların kombinasyonları ve diğer faktörler yer almaktadır. Bu faktörlerin yanında hemodinamik faktörlerin (yırtık stres, türbülans akım) üzerinde de durulmaktadır. Spesifik arteriyel bölgelerin (örneğin dallanma, ayrılma ve bükülme bölgeleri) türbülans akım içermesi, bu vasküler bölgelerde lezyon oluşumlarında önemli bir rol alırlar. Bu akım değişimleri endotel disfonksiyon oluşumlarına, endotel hücre geçirgenliğinin artışına ve endotele lökosit adezyonuna neden olur. Sonuçta endotelin normal homeostatik dengesini düzenleyen bir cevap oluşur. Oluşan hasar ayrıca vasoaktif moleküller, sitokinler, ve büyüme faktörlerinin sentezini arttırır. Akımda oluşan değişimler sonucu yırtık strese cevap olarak sitokinler, adezyon molekülleri, koagülasyon proteinleri gibi önemli moleküllerin gen ekspresyonlarında değişimler olur. Örneğin, intercellular adhesion molecule I (34), Platelet Derived Growth Factor (PDGF) (35, 36), doku faktör gibi

moleküllerin ekspresyonları, yırtık stres ile artar (37). Bunun sonucu endotel disfonksiyon bölgelerine T hücreleri ve monositler yapışır ve endotel hücrelerinin arasından migrasyonla subendotel tabakaya yerleşirler. Monositlerin subendotel tabakada makrofajlara dönüşmesi sonucunda bu hücrelerin yüzeyinde bulunan SR ile okside LDL'ler alınarak köpük hücreleri oluşur. Devam eden inflamasyon hem monosit adezyonu hem de lenfosit ve makrofajların migrasyonunun artışı ile sonuçlanır. Bu hücrelerin aktivasyonu hidrolitik enzimlerin, sitokinlerin, kemokinlerin, ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olur. Örneğin makrofajlar salgıladıkları Tumor Necrosis Factor (TNF), Interleukin-1 (IL-1), PDGF ve Monocyte Chemoattractant Protein (MCP-I) gibi moleküller ile aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynarlar. Makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan bu sitokinler ve büyüme faktörleri düz kas hücre göçü, çoğalması ve ekstrasellüler matriks üretimi için önemlidir. Böylece mononükleer hücrelerin birikimi ile başlayan, düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalması fibroz doku oluşumu ile devam eden, sonuç olarak ileri lezyon oluşumuna varan durum ortaya çıkar (22). Ateroskleroz patogenezinde oksidatif modifikasyon hipotezine göre, başlangıçta LDL'ler subendotel tabakada birikir ve burada vasküler hücreler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından okside edilirler. Modifiye LDL'ler monosit adezyonu ve makrofajlara farklılaşmayı düzenleyen MCP-I ve Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) gibi adezyon moleküllerinin sentezi için vasküler hücreleri uyarırlar. Böylece monosit ve makrofaj birikimi LDL oksidasyonunu düzenler. Bu reaksiyonun ürünleri LDL'nin protein komponenti olan Apo B-100 çok fazla negatif yük kazandırır. Artan bu negatif yükten dolayı okside LDL'ler makrofajların yüzeyindeki SR'ler tarafından tanınır ve fagosite edilmeleri ile köpük hücreleri oluşur. Köpük hücre oluşumlarına neden olmanın yanısıra okside LDL'ler monositler için kemotaktik bir faktördür ve endotele monosit adezyonunu stimüle ederler. Monositler subendotel bölgede okside LDL'leri tutarak arteriyel duvardan çıkışları inhibe olur. Okside LDL'ler vasküler hücreler için de sitotoksiktir. Ekstrasellüler yüzeye lizozomal enzimlerin ve sitokinlerin, büyüme faktörlerinin salınımını indükleyerek aterosklerotik lezyonların ilerlemesine neden olur. Hayvanlarda yapılan çalışmalar ve klinik çalışmalar ile LDL oksidasyonu ve ateroskleroz arasındaki bağlantı incelenmiştir. İnsan aterosklerotik lezyonlarından izole edilen LDL'lerin in vitro da oksidatif olarak modifiye edilen LDL'ler ile

benzerliği belirtilmektedir (38). İmmunoreaktif okside LDL'nin plazma konsantrasyonu akut miyokardiyal infarktöslü hastalarda normal bireylerinkinden çok daha yüksek bulunmuştur (39). Böylece LDL'nin oksidatif modifikasyonunun köpük hücre oluşumunda ve aterosklerozda önemli bir rol oynadığı gösterilmektedir.

1.4 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE ATEROSKLEROZ

Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda mortalitenin en yaygın sebebidir. Bu hasta popülasyonundaki % 50'sinden fazlasından sorumludur. Son dönem böbrek hastalarındaki koroner arter hastalığı oranı nonüremik popülasyondan fazladır (40).

Son dönem böbrek hastalarında ateroskleroz için risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (41).

1) Lipid anormallikleri: Yüksek total kolesterol, yüksek LDL, yüksek Apoprotein B, düşük HDL, düşük apoprotein A, yüksek trigliserid, yüksek lipoprotein (a), yüksek okside LDL seviyeleri.

- 2) Yüksek homosistein düzeyi
- 3) Hiperinsülinemi
- 4) Abdominal obezite
- 5) Kronik inflamasyon
- 6) Glikozilasyon son ürünleri oluşumu
- 7) Oksitadif stres
- 8) Sigara, DM, HT gibi klasik risk faktörleri (41).

Renal yetmezliğin erken evrelerinde bile lipid transport veya metabolizmasında bozukluklar meydana gelmektedir. Lipid anormallikleri diyaliz tedavisi ve renal yetmezlik süresince kalıcıdır. Fakat ilaçla modifiye edilebilir. Üremide majör lipid anormalliği hipertrigliseridemidir. Bunun sebebi hepatik ve intestinal orijinli trigliseritten zengin apoprotein B içeren lipoproteinlerin taşınmasındaki bozukluktan ileri gelir. Trigliseritten zengin lipoproteinlerin bozulmuş katabolizması, azalmış lipolitik enzim aktivitesi, lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz ve lesitin kolesterol acil transferaz ile ilgilidir.

Üremik dislipidemide azalmış lipoprotein lipaz aktivitesinin nedeni multifaktöriyel gibi görünmektedir. Azalmış hepatik trigliserid lipaz aktivitesi

bunun gelişiminde rol oynar. Lesitin kolesterol acil transferaz aktivitesi genellikle üremik hastalarda trigliseridten zengin lipoproteinlerin katabolizması gibi HDL kompozisyonundaki değişim ve kolesterol transportundaki bozulmadan sorumlu olabilir. Şimdiye kadar yapılan pek çok prospektif çalışmada periton diyalizi hastalarının hemodiyaliz tedavisi gören hastalara göre daha aterojenik lipit profiline sahip olduğu bildirmiştir (40). Bunun olası nedeni periton diyalizi hastalarında periton diyalizi ile plazma proteinlerinin kaybıdır. Bu durum nefrotik sendromda gözlenen protein kaybına benzemektedir. Gelişen hipoalbuminemi sonrası serum onkotik basıncı azalarak hepatic albumin sentezine ve karaciğerde diğer protein, lipoprotein ve lipoprotein (a)'nın sentezinin stimülasyonuna yol açar.

Periton diyalizinde diyaliz sıvısındaki glukozun absorpsiyonu insülin seviyelerinin artmasına, hem lipoprotein (a) hem de diğer lipoproteinlerin hepatic sentez ve sekresyonunun artmasına yol açmış olabilir. Lipoprotein (a) ve periferik glukoz absorpsiyonu arasındaki pozitif korelasyon periton diyalizi hastalarında artmış lipoprotein (a) seviyelerinin diyaliz prosedürü ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (40).

Son yıllarda serum homosistein ölçümlerinin gelişiminden sonra pek çok geniş epidemiyolojik çalışmada homosisteinin sadece nadir genetik bozuklukta rol oynamadığı, aynı zamanda ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda homosisteinin koroner, serebral ve periferik sirkülasyonda bağımsız aterosklerotik risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Homosistein seviyesinin renal yetmezlikte yükseldiğinin gösterilmesi nefrologların ilgisini çekmiştir. Serum homosistein seviyeleri ve serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmesine rağmen üremik hastalarda yüksek homosistein düzeyinin major sebebi homosisteinin azalmış renal atılımı olmayabilir. Günlük renal homosistein atılımı 3,5-10 umol olup total homosistein oluşumunun yaklaşık %0,1'dir. Bu yüzden kronik böbrek yetmezlikli hastalarda artmış serum homosistein seviyelerinin nedeni tam olarak anlaşılmamıştır (42).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroza yol açan veya gelişimini kolaylaştıran ileri yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içimi, dislipidemi, hiperparatiroidi ve hiperhomosisteinemi gibi klasik risk faktörleri yanında inflamasyon göstergeleri ve malnutrisyon ile ateroskleroz arasında güçlü bir bağlantı vardır ve mortalitenin güçlü bir göstergesi olarak giderek artan bir oranda

tanınmaktadır. Yüksek CRP artmış inflamasyon markeri olup IL-1, IL-6 ve TNF gibi proinflamatuvar bir sitokindir ve diyaliz gören populasyonda mortalite göstergesidir (43). İnterlökin-6 aktive edilmiş makrofaj, lenfositler gibi pek çok farklı hücreden salınır. Aktif bir dolaşım sitokindir. İnterlökin-6 endotel ve pıhtılaşma mekanizmalarındaki artmış aterosklerotik riskin gösterilmesinde kullanılabilir. Örneğin IL-6 bazal glukoz alımını artırır, insülin sensitivitesini değiştirir ve trombositlerde prokoagulan etkisi olan faktör VII'nin hepatik salınımını artırır. Bu da aterojenik süreci ilerletir. IL-6 HDL yapışım, fonksiyonunu ve eliminasyonunu değiştirip okside LDL'ye indirger. İnsan iliak arter duvarından elde edilen fibröz plakların yüksek IL-6 proteini ve gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak yükselmiş IL-6 seviyelerinin sağlıklı görünen insanların ilerde geçirebilecekleri miyokard infarktüsü için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular IL-6'nın ateroskleroz başlangıç ve gelişimindeki var sayılan rolünü desteklemektedir (44).

1.5 Fitoöstrojenler ve İzoflavonlar

Antioksidanların besin kaynaklı olanları oksidatif hasara karşı korunmada oldukça önemlidir. Fitoöstrojenler, östrojen reseptörlerine bağlanabilen, bitkilerde antioksidan görevleri bulunan, insan ve hayvanlarda östrojenik ve anti-östrojenik etkilere sahip bitkisel kaynaklı difenolik bileşiklerdir (45). Yapı ve fonksiyon olarak 17 β -östradiyole benzerler. Kimyasal yapılarında ise tüm steroid hormonlarda olduğu gibi steran halkası mevcuttur. Zayıf östrojenler olarak davranabilir veya östrojen aktivitesini etkileyen maddeler için prekürsör sağlarlar. Vücutta östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojen reseptörü ve dolaşımdaki östrojen konsantrasyonlarıyla ilişkili olarak hedef dokularda hem östrojenik hemde anti-östrojenik etki gösterirler (46). "Fitoöstrojen" yüzlerce farklı bileşiği kapsayan oldukça kapsamlı bir terimdir. Başlıca beş sınıfı; izoflavonlar, flavanollar, flavonlar, flavanonlar ve lignanlardır. Bunlardan en önemlileri ise soya fasulyesinde bulunan izoflavonlar ve hemen hemen bütün bitki özlü gıdalarda bulunan lignanlardır (47). İzoflavon grubunda genistein, daidzein, formononetin, biochanin A yer almaktadır (48). İzoflavonlar vücutta çok çeşitli etkilere sahiptir. Over, endometriyum, akciğer, kolon ve mide kanseri gibi çeşitli kanserlere, kardiyovasküler hastalıklara, osteoporoz ve çeşitli kronik hastalıklara karşı

koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (49). Soya izoflavonların etki mekanizmalarından bir tanesi de antioksidan özellikleridir. Soy izoflavonların antioksidan etkileri hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmiştir. İzoflavonların, özellikle de genistein ve daidzeinin serbest radikaller üzerine baskılayıcı etkileri mevcuttur (50). Genistein ve daidzeinin oksidanlara maruz kalan hücrelerde DNA' da bir oksidatif marker olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin oluşumunu önledikleri gösterilmiştir (51). İzoflavonlar hücrelerdeki oksidatif hasardaki azalmayı, antioksidan savunma mekanizmalarını uyararak indirekt yollarla da yapabilirler (52).

1.5.1 Genistein:

Genistein (4',5,7-trihidroksiizoflavon), izoflavonoid bileşiklerinin biyosentetik olarak en basitidir. Soya fasulyesinde bulunan genisteinin birçok biyolojik aktivitesi mevcuttur. Yapı olarak 17 β -östradiyola benzer ve hem östrojenik hem de antiöstrojenik etkileri mevcuttur. Diğer izoflavonlarda olduğu gibi majör kaynak soya ürünleridir. Genistein meme ve prostat kanseri ve kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir (53). Genistein DNA topoizomeraz ve tripsin protein kinazı inhibe etmektedir (54). Bunun yanında antioksidan ve hücre siklusunu inhibe edici aktivileri de mevcuttur. Kanser önleyici etkilerinin yanında, genisteinin antitümör, antioksidan ve anti inflamatuvar etkileride mevcuttur (55, 56).

Genisteinin Kardiyovasküler Hastalık Riskini Azaltmasındaki Olası Bazı Mekanizmalar;

1- LDL kolesterol oluşumunu önlemesi ve HDL kolesterol düzeyini arttırması:

Lipitlerin oksidatif hasarı aterosklerozda, genel anlamda kardiyovasküler hastalıklarda ve kanserin etyolojisinde yer alabilir. Genistein LDL kolesterolü oksidatif hasara karşı korur. İn vivo çalışmalarda izoflovan oranının LDL kolesterolünün oksidasyonuna karşı direncinde önemli olduğunu gösterir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda hem sıvı hem de lipofilik fazda genisteinin en potent antioksidan olduğunu göstermiştir (57).

2- Arteriyel elastikiyet artışı-yüksek kan basıncı azalması

Memelilerdeki östrojen aterosklerotik koroner arterlerde endotelyumla ilişkili olan dilatasyonu artırır. Östradiol gibi soya izoflavonları da kalsiyum antagonisti mekanizmayla koroner arterleri gevşetir (58). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir *in vivo* çalışmada soya izoflavonlarının endotelyum dilatasyonunu artırdığı ve koroner arterlerin kollajen tarafından indüklenen platelet aktivasyonunun oluşturduğu daraltıcı yanıtlar baskıladığı görülmüştür (59). Avustralya Melbourne Baker Medical Araştırma Enstitüsünde 21 menopozal kadına 10 haftadan fazla süreyle günlük 80 mg izoflavon (45 mg genistein) verilmiş, yaşla azalan sistemik arteriyel elastikiyette, çalışma grubundaki kadınlarda plasebo ile kıyaslandığında plaseboya göre anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Soya izoflavonlarının premenopozal ve menopozal kadınlarda arteriyel elastikiyet üzerine yararlı etkileri, hormon replasman tedavisi alanlardan daha iyi olduğu rapor edilmiştir (60). Güncel birçok çalışmada soya izoflavonlarının vasküler aktiviteye etki ederek kardiyoprotektif rolü konusunda fikir birliğine varılmıştır (61, 62). San Diego'da (ABD) 2001 yılında yapılan soya sempozyumunda sunulan bir çalışmada orta yaş erkeklerde 60 mg izoflavon içeren soya takviyesinin kan basıncı üzerindeki etkisi araştırılmış, izoflavon içeren soya takviyesinin dinlenmede ve stres durumunda kan basıncını düşürdüğü ve bu etkilerin sempatik sinir sistemi stimülasyonu süresince devam ettiği görülmüştür (63). Üçlü karşılaştırmalı kontrollü bir çalışmada 60 tane hipertansif ve normotansif postmenopozal kadına günlük 101 mg izoflavon içeren soya yemekleri verilmiş, kontrol diyeti alanlarla soya diyeti alanlar karşılaştırıldığında, diyete soya eklenmesinin hem hipertansif hem de normotansiflerde sistolik ve diyastolik kan basınçlarını düşürdüğü gösterilmiştir (64).

3- Östojenin kan lipoproteinleri üzerindeki olumlu etkileri

Östrojenlerin LDL kolesterol seviyelerini düşürmek ve HDL kolesterol seviyelerini yükseltmek gibi çeşitli yollarla kalp hastalıklarına karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Östojenin fonksiyonları premenopoz kadınlarda kalp hastalığının neden düşük olduğunu göstermektedir. Genistein doğal östrojen gibi östrojen reseptörü beta'ya bağlanmaktadır. Soya izoflavonunun indüklediği maximum aktivite 17 beta östradiol'ün indüklediğinin yarısı kadardır (65). İzoflavonların

kardiyovasküler hastalık riskini azaltmakta yüksek potansiyele sahip olduğu ve lipit seviyelerini düşürmekte hormon replasman tedavisine alternatif olabileceği bildirilmektedir (66). İzoflavonların yan etkisi bulunmadığından, erkeklerde kardiyovasküler hastalık riskini azaltmakta yararlı olabilir. Hormon replasman tedavisi ve fitoöstrojenlerin, lipit düşürücü ve kardiyovasküler risk azaltıcı etkilerinin göz önünde bulundurulmasını önermişlerdir.

4- Hücre proliferasyonunun inhibisyonu

Genistein Ateroskleroz oluşumunda ilk basamağı oluşturan arter duvarı değişikliklerinde rol alan tirozinkinaz enzimlerini inhibe eder. Genisteinin etkileri hiperlipidemik hücrelerde daha önemlidir (67,68). Genistein aynı zamanda aterosklerotik lezyon oluşumundaki hücre adezyonunu inhibe edebilir, trombosit aktive edici faktörü değiştirebilir ve hücre proliferasyonunu inhibe edebilir. Aterosklerotik plak oluşumunda görülen düz kas hücrelerinin proliferasyonunda PDGF'nin önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan birçok araştırmada genisteinin düz kas replikasyon aktivitesini inhibe ettiği, böylece arter duvarlarında plak oluşumunu önlemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (69 - 71).

5- Trombosit agregasyonunun inhibisyonu

Genistein ateroskleroza önlemede, pıhtılaşmayı önleyici ajan olarak da yardımcı olur. Aşırı trombosit agregasyonu pıhtı oluşumuna, kalp krizi ve inme riskinin artmasına neden olabilir. Sonuç olarak trombosit agregasyonunu önleyen her faktör potansiyel olarak yararlıdır. Genisteinin in vitro olarak trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (72, 73). Schone ve Guidy (74) reaktif oksijen parçacıklarının trombositlerde üretildiğini ve bu parçacıkların tirozin fosfatazları inhibe ettiğini, bunun da proteinlerin fosforilasyonu ve trombosit aktivasyonunun bozulması ile sonuçlandığını bildirdiler. Araştırmacılar genisteinin reseptör aracılı reaktif oksijen parçacıkları üretimini azalttığını ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini bulmuşlardır. Trombosit agregasyonu için tirozinkinaz fosforilasyonunu gereklidir. Genisteinin trombosit agregasyonunu inhibe etmedeki etkisi, onun iyi çalışılmış tirozinkinaz aktivitesini inhibe etmedeki yeteneğine bağlanmıştır (75).

2- GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Periton Diyalizi Ünitesi'nde takip edilmekte olan ve bir yıldan daha uzun süredir periton diyalizi uygulayan 20 yaş üstü 58 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubunda 27 kişi mevcuttu. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Önceki yıllarda 2 aydan uzun süre hemodiyaliz uygulayan, çalışmanın 1 ay öncesinden daha yakın zamanda peritonit geçiren, geçirilmiş paratiroidektomi operasyonu olan ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Üç aydan uzun süre alüminyum içeren ilaçlar ve steroid grubu ilaç alan hastalar, enfeksiyon, malign hastalık ve şiddetli hiperparatiroidizm tablosu olanlar, anti-inflamatuvar ve antioksidan tedavi alan hastalarda çalışmaya dahil edilmedi. SAPD hastaları her hastada bir değişim izodextrin (Extraneal, Eczacıbaşı Baxter) olmak üzere çeşitli konsantrasyonlarda (% 1.36, % 2.27, % 3.86 Glukoz) Dianeal (Eczacıbaşı Baxter, İstanbul) marka PD solüsyonu ile günde 4 değişim yaparak standart SAPD tedavisi uyguluyorlardı. Hastalardan 2 tanesi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle çalışmadan ayrıldığı için kalan 56 hasta ile çalışma tamamlandı.

Hastalar benzer yaş ve cins, periton diyalizi süresi, lipid parametreleri özelliklerine göre iki gruba ayrıldı. Hastalar ve uygulayıcı hekimler kimin hangi grupta olduğunu bilmez şekilde çift kör yöntemi uygulandı. Hastaların bir grubuna genistein içeren izoflavon tablet sabah ve akşam günde iki defa 40 mg Soya izoflavonları (Isoflavin®, Mikro-Gen) 12 hafta süreyle verildi. Hastaların diğer grubuna benzer özellikte plasebo tabletler verildi. Çalışmanın başlangıç ve sonunda lipid profili, hCRP, homosistein, folik asit, vit B12 düzeyleri çalışıldı. Karotis damar çapı, arteriyel sertlik (pulse wave velocity vb.) ve kalp boşluklarına ait ölçümler Kardiyoloji Uzmanı tarafından ekokardiyografi ile değerlendirildi. (Acuson Sequa 512 machine with a 7-MHz transducer). Karotis arter değerlendirme modunda, her iki karotis comminisin sistolik ve diastolik çapları ve intima media kalınlıkları ölçülerek ortalamaları alındı. Bütün sonuçlar spss programına yüklenerek ki-kare ve t-testi uygulandı.

2.2 Laboratuvar Analizi

Kan örneklerinden; böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) ile total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri Olympus AU 600 otoanalizör kullanılarak tayin edildi. hsCRP, Dade Behring kitleri ile nefelometrik olarak immünooloji laboratuvarında ölçüldü.

2.3 Karotis intima-Medya Kalınlığının Ölçümü

Tüm hastaların ekokardiografileri ve karotis arter incelemeleri, hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri belirtilmeden aynı kardiyolog tarafından, en az 15 dakika istirahat sonrası uygun pozisyonda yapıldı. Her iki karotid arter bifurkasyonun yaklaşık 1,5-2 cm öncesi ve sonrası, soft ve kalsifiye plak varlığı açısından incelendi. Tüm hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, aterosklerozun indirekt bulgusu olan karotis intima-medya kalınlıkları ölçüldü. Sağ ve sol ana karotid arterlerde İMK(İntima media kalınlığı) değerleri proksimalde, servikal düzeydeki 1/3 segmentinde, distalde ise karotis bulb 1 cm proksimalinde olacak şekilde dört ayrı bölgeden elde edildi. Karotis İMK, dijital görüntülerden, Q-LAB (Acuson Sequa 512 machine with a 7-MHz transducer) programı kullanılarak otomatik olarak ölçüldü. Elde edilen dört ölçümün ortalaması esas alındı. Ayrıca aynı cihaz ile tüm katılımcıların karotid arterinde aterosklerotik plak varlığı açısından incelemesi yapıldı ve aterosklerotik plak varlığı; kalsifiye ve kalsifiye olmayan plak olarak belirlendi.

2.4 İstatistik yöntemi

Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplarda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 13.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplardaki tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden biri olan student-t testi kullanıldı. $P < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

3- BULGULAR

Bu çalışmaya periton diyalizi uygulayan 58 hasta ve sağlıklı 27 birey alındı. Kontrol grubunda 16 kadın, 11 erkek vardı, yaş ortalamaları $39,07 \pm 10,57$ yıl idi. Kontrol grubundaki olguların kolesterol değeri $186,6 \pm 42,3$ mg/dl, LDL $117,1 \pm 31,6$ mg/dl, HDL $52,1 \pm 19,6$ mg/dl, TG $114,9 \pm 62,8$ mg/dl olarak saptandı. Olguların hassas CRP (hCRP) değeri $4,1 \pm 2,6$ mg/dl, Homosistein $11,1 \pm 5$ umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media ortalama kalınlığı $0,66 \pm 0,08$ mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes $487,9 \pm 223,6$ dyne/cm² × 10⁻⁶ olarak saptandı.

İki hasta GİS intoleransı sebebiyle çalışmadan ayrıldı. Kalan 56 hastanın 38'i erkek, 18'i kadındı. Hastalar benzer yaş ve cins, devam eden periton diyalizi süresi, lipit parametreleri özelliklerine göre iki gruba ayrıldı.

İzoflavon verilen grupta 30 hasta vardı. İki hasta GİS intoleransı sebebiyle çalışmadan ayrıldı. Geriye kalan 28 hastayla çalışma tamamlandı. Yaş ortalamaları 44 ± 12 ve devam eden PD süresi $36,2 \pm 24,6$ aydı. Hastaların 19'u erkek, 9'u kadındı. Tedavi öncesi hastaların kolesterol değeri $220,6 \pm 62,8$ mg/dl, LDL $137,1 \pm 43,1$ mg/dl, HDL $37,7 \pm 7,3$ mg/dl, TG $228,1 \pm 146,5$ mg/dl olarak saptandı. Tedavi sonrası kolesterol değeri $219 \pm 65,3$ mg/dl, LDL $142,1 \pm 44,9$ mg/dl, HDL $37,3 \pm 7,4$ mg/dl, TG $227 \pm 187,6$ mg/dl. Tedavi öncesi hastaların hCRP değeri $6,3 \pm 3,5$ mg/dl, Homosistein $27,1 \pm 16,1$ umol/l idi. Tedavi sonrası hCRP değeri $4,7 \pm 2,9$ mg/dl, Homosistein $25,1 \pm 14,6$ umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı tedavi öncesi $0,83 \pm 0,11$ mm iken, tedavi sonrası $0,69 \pm 0,09$ mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi $906,1 \pm 130,4$ dyne/cm² × 10⁻⁶ ve tedavi sonrası $585,2 \pm 39$ dyne/cm² × 10⁻⁶ idi. Birinci grupta izoflavon alan hastaların izoflavon öncesi ve izoflavon sonrası lipit profillerinde, homosistein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı, arteriyel stifnes ve hCRP tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla, T – Testi, p = 0,001, p < 0,05, p < 0,05). Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes değerlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (p = 0,02) Hastaların tedavi öncesi sistolik kan basıncı $131,8 \pm 26,8$ mmHg, diyastolik kan basıncı $87,1 \pm 18,8$ mmHg iken, tedavi sonrası sistolik kan

basıncı 123,4±23,8 mmHg, diyastolik kan basıncı 77,6±15,8 mmHg olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrası sistolik ve diastolik kan basıncındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$) (tablo 3)

Plasebo verilen grupta 28 hasta mevcuttu birinci grupta benzer yaş ve cins özelliklerine sahipti. Yaş ortalamaları 43±13 yıl ve devam eden PD süresi 37,5±26 aydı. Hastaların 19'u erkek, 9'u kadındı. Plasebo öncesi hastaların kolesterol değeri 219,5±52,8 mg/dl, LDL 138,1±42,1 mg/dl, HDL 35,7±8,4 mg/dl, TG 237,1±247,7 mg/dl olarak saptandı. Plasebo sonrası kolesterol değeri 222,7±75,9 mg/dl, LDL 140,9±64,8 mg/dl, HDL 34,9±7,7 mg/dl, TG 239±197,6 mg/dl. Plasebo öncesi hastaların hCRP değeri 6,8±4,5 mg/dl, Homosistein 28,6±26,1 umol/l idi. Plasebo sonrası hCRP değeri 6,7±5,1 mg/dl, Homosistein 29,1±28,6 umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı plasebo öncesi 0,85±0,11 mm, plasebo sonrası 0,86±0,1 mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi 931,3±166,1 dyne/cm² × 10⁻⁶ ve tedavi sonrası 929,1±148,6 dyne/cm² × 10⁻⁶ idi. İkinci grupta plasebo alan hastaların plasebo öncesi ve plasebo sonrası lipit profillerinde, hCRP değeri, homosistein, intima media kalınlığı ve arteriyel stifnes değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Birinci grupta izoflavon verilen 28 hasta vardı. Bu hastalardan tedavi öncesi total kolesterol seviyesi 200 mg/dl üzerinde olan 11 hasta ayrıca tekrar değerlendirildi. Yaş ortalamaları 49±10 yıl ve devam eden PD süresi 42,2±28,5 aydı. Hastaların 6 erkek, 5 kadındı. Tedavi öncesi hastaların kolesterol değeri 288,5±36,8 mg/dl, LDL 181,5±38,4 mg/dl, HDL 43,7±8,2 mg/dl, TG 284,2±163 mg/dl olarak saptandı. Tedavi sonrası kolesterol değeri 269±58,5 mg/dl, LDL 176,5±28 mg/dl, HDL 39,6±7,7 mg/dl, TG 307±151 mg/dl. Tedavi öncesi hastaların hCRP değeri 6,2±4,1 mg/dl, Homosistein 27,7±14,7 umol/l idi. Tedavi sonrası hCRP değeri 3,8±2,1 mg/dl, Homosistein 25,3±15,6 umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı tedavi öncesi 1,22±0,13 mm, tedavi sonrası 0,98±0,1 mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi 1001,1±506,1 dyne/cm² × 10⁻⁶ ve tedavi sonrası 581,2±204 dyne/cm² × 10⁻⁶ idi. Kolesterol seviyesi 200 mg/dl üzerinde olan hastaların izoflavon öncesi ve izoflavon sonrası lipit profillerinde, homosistein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı, arteriyel stifnes ve

hCRP tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p = 0,001, p < 0,05, p < 0,05, sırasıyla).

Birinci grupta izoflavon verilen 28 hasta vardı. Bu hastalardan tedavi öncesi total kolesterol seviyesi 200 mg/dl altında olan 17 hasta ayrıca tekrar değerlendirildi. Yaş ortalamaları 43±13 yıl ve devam eden PD süresi 38,8±29,5 aydı. Hastaların 13 erkek, 4 kadındı. Tedavi öncesi hastaların kolesterol değeri 167,5±18,8 mg/dl, LDL 104,5±13,4 mg/dl, HDL 33,7±4,2 mg/dl, TG 184,2±122 mg/dl olarak saptandı. Tedavi sonrası kolesterol değeri 179±47,5 mg/dl, LDL 119,5±35 mg/dl, HDL 33,6±5,1 mg/dl, TG 217±123 mg/dl. Tedavi öncesi hastaların hCRP değeri 6,1±3,1 mg/dl, Homosistein 29,3±18,7 umol/l idi. Tedavi sonrası hCRP değeri 5,8±3,3 mg/dl, Homosistein 27,3±14,6 umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı tedavi öncesi 1,15±0,07 mm, tedavi sonrası 0,97±0,09 mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi 900,1±896,1 dyne/cm² × 10⁻⁶ ve tedavi sonrası 631,2±186 dyne/cm² × 10⁻⁶ idi. Kolesterol seviyesi 200 mg/dl altında olan hastaların izoflavon öncesi ve izoflavon sonrası lipit profillerinde, homosistein, arteriyel stifnes ve hCRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı değerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p < 0,005).

Kolesterol seviyesi 200 mg/dl üzerinde ve altında olan hastalar karşılaştırıldığında, kolesterol seviyesi 200 mg/dl üzerinde olan grubda karotisten ölçülen intima media kalınlığı, arteriyel stifnes ve hCRP tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, kolesterol seviyesi 200 mg/dl altında olan grubda sadece karotisten ölçülen intima media kalınlığı değerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo- 3 Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri

	İzoflavon Öncesi	İzoflavon Sonrası	Plesebo Öncesi	Plesebo Sonrası	Kontrol
Cins (K/E)	28 (9/19)	28 (9/19)	28 (9/19)	28 (9/19)	27 (16/11)
Yaş (yıl)	44±12	-	43±13	-	39±10,5
Periton diyalizi süresi (ay)	36,2±24,6	-	37,5±26	-	-
Sistolik KB (mmHg)	131,8±26,8	123,4±23,8	133,2±27,9	131,9±26,8	125,4±25,7
Diastolik KB (mmHg)	87,1±18,8	77,6±15,8	88,6±19,7	87,8±17,9	75,7±19,6
Kolesterol (mg/dl)	220,5±62,8	219±65,5	219,5±2,8	222,8±75,9	186,5±42
LDL (mg/dl)	137±43	142±44,9	138,1±42,1	140,9±64,8	117±31,6
HDL (mg/dl)	37,7±7,2	37,3±7,4	35,7±8,4	34,9±7,7	52,1±19,5
TG (mg/dl)	228±146	227±187	237,1±247	239±197,6	114±62,8
hCRP(mg/dl)	6,31±3,5	4,76±2,9	6,8±4,5	6,7±5,1	4±2,5
Homosistein (umol/l)	27,1±16	25±14,6	28,6±13,1	29,2±18,6	11,1±5
İntima media kalınlığı (mm)	0,83±0,11	0,69±0,09	0,85±0,1	0,87±0,1	0,66±0,08
Arteriyel Sitifnes (dyne/cm ² ×10 ⁻⁶)	906±130	585±39	931,3±166	929±148	487,9±223

4- TARTIŞMA

Kalp damar hastalıkları son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Diyaliz uygulanan hasta grubunda kardiovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranı, kronik hemodiyaliz ve SAPD hastaları arasında belirgin farklılık göstermez. Avrupa’da yapılan bazı çalışmalarda kardiovasküler olay insidansı SAPD uygulanan hastalarda %27-56 olarak saptanmıştır (76,77). ABD’de yapılan bir çalışmada ise bu oran %45 civarında bulunmuştur (78). Koroner arter hastalığının patogeneğinde hiperlipidemi başlıca sebeptir ve bu hastalarda yüksek mortaliteye katkıda bulunur. SAPD hastalarında da en yaygın nonenfeksiyöz komplikasyon hipertansiyon ve hiperlipidemidir. Peritondan artmış glukoz Emilimi, protein kaybı ve obesiteye yatkınlık hiperlipidemisinin önemli nedenleridir. Serum lipit seviyesindeki bozukluklar aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur (79). Aterojenik risk faktörlerinden lipit profiline baktığımızda trigliserid düzeylerinin periton diyalizi grubunda kontrollere göre yüksek bulunduğu, kardiyovasküler riskler arasında koruyucu etkisi bilinen HDL kolesterolün periton diyalizi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu kronik böbrek yetmezliğinin bizzat kendisinin aterojenik olmasının yanında, periton diyalizinin daha aterojenik olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Birçok çalışmada, SAPD hastalarının hemodiyaliz hastalarına oranla daha aterojenik lipit profiline sahip olduğu bulunmuştur (80,81).

Epidemiyolojik kanıtlar batılı ülkelere göre güneydoğu Asya ülkelerinde SDBY hastalarındaki morbidite ve mortalitenin daha az olduğunu göstermiştir. Japonya’daki diyaliz hastalarındaki bir yıllık mortalite hızı Amerika’daki hastalardan %50 daha azdır. Bu, diyaliz ve sağlık hizmetlerindeki kaliteden kaynaklanmamaktadır. Güneydoğu Asya ülkelerinde batılı ülkelere farklı olarak bol miktarda soya fasulyesi tüketilmektedir. Soya proteinlerinin hipolipidemik ve antihipertansif etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca; kolesterol düşürücü, vasküler sağlığı geliştirici, kemik mineral dansitesini koruyucu ve menopozal semptomları azaltıcı etkileri de bulunmuştur (82). Yapılan çalışmalarda soya proteini tüketiminin serum kolesterol, LDL kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı azalmaya ve HDL kolesterolde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artışa neden olduğu bulunmuştur. Serum kolesterol ve LDL kolesterol değerlerindeki azalma olguların başlangıç kolesterol seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Soya

proteinlerinin serum lipoproteinleri üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Hayvan ve insan çalışmalarında muhtemel mekanizmalar; safra asit atılımını artırmak, kolesterol emiliminde değişiklikler yapmak, serum tiroksin düzeylerini artırmak, kolesterol metabolizmasını azaltmak, glukagon/insülin oranını değiştirmek olarak belirlenmiştir (82,83) Soya izoflavanları yapısal olarak östrojenlere benzerler, östrojen reseptörlerine bağlanarak benzer mekanizma ile serum kolesterolünü düşürüyor olabilirler (85). Hiperlipidemik faktörler hemodiyaliz hastalarında yüksek kardiyovasküler mortalite riskine katkıda bulunur. Renal replasman tedavisi alan hastalarda izoflavanlarla ilgili az sayıda klinik çalışma vardır. Hiperlipidemik hemodiyaliz hastalarında soya proteini alımının lipit düşürücü etkileri gösterilmiştir (86,87). Shu-Tzu ve ark.'nın soy proteinlerinin normolipidemik ve hiperlipidemik hemodiyaliz hastalarındaki etkilerini araştırdıkları çalışmada, 19 hiperlipidemik ve 18 normolipidemik hemodiyaliz hastası çalışmaya alınmış, hastalara 12 hafta boyunca 30 gr/gün soy proteini verilmiştir. Hiperlipidemik grupta total kolesterol %18,6, trigliserid %43,1, LDL %25,8 azalırken, HDL'de %18 artış gözlenmiştir. Buna karşılık, normolipidemik hemodiyaliz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanamamıştır (88). Bizim çalışmamızda verilen soya proteini tedavisinin SAPD hastalarında lipit profili üzerine değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda hiperlipidemik grup ayrıca değerlendirildiğinde, tedavi sonrası hiperlipidemik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmamıştır. Bu çalışmada sürekli ayaktan periton diyalizi uygulayan hastalara 12 hafta süresince günde iki defa verilen izoflavon tablet tedavisinin anti-lipidemik etkilerinin dışında arteriyel sertlik ve inflamasyon üzerine etkisinin olup olmadığı da incelenmiştir.

Östradiol gibi soya izoflavonları da kalsiyum antagonisti mekanizmayla koroner arterleri gevşetir (58). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir *in vivo* çalışmada soya izoflavanlarının endotelyum dilatasyonunu artırdığı ve koroner arterlerin kollajen tarafından indüklenen platelet aktivasyonunun oluşturduğu daraltıcı yanıtları baskıladığı görülmüştür (59). Avusturalya Melbourne Baker Medical Araştırma Enstitüsünde 21 menapozal kadına 10 haftadan fazla süreyle günlük 80 mg/gün izoflavan (45 mg genistein) verilmiş, yaşla azalan sistemik arteriyel elastikiyette, çalışma grubundaki kadınlarda plasebo ile kıyaslandığında plaseboya göre anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Soya izoflavonlarının

premenapozal ve menapozal kadınlarda arteriyel elastikiyet üzerine yararlı etkilerinin, hormon replasman tedavisi alanlardan daha iyi olduğu rapor edilmiştir (60). Biz soya izoflavonu tedavisi sonrası arteriyel elastikiyette istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Arteriyel stifnes tedavi öncesi $906,1 \pm 130,4 \text{ dyne/cm}^2 \times 10^{-6}$ ve tedavi sonrası $585,2 \pm 39 \text{ dyne/cm}^2 \times 10^{-6}$ idi ($p < 0,05$).

Güncel birçok çalışmada soya izoflavonlarının vasküler aktiviteye etki ederek kardiyoprotektif bir rol oynadığı konusunda fikir birliğine varılmıştır (61, 62). San Diego'da (ABD) 2001 yılında yapılan soya sempozyumunda sunulan bir çalışmada orta yaş erkeklerde 60 mg izoflavon içeren soya takviyesinin kan basıncı üzerindeki etkisi araştırılmış, izoflavon içeren soya takviyesinin dinlenmede ve stres durumunda kan basıncını düşürdüğü ve bu etkilerin sempatik sinir sistemi stimülasyonu süresince devam ettiği görülmüştür (63). Üçlü karşılaştırmalı, kontrollü bir çalışmada hipertansif ve normotansif 60 postmenapozal kadına günlük 101 mg izoflavon içeren soya yemekleri verilmiş, kontrol diyeti alanlarla soya diyeti alanlar karşılaştırıldığında, diyete soya eklenmesinin hem hipertansif hem de normotansif bireylerde sistolik ve diyastolik kan basınçlarını düşürdüğü gösterilmiştir (64). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ($p < 0,001$).

Serumda bir akut faz reaktanı olarak bulunan CRP düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (89). CRP hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP plazmadaki LDL ve VLDL kolesterol ile kompleks oluşturur. Kompleks haline gelen CRP klasik kopleman yolunu aktifleştirerek proinflamatuvar etki gösterir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP'nin in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini kuvvetli bir biçimde arttırdığı görülmüştür. Günümüzde klinik uygulamada serum hCRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır. CRP, ciddi infeksiyon ya da inflamasyon durumlarında yaklaşık 500 kata kadar artış gösterebilir. Çoğu akut faz reaktanının antiinfektif ve prokoagülan olduğu düşünülmektedir. Akut faz reaktanları aynı zamanda anti inflamatuvar bir rol de oynamaktadırlar. Sağlıklı, asemptomatik kişilerde, yüksek-normal sınırlarda bir CRP ölçümü anjina pektoris, miyokard infarktüsü ve ölüm riskinde bir artış ile ilişkili görünmektedir. Aslında, yüksek-normal sınırlarda bir CRP düzeyi hastada

normalin altında bir lipit düzeyi olsa bile artmış bir koroner arter hastalığı riski ile beraberdir. Total kolesterol ölçümleri ileride miyokard infarktüsü geçirecek kişilerin yarısını öngörememektedir (90). Klinik ve laboratuvar bulguları aterosklerozun basit bir lipit birikimi hastalığı olmaktan öte sistemik inflamasyon boyutunun da olduğunu belirtmektedir (91). Aterosklerotik plak oluşumunun tüm aşamaları hasara inflamatuvar bir yanıt olarak kabul edilebilir. Aterosklerozda düşük düzey inflamasyon cevabını tetikleyen mekanizmalar halen bilinmemekle birlikte, artmış CRP ile ateroskleroz ve komplikasyonlarının patofizyolojisinde sebep sonuç ilişkisinin varlığı olası görülmektedir. Koroner kalp hastalığının multifaktoriyel etiolojisinde CRP'nin doğrudan bir rol üstlenip üstlenmediği, endotelial hasarın veya koroner aterosklerozun bir belirteci olup olmadığı hala tartışma konusudur. Bir akut faz proteini olan CRP, koroner kalp hastalığının diğer risk parametrelerinden farklıdır. Artmış CRP düzeyleri inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemektedir (92). Normolipidemik kişilerde de hCRP'nin koroner riski belirlediği gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliğinde hCRP mortalitenin hem kardiyovasküler hem de diğer nedenleri için güçlü bir prediktörü olup oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon ve endotelial disfonksiyonla yakından ilişkilidir. (93). Soya proteinlerinin mikrobeseleyici komponenti olan isoflavonların birçok deneysel model ve hastalık durumlarında antiinflamatuvar özelliklerinin olduğu rapor edilmiştir. Paolo Fanti ve ark.' yaptıkları bir çalışmada soy proteinlerinin hemodiyaliz hastalarındaki inflamasyon üzerine etkisini araştırmışlardır (94). Çift kör plasebo kontrollü olarak yapılan bu çalışmaya CRP > 10 mg/l olan 32 kronik hemodiyaliz hastası alınmış; bir gruba soya proteininden zengin diyet, kontrol grubuna ise soya proteini içermeyen süt bazlı bir diyet verilmiştir. Sekiz hafta sonunda soya proteininden zengin diyet alan grupta bazale göre izoflavon seviyesi 5-10 kat artmıştı. Soya proteininden zengin diyet alan grupta CRP, interleukin-6 ve TNF-alfa istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşmüştü. Bu çalışma sonucunda, SDBY'de mortalitenin önemli sebeplerinden olan sistemik inflamasyonun önlenmesine yönelik soy proteinlerinin faydalı etkileri gösterilmiştir. Bu veri izoflavonlardan zengin soya proteinlerinin diyaliz hastalarında inflamasyon ve nutrisyonel durum üzerine faydalarının olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da hCRP düzeylerinde izoflavon tedavisi ile tedavi öncesi duruma göre istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu izlendi.

Urbana'da Illinois Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, 66 hiperkolesterolemik postmenapozal kadına yüksek düzeyde izoflavon içeren izole soya proteini diyeti verilmiş, sadece soya proteini çıkarılmış diyet alanlar ile izoflavonlu protein diyeti alanlarla karşılaştırıldığında, izoflavon içeren soya protein diyeti alanların LDL kolesterollerinde belirgin azalma, HDL kolesterollerinde belirgin artış olduğu bildirilmiştir (95). Jenkins ve ark.' (96) ana besin ögesi soya olan, tahılla takviye edilmiş kahvaltı alanların lipit profillerini araştırmışlar. Yirmi beş hiperlipidemik erkek ve kadına ana besin ögesi 36 gr/gün soya proteini ve 160 mg/gün soya izoflavon içeren tahıllı kahvaltı verilmiştir. Bu diyetin LDL kolesterolünün mutlak konsantrasyonları üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmasa da, yüksek izoflavonlu tahıl takviyeli soya kahvaltısı alanlarda, kardiyovasküler hastalıkların riski, LDL kolesterol oksidasyonunun azalması ile azalmıştır.(163). Soya ve izoflavonlar gibi fitoöstrojenlerden zengin olan soya ürünlerinin tüketiminin çok yönlü etkileri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. İzoflavonların bu yararlı etkilerinin antioksidan aktivitelerine bağlı olduğu düşünülmüştür. İzoflavonlar hücrelerdeki oksidatif hasardaki azalmayı antioksidan savunma mekanizmalarını uyarma gibi indirek yollarla da yapabilirler (52). Birçok farmakolojik özelliklere sahip bir fitoöstrojen olan genisteinin anti-tümör, antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri olduğu bildirilmektedir (97, 56).

Son yıllarda serum homosistein ölçümlerinin gelişiminden sonra pekçok geniş epidemiyolojik çalışmada homosisteinin sadece nadir genetik bozuklukta rol oynamadığı, aynı zamanda ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yüksek homosistein seviyeleri endotel hücreleri, trombositler ve düz kas hücrelerini etkileyerek protrombotik ve aterojenik zemin hazırlar. Yapılan pek çok klinik çalışma göstermiştir ki yüksek homosistein düzeyleri koroner, serebral ve periferik damarlarda artmış aterosklerotik tutulum oranları ile birlikte (98). Homosistein seviyesinin renal yetmezlikte yükseldiğinin gösterilmesi nefrologların ilgisini çekmiştir. Serum homosistein seviyeleri ve serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmesine rağmen üremik hastalarda yüksek homosistein düzeyinin major sebebi homosisteinin azalmış renal atılımı olmayabilir. Günlük renal homosistein atılımı 3,5-10 mmol olup total homosistein oluşumunun yaklaşık %0,1'idir. Bu yüzden kronik böbrek yetmezlikli hastalarda artmış serum homosistein seviyelerinin nedeni tam olarak anlaşılmamıştır (42).

Homosisteinin hızlandırdığı aterosklerozun patolojik mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Genetik hastalıklar ve nutrisyonel durum, homosistein prevalansını etkileyebilir. Bostom ve arkadaşları yaptıkları çalışmada üremik hastalarda böbrek yetmezliğinin etyolojisi, diyaliz süresi, diyaliz türü ve renal fonksiyonların homosistein seviyeleri üzerine bağımsız ve belirgin bir etki gösterdiğine dair hiçbir bulguya rastlamamışlardır (99). Bizim çalışmamızda periton diyalizi hastalarında kontrol grubuna göre homosistein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunmuştur. Periton diyalizi hastalarında izoflavon tedavisi öncesi ve sonrası homosistein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir düşme saptanmıştır.

Böbrek yetmezlikli hastalarda, genel popülasyona göre karotid İMK ve plak sayısında artış görülmektedir (100, 101, 102). Güvenilir ve invazif olmayan bir girişim olan B-mode ultrasonografinin kullanıma girmesi; klinik aterosklerozun teşhisi ve monitörizasyonuna olanak sağlamıştır (103). Bizim çalışmamızda, Maeda ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde (100); periton diyalizi hastalarında, kontrol grubuna oranla İMK'de belirgin artış saptanmıştır. Dolu ve ark.'nın yaptığı çalışmada karotid intima media kalınlığı hemodiyaliz grubunda 0.73 ± 0.1 mm, SAPD grubunda 0.75 ± 0.1 mm ve kontrol grubunda 0.57 ± 0.04 mm saptanmıştır (105). Çalışmamızda karotisten ölçülen İMK tedavi öncesi $0,83\pm 0,11$ mm, tedavi sonrası $0,69\pm 0,09$ mm olarak saptandı. İzoflavon tedavisi sonrası periton diyalizi hastalarında İMK'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi.

Helena J. Teede ve ark.'nın yaptığı çalışmada izoflavonların arteriyel stifnesi azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya çift kör plasebo kontrollü randomize olarak 46 erkek, 34 bayan, 80 sağlıklı birey alınmıştır. Yaş ortalamaları 45–75 yıl arasında değişmekteydi. Katılımcılar 15 hafta boyunca izlenmiş. Olgulara 80 mg genistein ihtiva eden tabletler ya da plasebo tabletleri verilmiştir. Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası arteriyel stifnes, endotelial fonksiyonlar, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapılmış, çalışma sonucunda izoflavon kullanan grupta arteriyel stifneste istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (104). Bizim çalışmamızda SAPD hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre arteriyel stifnes anlamlı bir şekilde yükseldi ve izoflavon tedavisi sonrası arteriyel stifneste istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Çalışmamızda karotisten yapılan

ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi $906,1 \pm 130,4 \text{ dyne/cm}^2 \times 10^{-6}$ iken tedavi sonrası $585,2 \pm 39 \text{ dyne/cm}^2 \times 10^{-6}$ idi.

İzoflavonlara bağlı ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. İzoflavonları kullanan bazı hastalarda gastrointestinal sistem intoleransı bulguları olan, bulantı, kusma ve gastrit semptomları görülebilir.

Sonuç olarak periton diyalizi hastalarında bulunan oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengesizlik inflamasyona ve kardiyovasküler morbidite mortaliteye sebep olmaktadır. Hipolipidemik, antihipertansif ve ateroskleroza önleyici özellikleri gösterilmiş olan soya izoflavonlarının periton diyalizi hastalarında güvenli bir şekilde kullanımı ile antioksidatif sistem üzerine olumlu etkiler elde edilerek inflamatuvar ve aterojetik süreç üzerine faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bulgularımızın hasta sayısının daha fazla olduğu, daha uzun süreli, özellikle morbitite ve mortalite ile ilişkiyi belirleyecek başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Winearls CG. Clinical Evaluation and Manifestations of Chronic Renal Failure. Johnson RJJ.(ed). Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier Limited, 2003:857-871.
2. İliçin G. Kronik böbrek yetmezliği. Akoğlu E, Süleymanlar G (editörler). Temel İç Hastalıkları. 2. baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 1996;1298-1308.
3. Türkiye 2006 yılı Ulusal Hemodiyaliz Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Programı.
4. El Nahas AM. Mechanism of experimental and clinical renal scarring. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P (editors). Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd ed. London: Oxford University Pre, 2005;1647-1686.
5. Akpolat T, Yalçın AU. Kronik Böbrek Yetmezliği. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (Editörler). Nefroloji El Kitabı. 2.baskı, İstanbul:Nobel Kitabevi, 1999; 273-305.
6. Strutz F, Miller G. On the progression of chronic renal disease. Nephron 1995; 69:371-372.
7. Harrison TR. Kronik Böbrek Yetmezliği. Skorecki K, Gren J, Barry M (Editörler). İç Hastalıkları Prensipleri. 15. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004; 1551-1552.
8. Jacobson H, Klahr S. Chronic renal failure, pathophysiology and management. Lancet 1991; 338:419.
9. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. The Principles and Practice of Nephrology. Mosby-Year Book, Inc. St.Louis-Missouri 1995; 652-654.
10. Zawada ET. Indications for Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds.) Handbook of Dialysis. Boston: Little-Brown, 1994;3-5.
11. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. Brenner BM (editor). The Kidney. Philadelphia-Pennsylvania: WB Saunders Co. 1996; 2426-2427.

12. Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. *N Engl J Med* 1998;338: 1428-1437.
13. Fijter C, Nauta J. Clinical efficacy and morbidity associated with continuous cyclic compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1994;120: 264.
14. Akpolat T, Yalçın AU. Kronik Böbrek Yetmezliği. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (Editörler). *Nefroloji El Kitabı*. 3.baskı, Nobel Kitapevi. İstanbul: 2001;386-388.
15. Yenice M. Kronik böbrek yetmezliği. Arık N (editör). *Nefroloji El Kitabı*. 1.baskı, Deniz Matbaacılık. İstanbul: 2001;212-224.
16. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation*, 3rd ed. Boston; Little, Brown and Company, 2001;225-231.
17. Attman PO, Samuelsson OG, Moberly J, Johansson AC, Ljungman S, Weiss LG, et al. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int.* 1999;55:1536-1542.
18. Moberly JB, Attman PO, Samuelsson O, Johansson AC, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Alterations in lipoprotein composition in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2002;22:220-228.
19. Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Haraldsson B, Moberly J, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Dyslipidemia in peritoneal dialysis-relation to dialytic variables. *Perit Dial Int.* 2000;20:306-314.
20. Bredie SJ, Bosch FH, Demacker PN, Stalenhoef AF, van Leusen R. Effects of peritoneal dialysis with an overnight icodextrin dwell on parameters of glucose and lipid metabolism. *Perit Dial Int.* 2001;21:275-281.
21. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: An Update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1177-1178.
22. Aldons JL. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-241.

23. Ross R. Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
24. Ross R. The patogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
25. Addmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M. Coronay heart disease: reducing the risk. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999;19: 1819-1999.
26. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-1811.
27. Schieken RM. The management of the family at high risk for coronary heart disease. *Cardiol Clin* 1989; 7: 467-477.
28. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean α -linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronay heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-1459.
29. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cell. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2074-2081.
30. Ross R. Pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314:488-500.
31. Sary HC. Atlas of atherosclerosis progression and regression, London and Newyork: Parthenon publishing 1999; 733-734.
32. Sary HC. The development of calcium deposits in atherosclerotic lesions and their persistence after lipid regression. *Am J Cardiol* 2001; 88:16-19.
33. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Atherosclerosis and Lipoprotein Metbolizm. *Pharmacology*. Ebinburgh: Churchill Livingstone, Fourt edition 1999; 301-309.
34. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF Jr, Gimbrone MA Jr. Shear stress selectively upregulates intracelluler adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1994; 94: 885-891.

35. Mondy JS, Linder V, Miyashiro JK, Berk BC, Dean RH, Geary RL. Platelet derived growth factor ligand and receptor expression in response to altered blood flow in vivo. *Circ Res* 1997; 81:320-327.
36. Resnick N, Collins T, Atkinson W, Bonthron DT, Dewey CF Jr, Gimbrone MA Jr. Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-actin fluid shear-stress-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4591-4595.
37. Lin MC, Almus-Jacobs F, Chen HH, Graham CNP, Mackman N, Shyy JY-J, Chien S. Shear stress induction of the tissue factor gene. *J Clin Invest* 1997; 99: 737-744.
38. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 1372-1376.
39. Holvoet P, Perez G, Zhao Z, Brouwers E, Bernar H, Collen D. Malondialdehyde modified low density lipoproteins in patients with atherosclerotic disease. *J Clin Invest* 1995; 95: 2611-2619.
40. Siamopoulos KC, Elisaf M. Is CAPD atherogenic? *Perit Dial Int* 1997; 17:227-231.
41. Prichard S. Major and minor risk factors for cardiovascular disease in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999;19:133-137.
42. Zidek W. Homocysteine a new arteriosclerotic risk factor in end stage renal failure. *Nephron* 1997; 75: 249-250.
43. Zoccali C, Benedetto AF, Mallamaci F. Inflammation is associated with carotid arteriosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens* 2000; 18: 1207-1213.
44. Kato A, Odamaki M, Takita T. Association between EL-6 and carotid arteriosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1143-1152.
45. Mitchell JH, Gardner PT, McPhail DB, Morrice PC, Collins AR, Duthie GG. Antioxidant efficacy of phytoestrogens in chemical and biological model systems. *Arch Biochem Biophys* 1998; 360: 142-148.

46. Tanos V, Brzezinski A, Drize O, Struss N, Peretz T. Synergistic inhibitory effects of genistein and tamoxifen on human dysplastic and malignant epithelial breast cells in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 188-194.
47. Mitchell JH, Collins AR. Effects of a soy milk supplement on plasma cholesterol levels and oxidative DNA damage in men: a pilot study. *Eur J Nutr* 1999; 38: 143-148.
48. Fritsche S, Steinhart H. Occurrence of hormonally active compounds in food: a review. *Eur Food Res Technol* 1999; 209: 153-179.
49. Stark A, Madar Z. Phytoestrogens a review of recent findings. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 561-572.
50. Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Antioxidant activities of isoflavones and their biological metabolites in a liposomal system. *Arch Biochem Biophys* 1998; 356: 133-141.
51. Giles D, Wei H. Effect of structurally related flavones/isoflavones on hydrogen peroxide production and oxidative DNA damage in phorbol ester-stimulated HL- 60 cells. *Nutr Cancer* 1997; 29: 77-82.
52. Cai K, Wei F. Effect of dietary genistein on antioxidant enzyme activities in senescent mice. *Nutr Cancer* 1996; 25: 1-7.
53. Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochemistry* 2002; 60: 205-211.
54. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S, Itoh N, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987; 262: 5592-5595.
55. Goldwyn S, Lazinsky A, Wei H. Promotion of health by soy isoflavones: efficacy, benefit and safety concerns. *Drug Metabol Drug Interact* 2000; 17: 261- 289.
56. Polkowski K, Mazurek AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Pol Pharm* 2000; 57: 135-155.

57. Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Antioxidant activities of isoflavones and their biological in liposomal system. *Arc Biochem Biophys* 1998;15: 133-141.
58. Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, Webb CM, MacLeod K, Collins P. Plant derived estrogens relax coronary arteries in vitro by a calcium antagonistic mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1977-1985.
59. Williams JK, Clarkson TB. Dietary soy isoflavones inhibit in-vivo constrictor responses of coronary arteries to collagen-induced platelet activation. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 759-764.
60. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3392-3398.
61. Chin-Dusting JP, Fisher LJ, Lewis TV, Piekarska A, Nestel PJ, Husband A. The vascular activity of some isoflavone metabolites: implication for a cardioprotective role. *British J pharmacol* 2001; 133: 595-605.
62. Nevala R, Paukku K, Korpela R, Vapaatalo H. Calcium-sensitive potassium channel inhibitors antagonize genistein- and daidzein-induced arterial relaxation in vitro. *Life Sci* 2001; 69: 1407-1417.
63. Sheila G, West Ph D. Soy Supplements with phytoestrogens reduce blood pressure at rest and during stress in middle aged men. Presented in the. 4th International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. San Diego CA USA 2001; 69; 1407-1417.
64. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273-284.
65. Morito K, Hirose T, Kinjo J, Hirakawa T, Okawa M, Nohara T, et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 351-356.
66. Ariyo AA, Villablanca AC. Estrogens and lipids. Can HRT designer estrogens, and phytoestrogens reduce cardiovascular risk markers after menopause? *Postgrad Med* 2002; 111: 23-30.

67. Raines EW. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesions. *J Nutr* 1995; 125: 624-630.
68. Schonherr E, Kinsella MG, Wight TN. Genistein selectively inhibits platelet derived growth factor-stimulated versican biosynthesis in monkey arterial smooth muscle cells. *Arch Biochem Biophys* 1997; 339: 351-361.
69. Vincent A, Ruan M, Fitzpatrick LA. Gender differences in the effect of genistein on vascular smooth muscle cells: a possible cardioprotective effect? *J Gen Specif Med* 2001; 4: 28-34.
70. Mizutani K, Ikeda K, Nishikata T, Yamori Y. Phytoestrogens attenuate oxidative DNA damage in vascular smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2000; 18: 1833-1840.
71. Pan W, Ikeda K, Takebe M, Yamori Y. Genistein, diadzein and glycitein inhibit growth and DNA synthesis of aortic smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 2001; 13: 1154-1158.
72. Kondo K, Suzuki Y, Ikeda Y, Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Eur J Pharmacol* 2002; 22: 53-57.
73. Liu W, Song ZJ, Liang NC. Effect of genistein on aggregation and cytosolic free calcium in pig platelets *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1998; 19: 54-542.
74. Schone NW, Guidry CA. Genistein inhibits reactive oxygen species (ROS) formation during activation of rat platelets. *The FASEB J* 1996; 10: 43-50.
75. Wang X, Yanagi S, Yang C, Inatome R, Yamamura H. Tyrosine phosphorylation and Syk activation are involved in thrombin-induced aggregation of epinephrine-potentiated platelets. *J Biochem.* 1997; 121: 325-330.
76. Gentil MA, Carriazo A, Pavon MI, Rosado M, Castillo D, Ramos B, et al. Comparison of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hospital hemodialysis: A multicentric study. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6: 444-51.

77. Gokal R, Jakubowski C, King J, Hunt L, Bogle S, Baillood R, et al. Outcome in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: A 4-year analysis of a prospective multicentre study. *Lancet*. 1987; 14: 1105-1109.
78. Held PJ, Port FK, Webb RL: The United States Renal Data System's 1991 annual data report: an introduction. *Am J Kidney Dis*. 1991;18 (Suppl 2): 1-127.
79. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:67-72.
80. Özdemir FN, Güz G, Sezer S, Arat Z, Turan M, Haberal M. Atherosclerosis risk is higher in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients than in hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2001;25:448-452.
81. Avram MM, Fein PA, Antignani A, Mittman N, Mushnick RA, Lustig AR, et al. Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: the natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med*. 1989;87:55-60.
82. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phyto-estrogens. *Obstet Gynecol* 1996;87:897-904.
83. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of effects of soy protein intake on serum lipids in humans. *N Engl J Med* 1995;333:276–282.
84. Potter S. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. *J Nutr* 1996;125:606–611.
85. Aderson JW. Phytoestrogen effects in humans relative to risk for cardiovascular diseases, breast cancer, osteoporosis, and menopausal symptoms. Pavlik EJ (editor). *Estrogens, Progestins, and Their Antagonists*. Boston: Birkhauser, 1996;51–71.
86. D'Amico G, Gentile MG. Influence of diet on lipid abnormalities in human renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:151–157.

87. Ranich T, Bhatena SJ, Velasquez MT. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr* 2001;11:183-193.
88. Chen S, Ferng S, Yang C, Peng S, Lee H, Chen J. Variable effects of soy protein on plasma lipids in hyperlipidemic and normolipidemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1099-1106.
89. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J. For the MRFIT Research Group: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
90. International Lipid Information Bureau. *The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice: Blood Lipids and Coronary Heart Disease*. 2nd edn. New York, International Lipid Information Bureau, 2000.
91. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
92. Erren M, Reinecke H, Junker R. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2355-2363.
93. Stenvinkel P, Lindholm B. C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it. *Blood Purif* 2005;23: 72-78.
94. Fanti P, Asmis R, Stephenson TJ, Sawaya BP, Franke AA. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation--correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2239-2246.
95. Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *J Nutr* 2001; 131: 1202-1206.
96. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, Vuksan V, Jackson CJ, Augustin LS, et al. Effect of soy-based breakfast cereal on blood lipids and oxidized low-density lipoprotein. *Metabolism* 2000; 49: 1496-1500.

97. Goldwyn S, Lazinsky A, Wei H. Promotion of health by soy isoflavones: efficacy, benefit and safety concerns. *Drug Metabol Drug Interact* 2000; 17: 261-289.
98. Chauveau P, Chadeaux B. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for arteriosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43: 72-77.
99. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: Prevalance, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997;52 :10-20.
100. Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, Okada K, Furasyo N, Shigematsu M, et al. Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factors in Japanese hemodialysis patients. *Atherosclerosis*.2003; 169: 183-192.
101. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int*. 1995;48: 820-826.
102. Leskinen Y, Lehtimaki T, Loimaala A, Lautamatti V, Kallio T, Huhtala H, et al. Carotid atherosclerosis in chronic renal failure-the central role of increased plaque burden. *Atherosclerosis*. 2003; 171:295-302.
103. Salonen R, Haapanen A, Salonen JT. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high-resolution B-mode ultrasonography: inter and intra observer variability. *Ultrasound Med Biol*. 1991;17:225-30.
104. Helena JT, Barry PM, Lakmini D, Marja C, Andriana F, Paul JN. Isoflavones Reduce Arterial Stiffness: A Placebo-Controlled Study in Men and Postmenopausal Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1066-1071.
105. Demet D. Hemodiyaliz ve Peritondiyalizi Uygulanan Hastalarda Ateroskleroz ve Aterosklerotik Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilimdalı, 2005.

8-ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Kozan'da doğdum. İlk, orta eğitimimi Diyarbakır ve Kayseri'de, lise eğitimimi Ankara'da tamamladım. 2001'de Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2004 TUS'unda Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazanarak araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.