

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEMODİYALİZ HASTALARINDA IV DEMİR
TEDAVİSİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma ÖZENÇ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN

ESKİŞEHİR

2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Fatma ÖZENÇ'e ait "Hemodiyaliz hastalarında IV demir tedavisinin endotel disfonksiyonu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

| | |
|--------------|--|
| Jüri Başkanı | Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN İç Hastalıkları Anabilim Dalı |
| Üye | Yrd. Doç. Dr. Garip ŞAHİN İç Hastalıkları Anabilim Dalı |
| Üye | Yrd. Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ İç Hastalıkları Anabilim Dalı |

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

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tüm değerli hocalarıma ve özellikle tez danışmanım olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN'a ve Yrd. Doç. Dr. Garip ŞAHİN'e, ultrasonografileri sabırla yapan Radyoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Nevbahar AKÇAR'a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Özenç, F. Hemodiyaliz hastalarında IV demir tedavisinin endotel disfonksiyonu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2010.

Demir desteği, hemodiyaliz (HD) hastalarında anemi tedavisinin önemli bir bileşenidir. Bununla birlikte bu hasta grubunda IV demir tedavisinin oksidatif stresi artırarak endotel disfonksiyonuna neden olduğuna ve kardiovasküler riski artırdığına dair endişeler mevcuttur. Biz bu çalışmada HD yapılan KBY olan hastalarda IV demir sükroz tedavisinin endotel disfonksiyonu (ED) üzerine akut ve subakut etkisini incelemeyi amaçladık. Çalışmaya 15 HD hastası ile böbrek fonksiyonları normal 16 DEA olan kontrol grubu alındı. Her iki grupta hb, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin saturasyonu, ferritin değerleri ve lipit profili çalışıldı. Ayrıca sonografik yöntemle brakial arterde entotel bağımlı vasodilatasyon (FMD) ve nitrogliserin-induced dilatasyon (NID) ölçüldü, biyokimyasal ED göstergelerinden olan NO ve asimetric dimetilarginin (ADMA) değerleri ölçüldü. Her iki gruba da 200mg IV demir sükroz verildikten 4 saat sonra ve haftada 200 mg olacak şekilde toplam 5 hafta IV demir sükroz (1000mg) verildikten 1 hafta sonra (6. hafta) brakial arterde sonografik vasodilatasyon parametreleri tekrar ölçüldü, 6. haftada kan tetkikleri tekrarlandı. Hasta ve kontrol grubunda IV demir sükroz tedavisi ile hb ve ferritin düzeyinde istatistiksel anlamlı bir artış sağlandı ($p<0.001$). Tedaviden önce HD hastalarında FMD kontrol grubuna göre önemli oranda düşüktü (%6,25 vs.%10.53 $p<0.05$). IV demir sükroz tedavisi hasta ve kontrol grubunda 4.saat ve 6. haftada sonografik FMD ve NID değerlerini etkilemedi. Biyokimyasal NO ve ADMA değerlerinde de anlamlı değişiklik saptanmadı. Bizim çalışmamıza göre HD hastaları böbrek fonksiyonları normal olan insanlara göre bozulmuş endotel fonksiyonuyla birlikte. Bununla birlikte HD hastalarında yüksek dozda ve tekrarlayan IV demir sükroz tedavisinin endotel üzerine akut ve subakut dönemde zararlı etkileri olmayıp bu hasta grubunda bu açıdan güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, IV demir sükroz, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu

ABSTRACT

Özenç, F. Evaluation of intravenous iron treatment on endothelial dysfunction in hemodialysis patients. Iron assistance is an important issue of anemia treatment in hemodialysis patients. There is concern about IV iron treatment to trigger endothelial dysfunction by stimulating oxidative stress and there by increases the cardiovascular risk. The aim of our study was to investigate the acute and subacute effect of IV iron sucrose treatment on endothelial dysfunction. Our study group consisted of 15 hemodialysis patients and 16 patients with iron deficiency anemia but with normal renal function . Hb, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation, ferritin levels and lipid profile were measured in the groups. Also--endothelial dependent vasodilatation (FMD) and nitroglycerin-induced dilatation (NID) in the brachial arteries were measured by ultrasonographic methods. Also the biochemical ED indicators like NO and ADMA were measured. Ultrasonographic vasodilatation parameters in the brachial arteries were measured in the groups after 4 hours of giving 200 mg IV iron sucrose and after giving IV iron sucrose (1000 mg) for 5 weeks (200 mg per week). The second measure was done at the sixth week after giving totale 1000 mg for 5 weeks. The whole blood measurements were repeated at sixth week. Hb and ferritin levels were statistically elevated after IV iron sucrose treatment ($p<0.001$). FMD levels were statistically low in the HD group in comparison to the control group (% 6.25 vs. % 10.53, $p<0.05$). IV iron sucrose therapy did not affect the ultrasonographic FMD and NID levels at the fourth hour and sixth week. NO and ADMA levels also did not change significantly. According to our study we can say that HD patients endothelial functions are deteriorated in comparison to people with normal renal function. High and repeated doses of IV iron sucrose treatment in the hemodialysis patients has no deteriorating effect on the endothelial either acute or subacutely and can be used safely.

Key Words: Hemodialysis, IV iron sucrose, oxidative stres, endothelial dysfunction.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xi |
| TABLolar DİZİNİ | xii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 5 |
| 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı | 5 |
| 2.1.1. Tanım | 5 |
| 2.1.2. İnsidans ve Prevalansı | 6 |
| 2.1.3. Etyoloji | 8 |
| 2.2. KBH'nda Kardiyovasküler Sorunlar | 9 |
| 2.2.1. Diabetes Mellitus | 11 |
| 2.2.2. Hipertansiyon | 13 |
| 2.2.3. Dislipidemi | 15 |
| 2.2.4. Anemi | 16 |
| Anemi ve Kardiyovasküler Mortalite İlişkisi | 17 |
| Anemi ve Oksidatif Stres | 17 |
| IV Demir Tedavisi | 18 |
| IV Demirin Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Olaylarla İlişkisi | 18 |
| IV Demir ve İnflamasyon İlişkisi | 19 |
| 2.2.5. Kalsiyum-Fosfor Metabolizması Bozuklukları ve Vasküler Kalsifikasyon | 19 |
| 2.2.6. Malnutrisyon, İnflamasyon ve Aterosklerozis | 20 |
| Yüksek Duyarlılıklı CRP | 21 |
| Malnutrisyon, İnflamasyon ve Aterosklerozis ve Mortalite İlişkisi | 22 |
| 2.2.7. Endotel Disfonksiyonu | 23 |
| Endotel Disfonksiyonu ve IV Demir İlişkisi | 24 |

| | |
|---|----|
| 2.2.8. Oksidatif Stres ve Endotel Disfonksiyonu | 24 |
| 2.2.9. Nitrik Oksit | 25 |
| 2.2.10. Asimetrik Dimetilarginin | 26 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 30 |
| 3.1. Çalışmadan Dışlanma Nedenleri | 32 |
| 3.2. Çalışmadan Çıkarılma Nedeni | 32 |
| 3.3. İstatistik | 32 |
| 4. BULGULAR | 33 |
| 5. TARTIŞMA | 58 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 66 |
| KAYNAKLAR | 68 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------|---|
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| ad | Anlamalı değil |
| ADMA | Asimetrik Dimetilarginin |
| Ca | Kalsiyum |
| CrCl | Kreatinin klirens |
| CVO | Serebrovasküler hastalık |
| DDAH | Dimetilarjinin Dimetilamin Hidrolaz |
| ED | Endotel disfonksiyonu |
| EDRF | Endotel kaynaklı gevşetici faktör |
| EPO | Eritropoetin |
| ESA | Eritropoez stimüle edici ajanlar |
| ET-1 | Endotelin-1 |
| Fe | Demir |
| FMD | Endotel bağımlı dilatasyon |
| FMF | Ailevi Akdeniz Ateşi |
| GFR | Glomerüler filtrasyon hızı |
| GN | Glomerulonefrit |
| Hb | Hemoglobin |
| HD | Hemodiyaliz |
| Htc | Hematokrit |
| IL-6 | İnterlökin-6 |
| IV | İntravenöz |
| KAH | Koroner arter hastalığı |
| KBH | Kronik böbrek hastalığı |
| KBY | Kronik böbrek yetmezliği |
| KVH | Kardiyovasküler hastalık |
| LVH | Sol ventrikül hipertrofisi |
| MDA | Malondialdehit |
| MI | Myokard enfarktüsü |
| MİA | Malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozis |
| NO | Nitrik oksit |

| | |
|-------|--------------------------------------|
| NOS | Nitrik oksit sentetaz |
| NTBI | Transferrine bağlı olmayan demir |
| OKB | Ortalama kan basıncı |
| OS | Oksidatif stres |
| P | Fosfor |
| PKBH | Polikistik böbrek hastalığı |
| PLT | Platelet |
| PRMT | Protein Arjinin N-metil Transferaz |
| PTH | Parathormon |
| ROS | Reaktif oksijen ürünleri |
| RRT | Renal replasman tedavisi |
| SDBY | Son dönem böbrek yetmezliği |
| TA | Tansiyon Arteryel |
| TDBK | Total demir bağlama kapasitesi |
| T.kol | Total kolesterol |
| TND | Türk Nefroloji Derneği |
| T.sat | Transferrin saturasyonu |
| VKI | Vücut Kitle İndeksi |
| WBC | Beyaz kan hücresi (white blood cell) |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| 1.1. Hasta (KRY) grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA değerlerinin karşılaştırılması. | 46 |
| 1.2. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA değerlerinin karşılaştırılması. | 46 |
| 1.3. Hasta (KRY) ve kontrol grupları arası bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA değerlerinin karşılaştırılması. | 47 |
| 2.1. Hasta (KRY) grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NO değerlerinin karşılaştırılması. | 47 |
| 2.2. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NO değerlerinin karşılaştırılması. | 48 |
| 2.3. Hasta (KRY) ve kontrol grupları arası bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NO değerlerinin karşılaştırılması. | 48 |
| 3.1. Hasta (KRY) grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki FMD % değerlerinin karşılaştırılması. | 49 |
| 3.2. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki FMD % değerlerinin karşılaştırılması. | 49 |
| 3.3. Hasta (KRY) ve kontrol grupları arası bazal, akut ve subakut dönemlerdeki FMD % ve NID % değerlerinin karşılaştırılması. | 50 |
| 4.1. Hasta (KRY) grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NID % değerlerinin karşılaştırılması. | 50 |
| 4.2. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NID % değerlerinin karşılaştırılması. | 51 |
| 5.1. Tedavi öncesi hasta (KRY) ve kontrol grupları arası Hb(g/dl) , htc, T.SAT ve ferritin (ng/ml) değerlerinin karşılaştırılması. | 51 |
| 5.2. Tedavi öncesi hasta (KRY) ve kontrol grupları arası TG (mg/dl), T.Kol.(mg/dl) , ve LDL-C (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması. | 52 |
| 5.3. Tedavi öncesi hasta (KRY) ve kontrol grupları arası albümin (g/dl) , Ca (mg/dl) ve P (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması. | 52 |
| 5.4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta (KRY) ve kontrol grupları arası PTH değerlerinin karşılaştırılması. | 53 |

| | |
|--|----|
| 6.1. 1 gr demir tedavisi sonrası hasta (KRY) ve kontrol grupları arası Hb (gr/dl), htc (%) ve T.SAT değerlerinin karşılaştırılması. | 53 |
| 6.2. 1 gr demir tedavisi sonrası hasta(KRY) ve kontrol grupları arası TG (mg/dl), T.Kol.(mg/dl) ve LDL-C (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması. | 54 |
| 6.3. 1 gr demir tedavisi sonrası hasta (KRY) ve kontrol grupları arası albümin (g/dl) , Ca (mg/dl) ve P (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması. | 54 |
| 7.1. Bazal ve subakut dönemde (1 gr demir tedavisi sonrası) hasta ve kontrol grupları arası ferritin (ng/ml) değerlerinin karşılaştırılması | 55 |
| 7.2. Bazal ve subakut dönemde (1 gr demir tedavisi sonrası) hasta (KRY) ve kontrol grupları arası PTH (pg/ml) değerlerinin karşılaştırılması. | 55 |
| 7.3. Bazal ve subakut dönemde (1 gr demir tedavisi sonrası) hasta (KRY) ve kontrolgrupları arası CRP (mg/l) değerlerinin karşılaştırılması. | 56 |
| 8.1. Hasta (KRY) grubunda bazal (tedavi öncesi) ve subakut dönemde (1 gr demir tedavisi sonrası) lipid profilinin karşılaştırılması. | 56 |
| 8.2. Kontrol grubunda bazal (tedavi öncesi) ve subakut dönemde (1 gr demir tedavisi sonrası) lipid profilinin karşılaştırılması. | 57 |

TABLOLAR

| | Sayfa |
|--|-------|
| 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması. | 6 |
| 2.2. ABD’de SDBY hastalarında etyolojik nedenler. | 8 |
| 2.3. Türkiye’de mevcut HD hastalarında SDBY nedenleri. | 9 |
| 2.4. Türkiye’de mevcut HD hastalarında ölüm nedenleri. | 10 |
| 2.5. Kronik Böbrek Hastalığında klasik ve üremiye bağlı kardiyovasküler risk faktörleri. | 11 |
| 2.6. Diyabetik nefropati gelişiminde etyolojik faktörler. | 12 |
| 2.7. HD hastalarında HT patogenezinde etkili faktörler | 14 |
| 2.8. Böbrek yetmezliğinde anemi gelişiminde etkili faktörler. | 17 |
| 2.9. Endotel hücrelerinin fonksiyonları | 23 |
| 2.10. ADMA yüksekliğinin nedenleri | 27 |
| 4.1. Hasta (Grup 1) ve kontrol grubunun (Grup 2) demografik özellikleri. | 33 |
| 4.2. Hasta (Grup 1) ve kontrol (Grup 2) grubu arasında tedavi öncesi değişkenlerin karşılaştırılması | 35 |
| 4.3. Hasta ve kontrol grupları arasında akut dönemde çalışılan değişkenlerin karşılaştırılması | 36 |
| 4.4. Hasta(Grup 1) ve kontrol (Grup 2) grubu arasında 1gr demir tedavisi sonrası değişkenlerin karşılaştırılması | 37 |
| 4.5. Hasta grubunda ADMA düzeylerinin karşılaştırılması. | 38 |
| 4. 6. Kontrol grubunda ADMA düzeylerinin karşılaştırılması | 38 |
| 4.7. Hasta (Grup 1) ve kontrol (Grup 2) grupları arası ADMA değerlerinin karşılaştırılması | 39 |
| 4.8. Hasta grubunda NO değerlerinin karşılaştırılması | 39 |
| 4.9. Kontrol grubunda NO düzeylerinin karşılaştırılması | 40 |
| 4.10. Hasta (Grup 1) ve kontrol (Grup 2) grupları arası NO değerlerinin karşılaştırılması | 40 |
| 4.11. Hasta grubunda FMD % ortalama değerlerinin karşılaştırılması | 41 |
| 4.12. Kontrol grubunda FMD % değerlerinin karşılaştırılması | 41 |
| 4.13. Hasta grupta NID % değerlerinin karşılaştırılması | 42 |
| 4.14. Kontrol grubunda NID % değerlerinin karşılaştırılması | 42 |

- 4.15. Hasta (KBY) ve kontrol grupları arasında tedavi öncesi ve 1 gr IV demir sükröz tedavisi sonrası (subakut dönem) FMD % , NID % , NO ve ADMA değerlerinin karşılaştırılması 45
- 4.16. Hasta grupta tedavi öncesi ve 1 gr demir tedavisi sonrası değişkenlerin karşılaştırılması. 44
- 4.17. Kontrol grubunda tedavi öncesi ve 1 gr demir tedavisi sonrası değişkenlerin karşılaştırılması 45

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada büyüyen bir halk sağlığı problemidir (1). KBH'nın gün geçtikçe prevalansı ve insidansı artmaktadır (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaklaşık 8 milyon yetişkinde evre 3, evre 4 ve evre 5 KBH (Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin 60 ml/dk/1.73m²) olduğu bilinmektedir (1). ABD'de 400000'in üzerinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastası bulunmaktadır ve 300000'in üzerinde hasta diyalize devam etmektedir (2). SDBY hastalarının yıllık mortalitesi % 9'a yaklaşmaktadır (3). Bu oran genel popülasyona göre 10-20 kat daha fazladır (3).

KBH olan hastalar kardiyovasküler hastalıklara eğilimlidir (4). KBH'nın erken evrelerinden başlayarak son döneme doğru ilerledikçe kardiyovasküler hastalık ve ölüm sıklığı da artmaktadır (5). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında 45 yaş ve altındaki diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite yüz kattan daha fazla artmıştır (5).

KBH'nda kardiyovasküler hastalığın etyolojisi komplekstir (6). Bu kısmen klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin artmış prevalansının sonucu olabilir (6). Her ne kadar KBH aterosklerozun risk faktörleriyle ilişkili olsa da yapılan hasta kohortunda görülen yüksek kardiyovasküler risk, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle tamamen açıklanamamaktadır (6). Yüksek riskin bir kısmı üremi ve diyalizle ilişkili spesifik risk faktörlerine bağlanabilir (7). Bunlar proteinüri, artmış renin anjiyotensin aldosteron aktivitesi, kronik volüm yükü, bozulmuş kalsiyum ve fosfor metabolizması, inflamasyon, infeksiyon, anemi, malnütrisyon, artmış homosistein seviyeleri, üremik toksinler, trombojenik faktörler ve oksidatif stres (OS)'i içermektedir (7). OS'in, KBH olan hastalarda artmış kardiyovasküler yüke belirgin katkıda bulunduğu düşünülmektedir (7). OS güncel terapötik girişimler için yeni bir hedef oluşturabilir (7). OS'in endojen nitrik oksit (NO)'i inaktive ettiği bilinmektedir ve yapılan birçok çalışma, deneysel NO yetersizliğinin sol ventrikül hipertrofisi (LVH)'ni artırdığını, hücre kültüründe hipertrofinin hemodinamik yüklenmeye bağlı olmadığını göstermektedir (7). Framingham çalışmasından, LVH'nin kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu

bilinmektedir (7). 58 yaş sonrası kardiyovasküler olayların ve ölümün en güçlü belirleyicisinin LVH olduğu söylenmektedir (7).

OS terimi ilk defa 1985'te Seis tarafından tanımlanmıştır (8). OS; aşırı artmış oksidan maddeler ve yetersiz antioksidan defans mekanizmaları sonucu doku hasarı olarak tanımlanmıştır (8). Oksidatif maddelerin üretimi fizyolojik olarak mikroorganizmalara ve malign hücelere karşı defans mekanizmasının, doku onarımının, iyileşmesinin ve remodelinginin bir parçasıdır (7). Ancak, OS'in uygunsuz aktivasyonu vasküler hasar ile sonuçlanabilir ve ateroskleroza ilerleyebilir (9).

Anemi akut ve kronik böbrek yetmezliği (KBY)'nin yaygın bir komplikasyonu ve genel klinik bir belirtisidir (10). SDBY olan hastalarda eritropoezi uyaran ajanlara yetersiz yanıtın en önemli sebebi demir eksikliğidir (11). Rekombinant insan eritropoetin (EPO) tedavisi ile optimal yanıtı ulaşılabilmek için yeterli demir deposunun varlığı kritik bir öneme sahiptir (12). Oral demirin HD hastalarında demir replasmanı ve idamesinde yetersiz olduğu bulunmuştur ve bu nedenle intravenöz (IV) demir tedavisi bu hasta popülasyonunda aneminin tedavisinde temel öge olmuştur (12). Demir eksikliği durumunda demir depolarını doldurmak için IV demir preparatları her bir diyaliz seansında belirli dozlarla toplam 1000 mg verilebilir (13). Demirin ateroskleroz ve vasküler hasara nasıl neden olduğu tam olarak anlaşılammıştır, bununla birlikte demir aracılı doku hasarının temel mekanizması endotelial hücre disfonksiyonuna neden olabilen artmış OS'dir (14,15). IV demir vasküler ve organ ilişkili yüksek reaktif bileşiklerinden dolayı pro-oksidan, proinflamatuvar ve sitotoksik etkiye sahip olabilir ve tüm IV demir preparatları lipit peroksidasyon ürünlerinde yoğun ve benzer bir artışa sebebiyet verir (16). Bununla birlikte IV demir tedavisinin OS üzerine minimal etkisinin olduğu (17) ya da etkisinin olmadığı yönünde de çalışmalar mevcuttur (18). Demir infüzyonu redoks aktif demir oluşumuna yol açmaktadır ki redoks aktif demir, güçlü prooksidanttır (19). Reaktif oksijen ürünleri (ROS)'nin oluşması, demire bağımlı lipid peroksidasyonunu tetiklemektedir (19). LDL'nin okside formu, aterogeneizde rol almaktadır ve hemodiyaliz (HD) hastalarında, LDL oksidasyonunun ortaya çıktığı gösterilmiştir (19). Demir infüzyonu, antioksidan

sistemi değiştirmektedir, üremik hastalar demirden bağımsız olarak antioksidan defansta çeşitli defektlere sahiptir ve demir toksisitesi bu defektlere arttırabilir (19). KBY damar duvarına yönelik demir toksisitesini arttırıcı özel bir durum sergileyebilir (19).

Biz bu çalışmada HD yapılan KBY olan hastalarda IV demir tedavisinin endotel disfonksiyonu (ED) üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Biyokimyasal ED göstergelerinden olan NO ve asimetrik dimetilarginin (ADMA) değerlerini, sonografik endotel bağımlı dilatasyon (FMD) yöntemi ile brakial arter damar duvar çapı ölçümü yöntemlerini kullandık. Çalışmaya en az son 6 aydır (mean 39.9±44.5 ay) HD desteği verilen, son 3 aydır IV demir tedavisi almamış, hemoglobin (hb) değeri 11gr/dl'nin, ferritin düzeyi 300 pg/ml altında olan 15 SDBY olan hasta ve kronik hastalığı olmayan, sadece demir eksikliği anaemisi (DEA) olan 16 kişilik kontrol grubu alındı. Hasta grubun yaş ortalaması 61, kontrol grubunun yaş ortalaması 42 idi. Hasta grubun kadın/erkek oranı 9/6, kontrol grubunun ise 14/2 idi. Hasta grubun SDBY etyolojileri; 7'si HT, 2'si DM, 1'i polikistik böbrek hastalığı (PKBH), 1'i Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), 1'i üreteral darlık, 1'i renal stenoz idi. 2 hastanın ise etyolojileri bilinmiyordu. KBY olan hastalar haftada 3 gün 4 saat süre ile standart HCO₃'lı HD tedavisi alıyordu. Hastaların alışma başlangıcında anamnezleri alındı, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların kullandığı ilaçlar (ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokörleri, aldosteron antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, alfa ve beta blokörler, nitratlar, digoxin, antiplateletler, anti asit, anti fosfat, D vitamin preparatları, antikoagölan, antidiyabetikler, vitamin preparatları) kaydedildi. Diyaliz yeterliliği (Kt/V)>1.2 (mean 1.37 ± 0.03) idi. Akut ya da kronik enfeksiyonu ya da sistemik hastalığı, aktif karaciğer hastalığı, akut myokard enfarktüsü (MI), serebrovasküler hastalık (CVO), konjestif kalp yetmezliği (NHYA klas III-IV) ve/veya periferik arter hastalığı olanlar ile endotel fonksiyonunu etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol gruplarımızın tedavi öncesi bazal değerlerini ölçtük. Her iki gruba da haftada 200 mg olmak üzere toplam 1 gr IV demir sükröz verildi. 200 mg IV demir sükröz sonrası 4. saatte IV demirin ED üzerinde akut etkisini ve 1 gr'lik tedavi sonrası 6.

haftada subakut etkisini değerlendirmeyi, hasta ve kontrol gruplarında ortak parametrelerin karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım

KBH, GFR'de azalma sonucu böbreğin sıvı ve solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir (20).

KBH tanısı aşağıdaki kriterlerden birinin sağlanması durumunda konulur (20):

- 1) GFR'de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan daha uzun süren yapısal ve işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan anormallikleri ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması,
- 2) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFR'nın 3 aydan uzun bir süre 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük olması.

Son yıllarda yayınlanan kılavuzlarda serum kreatinin düzeylerindeki hafif artış, kreatinin klirens (CrCl) değerinde hafif azalma ve/veya albüminüri varlığına dayanarak KBH tanısı konulmasının önemi vurgulanmıştır (20). Böbrek fonksiyon düzeyini değerlendirmek için tek başına serum kreatinin konsantrasyonu değerlendirilmemelidir (20). Çünkü özellikle yaşlılarda böbrek yetmezliğinin olduğundan daha az tanı almasına neden olunabilir (20). *Crockcroft-Gault* formülü veya *MDRD* formülü kullanılarak GFR hesaplamaları yapılabilir (20). 24 saatlik idrar toplama güçlüğü nedeniyle 24 saatlik idrarda CrCl ölçümü daha az kullanılmaktadır (20). MDRD formülü ile CrCl ölçümü internet üzerinden veya özel ölçüm aletleri ile yapılabilmektedir (20).

***Crockcroft-Gault* Formülü'ne göre Kreatinin Klirensi (ml/dk/1.73 m²):**

$((140 - \text{yaş}) \times (\text{vücut ağırlığı kg})) / ((72) \times (\text{serum kreatinin mg/dl}))$

Bulunan değer bayanlar için 0.85 ile çarpılır.

KBH evrelerinin böbrek fonksiyonlarına göre tanımlanması hastaların değerlendirilmesinde önemli kolaylıklar sağlamaktadır (21).

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması (21).

| Evre | Tanım | GFR (ml/dk/1.73 m ²) | Prevalans (%) (Genel Toplum) | Prevalans (%) (KBH'da) |
|------|---|----------------------------------|------------------------------|------------------------|
| 1 | Böbrek hasarı var (Normal veya artmış GFR ile birlikte) | ≥90 | 3.3 | 64.3 |
| 2 | Hafif GFR azalması | 60-89 | 3.0 | 31.2 |
| 3 | Orta düzeyde GFR azalması | 30-59 | 4.3 | 4.3 |
| 4 | Ağır GFR azalması | 15-29 | 0.2 | 0.2 |
| 5 | SDBY | <15 | 0.1 | 0.2 |

2.1.2. İnsidans ve Prevalans

SDBY insidansı nüfusun yaş, ırk ve cinsiyet özelliklerine göre coğrafik farklılıklar göstermektedir (22). NHANES 2003-2006 verilerine göre ABD'de 2006 yılında SDBY nokta insidansı milyon nüfus başına 380, SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 1650 saptanmıştır (23). NHANES 1999-2006 verilerinde MDRD'ye göre hesaplanan GFR'ye göre belirlenen yaşa ve evrelere göre KBH prevalansına bakıldığında 20-39 yaş arası evre 1 oranı % 3.6, evre 2 oranı % 1.8, evre 3 oranı % 0.5, evre 4-5 oranı % 0.1, 40-59 yaş arası evre 1 oranı % 3.3, evre 2 oranı % 3.9, evre 3 oranı % 4.2, evre 4-5 oranı % 0.2, 60 yaş üzeri evre 1 oranı % 2.3, evre 2 oranı % 8.4, evre 3 oranı % 26.3 ve evre 4-5 oranı % 1.8'dir (23). ABD'de NHANES 1999-2006 verilerine göre 20 yaş üzeri popülasyonda evrelere göre KBH prevalansına bakıldığında evre 1 oranı % 3.2, evre 2 oranı % 4.1, evre 3 oranı % 7.8, evre 4 ve evre 5 oranı % 0.5'tir (23). ABD'de 2007 verilerine göre

SDBY prevalansına bakıldığında 0-19 yaş arası diyaliz oranı % 0.6, 20-44 yaş arası % 14.5, 45-64 yaş arası % 41.3, 65-74 yaş arası % 22.5, 75 yaş üzeri % 21.12'dir (23). ABD 2007 verilerine göre toplam diyalize alınan hasta sayısı 368544'tür (23). ABD'de 2007 yılı SDBY hastalarında yaşlara göre renal transplantasyon prevalansına bakıldığında 0-19 yaş arası % 3.4, 20-44 yaş arası % 28, 45-64 yaş arası % 51.6, 65-74 yaş arası % 13.9 ve 75 yaş üzeri % 3.1 saptanmıştır (23). ABD'de renal trans yapılan hastaların sayısı 158739'dur (23).

Türkiye'de 2008 yılında renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 756 olarak saptanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) (Sağlık Bakanlığı verilerine göre düzeltilmiş prevalans 847'dir) (24). Geçen yıla göre prevalansta artma dikkati çekmiştir (24). 2008 yılında Türkiye'de RRT insidansı 188 olarak hesaplanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) (24). Türk Nefroloji Derneği (TND) 2008 verilerine göre ülkemizde mevcut erişkin SDBY hastalarının sayısı 52827'dir (24). SDBY hastalarında RRT tiplerine bakıldığında % 74.9'unu HD hastaları, % 9.6'sını periton diyaliz hastaları ve % 14.4'ünü renal trans hastaları oluşturmaktadır (24). 2008 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında izlenen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarına baktığımızda % 56'sını erkek, % 44'ünü kadın hastalar oluşturmaktadır (24). 0-19 yaş arası HD yapılan erkek hastaların sayısı 210, oranı % 0.5, kadın hastaların sayısı 195, oranı % 0.5, 20-44 yaş arası erkek hastaların sayısı 5133, oranı % 13.1, kadın hasta sayısı 3650, oranı % 9.3, 45-64 yaş arası erkek hasta sayısı 9425, oranı % 24, kadın hasta sayısı 7192, oranı % 18.3, 65-74 yaş arası erkek hasta sayısı 4857, oranı % 12.4, kadın hasta sayısı 4214, oranı % 10.7, 75 yaş üzeri erkek hasta sayısı 2327, oranı % 5.9, kadın hastaların sayısı 4332, oranı % 5.1'dir (24). HD'e alınan toplam erkek hasta sayısı 21952, kadın hasta sayısı 17256'dır (24). 2008 yılı içinde ilk kez RRT'ne başlanan ve 90 günden uzun süre izlenen hastaların uygulanan RRT tiplerine göre dağılımına bakıldığında HD hasta sayısı 12033, oranı % 82.7, PD hasta sayısı 1313, oranı % 9, renal trans yapılan hasta sayısı 1244, oranı % 8.5'dir (24).

2.1.3. Etyoloji

KBH birçok nedene bağlı gelişebilir (23). ABD’de 2007 verilerine göre KBH’nın en sık nedeni diyabetik nefropatidir (23). Diğer nedenler arasında görülme sıklığına göre sırası ile HT, glomerulonefrit (GN), kistik ve ürolojik hastalıklar yer almaktadır (23). TND 2008 verilerine göre Türkiye’de mevcut HD hastalarında en sık neden diyabetik nefropatidir (24). Tip 1 DM görülme oranı % 4.6, Tip 2 DM görülme oranı ise % 23.3’tür (24). 2. en sık neden HT’dur, görülme oranı % 26.4’tür (24). İlginç olarak etyolojisi bilinmeyen durumlar % 16.1 ile etyolojide 3. sırada yer almaktadır (24). Diğer nedenler ise sırasıyla kronik GN, diğer nedenler, PKBH, piyelonefrit ve amiloidozdur (24).

Tablo 2.2. ABD’de SDBY hastalarında etyolojik nedenler (<http://www.usrds.org> 2009). (23).

| Neden | Hasta sayısı | % |
|-------------------------------------|--------------|------|
| Diyabetik Nefropati | 197.037 | 37.4 |
| HT | 127.935 | 24.3 |
| Glomerülonefrit | 81.599 | 15.5 |
| Kistik / Heredieter / Konjenital H. | 24.828 | 4.7 |
| Ürolojik hastalıklar | 13.139 | 2.5 |
| TOPLAM | 527.283 | |

Tablo 2.3. Türkiye’de mevcut HD hastalarında SDBY nedenleri (2008) (24).

| Neden | % |
|--------------------------------|------|
| Diabetes Mellitus | 27.9 |
| Hipertansiyon | 26.4 |
| Kronik Glomerülonefrit | 8.7 |
| Polikistik Böbrek Hastalıkları | 4.4 |
| Piyelonefrit | 4.2 |
| Amiloidoz | 2.1 |
| Renal Vasküler Hastalıklar | 1.2 |
| Diğer nedenler | 7.8 |
| Belirsiz | 16.1 |
| Bilgi yok | 1.3 |

2.2. KBH’nda Kardiyovasküler Sorunlar

RRT’ne rağmen SDBY’de yıllık mortalite % 12-17 arasındadır (3,25). Diyaliz tedavisinin ilk birkaç yılında artan erken ölüm nedenleri arasında ilk iki sırada % 50 ile kardiyovasküler hastalık (KVH)’lar ve % 25 ile enfeksiyonlar yer almaktadırlar (3,25). SDBY olan hastalarda en önemli ölüm nedeni KVH’dır (3). KVH nedeniyle ölüm hızı SDBY olan hastalarda normal popülasyona göre 45 yaş altında yüz kat, 45 yaş üstünde ise on kat daha yüksektir (3,25). TND 2008 verilerine göre HD hastalarında en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylardır (24). Sonra sırasıyla malignite, serebrovasküler olaylar ve enfeksiyonlar gelmektedir (24).

Tablo 2.4. Türkiye’de mevcut HD hastalarında ölüm nedenleri (2008) (24).

| Neden | ölen hasta sayısı | tüm ölümlere oranı | toplam hasta sayısına oranı |
|-------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|
| Kardiyovasküler olaylar | 2072 | 50 | 5.3 |
| Malignite | 454 | 11 | 1.2 |
| Serebrovasküler olay | 438 | 10.6 | 1.1 |
| İnfeksiyonlar | 318 | 7.7 | 0.8 |
| GİS kanama | 62 | 1.5 | 0.2 |
| Karaciğer yetmezliği | 52 | 1.3 | 0.1 |
| Akciğer embolisi | 36 | 0.9 | 0.1 |
| HD reddetme | 23 | 0.6 | 0.1 |
| Diğer nedenler | 569 | 13.7 | 1.5 |
| Nedeni bilinmeyen | 117 | 2.8 | 0.3 |
| TOPLAM | 4141 | 100 | 10.6 |

KBH koroner arter hastalığı (KAH), SVH gibi sık görülen KVH’ların yanında perikardit, aritmi, infektif endokardit gibi kardiyovasküler sistemi ilgilendiren diğer hastalıklar için de risk faktörüdür (25,26). KBH’na sıklıkla eşlik eden sistemik HT, hiperlipidemi, DM, hiperhomosisteinemi, hiperparatiroidizm gibi durumlar da riskin oluşmasına katkıda bulunur (25,26).

KBH’nda kardiyovasküler risk faktörlerini klasik ve üremiye özgü risk faktörleri olarak 2 grupta toplamak mümkündür.

Tablo 2.5. Kronik Böbrek Hastalığında klasik ve üremiye bağlı kardiyovasküler risk faktörleri (27).

| Klasik | Üremiye Bağlı |
|------------------------------|--|
| Yaş | Anemi |
| Erkek cinsiyet | Proteinüri |
| Hipertansiyon | Hiperhomosisteinemi |
| Yüksek LDL kolesterol, Lp(a) | Ca-P metabolizma bozukluğu |
| Düşük HDL kolesterol | Kardiyak output artışı |
| Diabetes Mellitus | Hipervolemi |
| Sigara | Oksidatif stress |
| Fiziksel inaktivite | İnflamasyon |
| Menapoz | Malnutrisyon |
| Ailede KVH öyküsü | Endotel disfonksiyonu |
| Sol Ventrikül Hipertrofisi | Uyku apne sendromu |
| | Nitrik Oksit-endotelin denge değişiklikleri (ADMA artışı) |
| | Trombojenik faktörler (Faktör VII eksikliği, hiperfibrinojenemi) |
| | Uyku düzensizlikleri |

2.2.1. Diabetes Mellitus

Diyabetik nefropati, DM'un en ciddi komplikasyonlarından birisidir ve SDBY'nin en sık nedenidir (28). ABD'de RRT gereken hastaların % 37.4'ünden DM sorumludur (23). Ülkemizde ise SDBY olan hastaların % 26.1'inden DM sorumludur (24).

DM tanısından yaklaşık 15 yıl sonra, albüminüri (>30 mg/dl) saptanır ve daha önce artmış olan böbrek kan akımı ve GFR normale dönmüştür (29). Aşırı albüminüri (>300mg/gün) geliştiğinde farmakolojik tedavi GFR'deki düşme hızını yavaşlatabilse de, hiçbir girişimin SDBY'ne gidişi engellediği gösterilememiştir (29). Albüminürinin ortaya çıkışından sonraki 5 yıl içerisinde hastaların % 50'sinde GFR'de % 50 azalma ve serum kreatininde iki kat artış oluşur (29). Ortalama olarak

ikinci bir beş yıl içerisinde bu hastaların % 50'si SDBY'ne ilerler (29). Yirminci yılda aşikar proteinürisi olan diyabet hastalarının % 75'inden fazlası SDBY'ne ilerlemiş olacaktır (29).

Tablo 2.6. Diyabetik nefropati gelişiminde etyolojik faktörler (30):

| |
|---|
| 1. Kötü glisemik kontrol (açlık plazma glukozu >140-160 mg/dl; A1C >% 7-8) |
| 2. Genetik faktörler |
| 3. Hemodinamik bozukluklar (artmış böbrek kan akımı ve GFR, artmış glomerüler basınç) |
| 4. Sistemik HT |
| 5. Metabolik Sendrom |
| 6. İnflamasyon (hsCRP, fibrinojen yükseklikleri) |
| 7. Vasküler permeabilite değişikliği |
| 8. Aşırı protein alımı |
| 9. Metabolik bozukluklar (anormal polyol metabolizması, ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşması) |
| 10. Karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasındaki anormallikler |
| 11. Yapısal bozukluklar (glomerüler hipertrofi, mezengial genişleme, glomerüler bazal membran kalınlaşması) |
| 12. İyon pompası bozuklukları (artmış Na-H pompası ve azalmış Ca-ATPaz pompası) |
| 13. Hiperlipidemi (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) |
| 14. Protein kinaz C aktivasyonu. |

Diyabetli hastalar kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşımaktadır (31). DM'lu hastalarda ED gözlenebilmektedir (31). DM'ta hiperglisemi protein kinaz C'yi aktive eder ve bunun sonucunda vazokonstriktör prostoglandinlerin salınımı artmaktadır (32). Hiperglisemi endotelial NO sentezini azaltabilir, bu durum NO salınımının ve aktivitesinin azalmasına yol açar (32).

2.2.2. Hipertansiyon

ABD’de (23) veTürkiye’de SDBY nedenleri arasında 2. en sık neden HT’dur (24). HT patogenezinde rol oynayan en önemli nedenler artmış intravasküler sıvı, sempatik hiperaktivite ve buna bağlı renin-anjiyotensin aktivitesindeki artmanın neden olduğu vazokonstriksiyondur (33). HT’a yol açan diğer mekanizmalar, vazodilatasyon etkisi olan prostaglandinler ve NO seviyesinde azalma, vazokonstriktör etkisi olan endotelinde artma ve sonuçta periferik vasküler direncin artmasıdır (33). HD hastalarında HT çoğunlukla sistolik HT olup sertleşmiş, esnek olmayan damarların oluşmasından kaynaklanır (34). Bir endojen molekül olan ADMA, L-arjininden NO oluşumunu sağlayan nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimini inhibe eder (34,35). Bu molekül SDBY hastalarında birikir ve bu yolla vazodilatör olan NO oluşumunu engeller (34,35). Bu mekanizma da HT patogenezinde rol alır (39,40). KBH’da sık rastlanan sekonder hiperparatiroidizm de patogenezin sorumludur (33,35).

Tablo 2.7. HD hastalarında HT patogeneğinde etkili faktörler

| |
|--|
| 1. Sodyum ve plazma volümünde artma |
| 2. Vazokonstriktör aktivitede artma |
| Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi |
| Sempatik sinir sistemi |
| Endotelin |
| Endotelin benzeri substratlar |
| 3. Vazodilatatör aktivitede azalma |
| Nitrik oksit |
| Kininler |
| Atrial natriüretik peptit |
| 4. Eritropoetin kullanımı |
| 5. Parathormon |
| 6. Arteriyel yapısal değişiklikler |
| 7. Önceden varolan hipertansiyon |
| 8. Renovasküler Hastalıklar |
| 9. Diğerleri: Anemi, Arterio-venöz fistül, Vazopresin, Serotonin |

Diyaliz hastalarında uygun kan basıncı <130/80 mmHg'dir (34). Yeterince veri olmasa da, bu hastalarda kan basıncını 140/90 mmHg ve altında tutmanın KVH riskini azalttığı belirtilmektedir (34). Elde edilen bilgiler ışığında, diyaliz öncesi kan basıncının hedef alınması uygun görünmektedir (34).

ABD'de Ulusal Böbrek Vakfı (*National Kidney Foundation*) (NKF) bildirisine göre, KBY olan veya böbrek nakli yapılmış diyalize girmeyen hastalarda hedeflenen kan basıncı 130/85 mmHg'nin altında; >1 gr/gün proteinürisi olanlarda ise 125/75 mmHg'nin altında olmalıdır (36). Bu hedefler 2003 yılında yayınlanan JNC 7 raporunda sırasıyla <130/80 mmHg ve <125/75 mmHg olarak belirlenmiştir (37). Tercih edilmesi gereken ilk tedavi yöntemi, KBY olan hastalarda su ve tuz kısıtlaması ile diüretikler, diyaliz hastalarında ise su ve tuz kısıtlaması ile etkin diyalizdir (33,38).

2.2.3. Dislipidemi

Diyaliz hastalarında dislipidemi prevalansı yüksektir (39). SDBY'nde yaklaşık % 70 hastada görülen hipertrigliseridemi lipid anormalliklerinin en yaygınıdır (39). TG yüksekliğinin nedeni lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz aktivitesinin azalması sonucu klirens azalması ve insülin direncindeki artış olduğu düşünülmektedir (40). GFR 50 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde lipid metabolizmasında anormallikler ortaya çıkmaya başlar (41).

LDL kolesterolün okside LDL halini alması aterosklerozda önemli bir etkindir (42). KBH'nda üremi nedeniyle artan OS, kompleman ve sitokin üretimi, LDL kolesterolün endotel hücrelerine girip burada okside LDL halini almasına neden olur (42). Okside LDL makrofajlarca fagosite edilerek köpük hücresi oluşacaktır (42). Bu köpük hücresinin salgıladığı sitokinler ve inflamatuvar yanıt endotel hasarını başlatacaktır (42).

ROS özellikle de okside lipid bileşenleri aterosklerozda anahtar mediyatör olan okside LDL formasyonuna yol açmaktadır (43). Okside LDL sadece köpük hücre formasyonu oluşturmak üzere makrofajları bir araya getirmekle kalmaz, bunun dışında endotel hücreleri içeren damar duvarı için direkt sitotoksiktir (43). Bundan başka, okside LDL endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin reseptörlerinde upregülasyona yol açarak aterosklerotik prosese kuvvetle katkıda bulunduğu gösterildi (43). Okside LDL, IL1 ve monositler aracılığı ile büyüme faktörünü stimüle etmekte ve düz kas hücrelerinde reseptör ekspresyonuna yol açmaktadır (43).

Ulusal Böbrek Vakfı ve 2001 *National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III)* klavuzlarına göre KBH'nda LDL-kolesterolün 100 mg/dl ve altına düşürülmesi gereklidir (44). LDL-kolesterol 100 mg/dl'nin üzerinde ise diyet, 130 mg/dl'nin üzerinde ise ilaç tedavisi uygundur (45). Bu hastalarda 3-hidroksi-3 metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri LDL kolesterolün düşürülmesinde en etkili ve ilk seçenek ilaçlardır (45). TG 500 mg/dl'nin, HDL dışı kolesterol 130 mg/dl'nin altında olacak şekilde

tedavi düzenlenmelidir (45). Yüksek TG tedavisi için ilk basamak tedavi olarak fibratlar veya niasin tedavisi seçilmelidir (45).

2.2.4. Anemi

Anemi, KBY olan hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli nedenlerden birisidir (46). KBY olan hastaların % 90'ından fazlasında anemi görülmektedir (46). Aneminin en sık nedeni EPO yetersizliğine bağlı azalmış eritropoezdir (46). KBH'na bağlı anemide hb düzeyinin düşüklüğüne rağmen EPO düzeylerinde düşüklük tespit edilir (46). EPO kemik iliğindeki eritrosit serinin öncü hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlandığında bu hücrelerin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve matür eritrosit haline gelmesini hızlandırır (46). Dolaşımdaki EPO'nun yaklaşık % 90'ının böbreklerde peritübüler alandaki fibroblast benzeri intertisyel hücrelerce üretilmesi nedeniyle böbrekler eritropoez sürecinde çok önemli bir rol oynamaktadır (46).

Mutlak ve fonksiyonel demir eksikliği ile ilişkili renal anemi nedenleri: Diyetle yetersiz demir alımı, HD'de ekstrakorporal dolaşım ile kan kaybı, gastrointestinal sistemden kan kaybı, sık tanısal kan örneği alınması, yetersiz intestinal demir absorpsiyonu ve makrofajlar tarafından demir salınımının inhibisyonu ve eritropoez stimüle edici ajanlarla tedavi süresince artmış demir ihtiyacıdır (47). Uluslararası tedavi rehberleri aneminin IV demir ile tedavisini önermekte ve Hb düzeyinin 11gr/dl üzerinde tutulmasını tavsiye etmektedir (48). KBH'nda DEA'nde belirlenmiş parametreler; hb konsantrasyonu, Htc, MCV, rutin biyokimyasal serum albümini ve transferrin, serum demir ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin saturasyonu (T.sat) ve serum ferritindir (49). Normal renal fonksiyona sahip hastalarda demir eksikliği serum ferritin düzeyinin 30 mikrog/L altında olmasıyla karakterizedir (47). KBY olan hastalarda demir eksikliğinde ferritin düzeyi 100 mikrog/l'dir ve kronik inflamasyonun sonucu olarak yaklaşık 3 kat artmıştır (47).

Tablo 2.8. Böbrek yetmezliğinde anemi gelişiminde etkili faktörler (46).

| |
|---------------------------|
| Eritropoetin yetersizliği |
| Kanama |
| Alüminyum birikimi |
| Hiperparatiroidi |
| Folik asit eksikliği |
| Yetersiz diyaliz |
| Demir eksikliği |
| Üremik toksinler |

Anemi ve Kardiyovasküler Mortalite İlişkisi

Anemi periferik vasküler rezistansta ve plazma vizkositesinde düşüşle sonuçlanırken, venöz dönüşte artışa neden olur (50,51). Oksijen içeriği düşük hb kalp hızı ve vasküler tonüste artışa neden olur (50,51). Bunlara bağlı olarak kardiyak output artışı ve nihayetinde arteryel volüm ve sol ventrikül kitle artışı gerçekleşir (50,51). Bu olayların sonucu olarak LVH, arteryel hipertrofi ve arteriosklerozis gelişir (50,51). Birçok çalışmada KBH'nda anemi ile istenmeyen kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki gösterilmiştir (50,51). Bu çalışmalardan birinde hb 8.8 gr/dl altında olan KBH hastalarında sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği ve total mortalite anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (50,51).

Hb'deki her 1gr/dl'lik düşüş kalp yetmezliği riskini % 25, ekokardiyografik olarak tespit edilmiş SVH'ni % 42 ve ölüm riskini % 14 arttırmaktadır (52).

Anemi ve Oksidatif Stres

KBY olan hastalarda anemi yaygındır ve OS'in başlıca nedeni olarak görülmektedir (4). Aneminin düzeltilmesi, OS'in ve bununla birlikte kardiyovasküler riskin azaltılmasında etkili olabilmektedir (4). KBY olan hastalarda aneminin eritropoez stimüle edici ajanlar (ESA)'la düzeltilmesinin, hastaları OS'ten koruduğunu belirten çalışmalar artmaktadır (4).

IV Demir Tedavisi

IV demir tedavisi şiddetli demir eksikliği ile birliktelik gösteren HD, periton diyalizi yapan hastalar ve prediyaliz hastalarında tavsiye edilmektedir (53). İdame fazında düşük doz IV demir (HD sırasında 10-20 mg ya da 2 haftada bir 100 mg) tedavisi, demir aşırı dozunu önlemekte ve potansiyel yan etkileri minimuma indirmektedir (53). Yan etki oranı 200000'de 1'in altında olan düşük molekül ağırlıklı dekstran, demir glukonat ve demir sükrozun kullanıma girmesine rağmen, anemi tedavisinde parenteral demir rezistansı gelişimi devam etmektedir (54). Günümüzde demir yerine koyma tedavisinde güvenilirliği fazla olan demir sükroz, demir dextrans ve demir glukonat kullanılmaktadır (54).

IV demirin tüm formları akut yan etkilerle ilişkili olabilir. Tedavide kullanılan demir dozları 10-500 mg arasındadır, yan etki oranı % 0-36 arasındadır (47). IV demir tedavisinde potansiyel risk faktörleri rash, dispne, wheezing ya da anafilaksi gibi akut alerjik reaksiyonları içermektedir, uzun dönem komplikasyonları ise güçlü oksidasyon ürünlerinin üretimi, lipid peroksidasyonun başlatılması ve üretimi, ED , vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve/veya hücre defansının inhibisyonu ile ilişkilidir (47). Demir dekstran tedavisi yeni üretilen IV demir preparatları ile karşılaştırıldığında tip 1 reaksiyon riski daha fazladır (47). Demir sükroz ise hipersensitivite reaksiyonları açısından en düşük riske sahiptir (47).

IV Demirin Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Olaylarla İlişkisi

IV demir tedavisi alanlarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı rapor edilmiştir (47). Parenteral demir tedavisi, transferrin saturasyonu ve demir düzeyini arttırmaktadır, bu durum HD hastalarında OS'i ağırlaştırarak etmektedir (55). OS antioksidan ve prooksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır, potansiyel hasar prooksidan düzeylerinin artışıyla ilişkilidir (55). Böylece sonuçta ortaya çıkan OS en fazla HD hastalarında görülmektedir (55). Bu hastalarda antioksidan defans, prooksidan HD faktörleri tarafından zayıflatıldığı için OS artmaktadır, renal anemideki artışla OS daha da artmaktadır (55). Anemik durumdaki OS'in en olası kaynakları, diğer mekanizmalara ilave olarak serbest radikal üretiminde artışa yol açan yetersiz doku oksijen desteğidir (55). Dolaşan kırmızı hücrelerin, doku ve

organlarda antioksidan üretimini sağlayan hareketli serbest radikal temizleyicilerin düşük düzeyleri bu mekanizmalara katkıda bulunmaktadır (55).

Demir infüzyonu redoks aktive demir oluşumuna yol açmaktadır (19). Redoks aktif demir güçlü prooksidandır (19). ROS'nin oluşması, demire bağımlı lipid peroksidasyonunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (19).

Ferröz demir sitotoksosite ve doku hasarını arttıran hidroksil radikal ürünleri için kofaktördür (4). Bu durum IV demir tedavisinin oksidatif stresi, bununla birlikte KBY'nin bilinen sonuçlarından olan ED'nu, inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıkları şiddetlendirdiği görüşünü arttırmaktadır (4). Ardarda ya da kombine IV demir ve ESA tedavisinin demir eksikliği olan KBY hastalarında yararlı olduğu açıktır (4). Bu tedavi rejiminin KBY olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini önlediği düşünülmektedir (4).

IV Demir ve İnflamasyon İlişkisi

IV demir tedavisi potansiyel sistemik inflamasyona neden olarak KBY olan hastaları etkilemektedir (47). IV demir sükröz tedavisi HD hastalarında dolaşımdaki sitokin düzeylerini pozitif yönde etkilemektedir, TNF alfa düzeyini azaltırken IL4 düzeyini arttırmaktadır (47).

2.2.5. Kalsiyum-Fosfor Metabolizması Bozuklukları ve Vasküler Kalsifikasyon

KBY olan hastalarda kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) homeostazisinin bozulmasına bağlı çeşitli derecelerde parathormon (PTH) artışı, kemik mineral metabolizmasında değişiklikler ve paratiroid bezinin hiperplazisi görülür (56,57). Bu durum sekonder hiperparatiroidizm olarak adlandırılır (56,57). Sekonder hiperparatiroidizm, SDBY bulunan hastaların hemen hemen hepsinde değişik derecelerde bulunmaktadır (56,57). Diyet ve medikal tedavi ile kontrol altına alınmadığı zaman ciddi sekonder hiperparatiroidizm tablosu oluşmaktadır (56,57). Uzun süreli ve kontrolsüz PTH artışı; üremik kardiyomiyopati, üremik ensefalopati, nöropati, karbonhidrat intoleransı, impotans, HT ve aneminin kontrolsüzlüğü gibi üremik komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır (56,57).

P retansiyonu SDBY'nde yumuşak doku kalsifikasyonu için önemli bir risk faktörüdür (58). Hiperfosfatemi, vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri transformasyona uğramasına yol açar (58). Bu hücrelerin de “kemik ilişkili proteinler” salgılaması sonucunda vasküler kalsifikasyon meydana gelir (58). Ayrıca Ca içeren fosfor bağlayıcılarının kullanımı kalsifikasyona katkıda bulunur (58).

Ca retansiyonu da vasküler kalsifikasyona katkıda bulunur (59). HD hastalarında Ca içermeyen fosfor bağlayıcılarının kullanımı ile koroner arter ve aort kalsifikasyonu progresyonunun azaldığı gösterilmiştir (59).

Ca, P ve PTH anormallikleri aterosklerozis, arteriyel ve kalp kapak kalsifikasyonlarına neden olur (60). Bu tür kalsifikasyonlar özellikle yaşlı diyaliz hastalarında daha sıktır (60).

Güncel klavuzlar diyaliz tedavisi altındaki KBH hastalarında serum P düzeyinin 3.5-5.5 mg/dl, Ca x P <55 mg²/dl² ve PTH 150-300 pg/ml arasında tutulmasını önermektedirler (61). Ca içeren P bağlayıcı tedaviden hiperkalsemik, aşırı kalsifikasyonu olan, düşük PTH düzeylerinde veya önemli ölçüde yükselmiş Ca x P'u olan hastalarda kaçınmak gerekmektedir (61). 6407 HD hastasında yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların % 39'unda serum P seviyeleri 6.5 mg/dl'den yüksek ve % 20'sinde Ca x P sonucu 72 mg²/dl²'nin üzerinde saptanmıştır (58).

2.2.6. Malnutrisyon, İnflamasyon ve Aterosklerozis (MIA)

Malnutrisyon, yetersiz, aşırı veya dengesiz alınan protein, enerji veya diğer besinlerin doku, tüm vücut fonksiyonları ve klinik sonuçlar üzerine yaptığı ölçülebilir yan etkilerin oluşturduğu beslenme durumu olarak tanımlanabilir (62). SDBY hastalarında çeşitli faktörler malnutrisyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (63,64). Bu faktörlerin başlıcaları; diyet ve üremik semptomlar nedeniyle gıda alımının azalması, artmış istirahat enerjisinin ve artmış katabolizma hızının varlığı, diyabet gibi komorbid durumların varlığı, diyaliz sırasında oluşan protein kayıpları ve ülkemiz için önemli olan düşük sosyoekonomik durumdur (63,64). Malnutrisyon sıklığı HD hastalarında % 23-76, PD hastalarında ise % 18-50 arasında rapor edilmiştir (63,64).

Kronik inflamasyon, SDBY’inde yaygın özelliklerden biridir ve bu morbiditenin ve mortalitenin major nedenidir (43). Kronik inflamasyon KBY olan hastalarda ateroskleroz ve malnütrisyonla ilişkilidir (43).

SDBY kronik inflamatuvar bir durumdur (65). Serum CRP, TNF- α , serum amiloid A ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri inflamasyonun göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (65). SDBY hastalarının normal popülasyona göre 10 kat daha yüksek serum proinflamatuvar sitokin düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir (65). HD hastalarının % 35-60’ında inflamasyon bulgularına rastlanırken, bu oran prediyaliz hastalarında biraz daha düşüktür (65). Stenvinkel ve arkadaşları prediyaliz hastalarında CRP düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir (66). Kardiyovasküler hastalığı olan SDBY hastalarının daha yüksek serum IL-6 düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (67). Artmış serum CRP ve IL-6 düzeyleri ile erken ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki diyaliz hastalarında hem kesitsel (68), hem de prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (67).

Aterosklerozis, arteryel intimanın inflamatuvar, fibrotik ve fokal bir hastalığıdır (85). SDBY hastalarında inflamasyon ve ED arasında ilişki vardır (69). IL-1’in, intersellüler adezyon molekülü-1’in (ICAM-1) yukarı regülasyonuna neden olarak aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (69). Zoccali ve arkadaşları, vazodilatör etkili NO’in inhibitörü olan ADMA serum düzeyinin artışı ile SDBY hastalarında ADMA birikiminin aterosklerozisi hızlandırdığını bildirmişlerdir (70). Bolton ve arkadaşları ise TNF- α ve IL-6 düzeyi ile endotel bağımlı vazodilatasyon arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir (71).

Yüksek Duyarlılıklı CRP (hs CRP)

CRP 5 alt birimden oluşan, 125.000 molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir (72,73). Karaciğerde IL-6’nın kontrolü altında sentezlenir (115,116). İnflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir (72,73). Bir akut faz reaktanıdır (72,73). İnflamasyon, enfeksiyon, malignansi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum serum CRP düzeylerinde artışa yol açar (72,73). Aterosklerozisin inflamatuvar komponentlerinin anlaşılmasında CRP’nin önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır (72,73). Bu amaçla hsCRP ölçüm metodları geliştirilmiştir (72,73).

Yüksek duyarlılıklı CRP seviyelerinin aterosklerozis ve damarsal ölümlerin en güçlü ön görücülerinden biri olması, prognostik değerinin LDL-kolesterolden değerli olduğunu düşündürmektedir (72,73). CRP'nin bu ön görücü değerinin altındaki mekanizma kendisinin ED'na neden olması olabilir (72,73). Güncel çalışmalarda CRP'nin NOS mRNA'yı azaltabildiği, Endotelin-1 (ET-1)'i artırabildiği ve çeşitli adezyon moleküllerinin, kemoatraktan kemokinlerin etkisini arttırarak, bir proinflamatuvar ve proaterosklerotik fenotip ortaya çıkarabildiği gösterilmiştir (72,73). İnflamasyona ve aterosklerotik lezyonların gelişimine duyarlı olan CRP, KVH'da ve KBH'da morbidite ve mortalitede bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (73,74). Birçok çalışmada HD ve PD hastalarında artmış CRP seviyelerinin malnutrisyon, hipoalbuminemi, EPO direnci, yüksek Lp (a), düşük HDL konsantrasyonu ve yüksek fibrinojen düzeyleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (73). Annuk ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, KBH olanlarda intrasellüler OS endotelial fonksiyon ile ilişkili iken, CRP'nin lipid peroksidasyonu ile ilişkili olduğu, FMD ile ilişkili olmadığı gösterildi (75).

Malnutrisyon, İnflamasyon, Aterosklerozis ve Mortalite İlişkisi

Malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozis (MIA)'in her biri, böbrek yetmezliği olan ve/veya RRT alan hastalarda ayrı ayrı morbidite ve mortalite nedenidir (76). Gerek prediyaliz gerekse diyaliz hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz sıklığı artmıştır (76). 2000 yılında Stenvinkel ve arkadaşları tarafından ortaya atılan MIA sendromunun temelini, SDBY hastalarında artmış serum pro-inflamatuar sitokin düzeyleri ile bu hastalarda sıklıkla görülen malnütrisyon ve başlıca morbidite ve mortalite nedeni olan akselere ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki oluşturmaktadır (77).

Plazma albumin düzeyi 4 gr/dl'nin altında olan hastalarda mortalite oranı artmaktadır (65). Albumin düzeyi 3-4 gr/dl arasında olan hastalarda mortalite hızı daha yavaş seyrederken, 3 gr/dl'nin altında olanlarda mortalite daha hızlı seyretmektedir (65). TND 2007 verilerine göre mevcut HD hastalarının % 12'sinde albümin düzeyi < 3.5 g/dl, % 52.8'inde 3.5-4 g/dl ve % 35.3'ünde > 4 gr/dl.dir (24).

2.2.7. Endotel Disfonksiyonu

Endotel, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilen, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt verebilen, vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan bazal membran üzerinde yerleşmiş tek sıralı yassı epitel hücrelerden oluşmaktadır (78,79). Endotelin birçok görevi vardır:

Tablo 2.9. Endotel hücrelerinin fonksiyonları (78).

| |
|--|
| 1. Dolaşım ve damar duvarı arasında selektif bariyer oluşturur. |
| 2. Dolaşımda nontrombojenik bir yüzey vazifesi görür. |
| 3. Çeşitli vazoaaktif maddeler yapar. |
| 4. Damar düz kas hücresi proliferasyon ve migrasyonunu düzenler. |
| 5. Koagülasyon ve fibrinolitik olaylarda modülatör rol oynar. |
| 6. İnflamatuar ve immünolojik olaylarda rol oynar. |
| 7. Metabolik aktivitesi vardır (lipid oksidasyonundaki rolü). |

ED geniş kapsamlı bir terimdir ve NO üretiminde bozulma ve/veya endotel kaynaklı ET-1, angiotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder (80). Oluşan aterosklerozis ile koroner arterlerde endotel bağımlı vasodilatasyonun bozulmasına, paradoksal vasokonstriksiyona, myokardial perfüzyonun azalmasına ve iskemiye neden olur (80). ED, aterosklerozisin yapısal değişikliklerinden oldukça önce oluşur ve gelecekteki kardiovasküler olayları öngörmeye yardım eden bağımsız bir faktördür (80). Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli aracı moleküllerden biri NO'tir (80).

Yapılan çalışmalarda KBY olan hastalarda ED'nu belirlemede USG, vasküler hücre marker ölçümü, damar duvar çapı ölçümü (FMD yöntemi ile) ve oklüzyon plethysmography kullanılmıştır (43). Bu yöntemler KBY olan hastalarda ED'nun gösterilmesinde yardımcıdır (43). Colin ve arkadaşlarının (81) yaptıkları çalışmada pre-diyalizde ve diyalize KRY hastalarında FMD % değeri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Endotel Disfonksiyonu ve IV Demir İlişkisi

Demirin ateroskleroz ve vasküler hasara nasıl neden olduğu tam olarak anlaşılamamıştır, bununla birlikte demir aracılı doku hasarının temel mekanizması endotelial hücre disfonksiyonuna neden olabilen artmış OS'dir (14,15). IV demir vasküler ve organ ilişkili yüksek reaktif bileşiklerinden dolayı pro-oksidan, proinflamatuvar ve sitotoksik etkiye sahip olabilir ve tüm IV demir preparatları lipid peroksidasyon ürünlerinde yoğun ve benzer bir artışa sebebiyet verir (16). Bununla birlikte IV demir tedavisinin OS üzerine minimal etkisinin olduğu (17) ya da etkisinin olmadığı yönünde de çalışmalar mevcuttur (18). Demir infüzyonu redoks aktif demir oluşumuna yol açmaktadır ki redoks aktif demir, güçlü prooksidandır (19). ROS'un oluşması, demire bağımlı lipid peroksidasyonunu tetiklemektedir ve LDL'nin okside formu, aterogeneizde rol almaktadır (19). HD hastalarında, LDL oksidasyonunun ortaya çıktığı gösterilmiştir (19). Demir infüzyonu, antioksidan sistemi değiştirmektedir, üremik hastalar demirden bağımsız olarak antioksidan defansta çeşitli defektlere sahiptir ve demir toksisitesi bu defektleri arttırabilir (19). KBY damar duvarına yönelik demir toksisitesini arttırıcı özel bir durum sergileyebilir (19).

IV demir desteği için günümüzde kullanılan terapötik dozlarda demir infüzyonu, artmış OS'e ve akut ED'na yol açabilir (82). Yapılan bir çalışmada Ferrik sakkarat infüzyonu transferrin bağımlı olmayan demir (NTBI)'i 4 kattan daha fazla arttırmakta ve infüzyondan 10 dak sonra damar duvar çapında (FMD yöntemi ile) önemli azalma olmaktadır (82).

2.2.8. Oksidatif Stres ve Endotel Disfonksiyonu

ROS'un aşırı üretimi ED için majör sebeptir (83). Oksidatif stres varlığında LDL kolesterol molekülleri kolayca okside olur ve arterlerin intima tabakasına saldırır (83). Okside LDL yüksek derecede aterojeniktir, damarda inflamatuvar cevabı tetikleyebilir (83). Lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler (83). Buna bağlı olarak dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin endotele bağlanması ve subepitelyal aralığa migrasyonu da indüklenmiş olur (83). Oluşan ED'nun sonucu olarak trombosit agregasyonu, metalloproteinaz ekspresyonu ve trombogenez oluşur

(83). Okside LDL'nin progresif akümüasyonu ile makrofajlar fenotiplerini modüle ederler ve köpük hücrelerine dönüşürler (83). Köpük hücreleri yağlı değişikliğin primer komponentidir (83). KBY olan hastalarda ateroskleroz gelişiminin lipoprotein ve oksidasyon rezistansına bağlı oksidatif olaylara bağımlı olduğu görülmüştür (43).

Çeşitli klinik ve deneysel renal hastalıkların patofizyolojisinde ROS'un önemli rol oynadığı gösterilmiştir (43). Çeşitli çalışmalarda renal yetmezlikli hastalarda azalmış antioksidatif aktivite, üremide artmış thiobütirik asit reaktif ürünleri (TBARS), plazma, eritrosit, HD hastalarında platelet ve periferel mononükleer hücrelerde artmış malondialdehit (MDA) düzeyinin OS'i arttırdığı gösterilmiştir (43).

2.2.9. Nitrik Oksit (NO)

NO, endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak da bilinen eşleşmemiş bir elektron taşıyan yüksüz bir moleküldür (84,85). EDRF varlığı ilk olarak Furchgott ve Zawadzki tarafından 1980 yılında tavşan aort halkasında sağlam bir endotel varlığında asetilkoline gevşeme şeklinde yanıt verilmesiyle fark edilmiştir (84,85). NO, argininin amino asitinin NOS enzimi ile NO ve L-sitruiline dönüştürülmesi ile elde edilir (84,85). NO vasküler tonusun ve vasodilatasyonun ayarlanmasında en önemli rolü oynar (84,85). Yarı ömrü 20-30 sn'dir (94,95). NO vazodilatatör etkisinin yanı sıra, vasküler zararlanma, inflamasyon ve trombozise karşı koruyucudur (84,85).

NO trombositlerin agregasyonunu, adezyonunu ve aktivasyonunu inhibe etmektedir (86). Bunun yanı sıra, pıhtı oluşumunun erken fazının düzenlenmesinde görev almaktadır (86). Vasküler ya da vasküler olmayan düz kasların gevşemesini sağlar (86). Böylece sistemik kan basıncının ve kan akışının düzenlenmesinde rol oynar (86). Lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu ve migrasyonunu da önler (86). Lenfosit aktivasyonunu indirgeyerek kronik ve akut inflamatuvar reaksiyonları düzenler (86). Peroksit radikalini yakalayabilmesi nedeniyle güçlü bir lipit peroksidasyonu inhibitörüdür (86).

NO, kardiyovasküler koruyucu bir maddedir (87). Bir fonksiyonu da böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden renin salınımını düzenlemesidir (87). Afferent ve efferent arteriolde dilatasyon yapar (87). GFH'nı artırır ve sodyum reabsorpsiyonunu azaltır (87). Bu nedenle NO renal kan akımında major düzenleyicidir (88,89).

Azalmış NO aktivesine neden olan en önemli mekanizma artmış süperoksit radikali oluşumudur (90). Süperoksit anyonu, NO'ı yakalar ve peroksinitrit oluşturur (90). Peroksinitrit stabil bir anyondur, ancak nitrat ve yüksek derecede reaktif hidroksil oluşturmak üzere yeniden düzenlenebilir (90).

NO sentezini gerçekleştiren NOS, endojen metilarjininler tarafından inhibe edilebilir (90,91). ADMA bu endojen NOS inhibitörlerinin en önemlisi olarak görünmektedir (90,91). NO'ın azalması sonucunda ortaya çıkan ED'nun, aterosklerotik vasküler hastalık sürecinde merkezi bir rol oynadığı günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir (90,91). HT, DM, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, hiperhomosisteinemi ve vasküler inflamasyon gibi aterosklerozis ile ilişkili durumlarda NO ile ilişkili endotele bağımlı vazodilatasyon azalmaktadır (92).

2.2.10. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)

ADMA, insan endotel hücreleri tarafından sentezlenir ve metabolize edilir (93). İlk kez 1992'de Vallas ve arkadaşları tarafından tanımlanan L-Arginin aminoasidi ile yapısal benzerliği olan, insan kan ve idrarında tespit edilen endojen bir moleküldür (93). ADMA metilarginin rezidüleri içeren proteinlerin posttranslasyonel metilasyonu ve sonrasında hidrolize olması ile meydana gelir (93). ADMA, fizyolojik protein yıkımındaki proteolitik aşamalar sonucunda oluşan protein rezidülerinin metilasyonunda görev alan Protein Arjinin N-metil Transferaz (PRMT) enzimi ile sentez edilir ve bu yolakta eş zamanlı olarak metyoninden de homosistein oluşur (93). ADMA, PRMT-1 etkisiyle oluşur (94,95). ADMA, çoğunlukla endotel hücrelerinde ve böbrekte bulunan Dimetilarginin Dimetilamin Hidrolaz (DDAH) enzimi tarafından L-sitrüline ve Dimetilamine metabolize olur (94,95). Bu enziminin endotel hücreleri dışında beyin, pankreas gibi birçok organdan salındığı da tespit edilmiştir (94,95). ADMA düzeyinin artmasının önemli

bir nedeni DDAH fonksiyon yetersizliğidir (96). DDAH enzim aktivitesi hiperkolesterolemi, hiperglisemi, inflamasyon durumlarında inhibe olur ve ADMA miktarı artar (96). OS'te, DDAH aktivitesinin azalmasına neden olarak ADMA miktarını arttırmaktadır (96,97). LDL ve okside LDL ise PRMT aktivitesini artırarak endotelde ADMA oluşumunu arttırmaktadır (96,97).

Tablo 2.10. ADMA yüksekliğinin nedenleri

| |
|---|
| 1. Kardiyovasküler sistem hastalıkları (esansiyel hipertansiyon, hiperkolesterolomi, hiperhomosisteinemi, akut koroner olaylar, konjestif kalp yetmezliği) |
| 2. Diabetes mellitus |
| 2. Multiple organ yetmezlikleri |
| 3. Hipertroidizm |
| 4. Kronik böbrek hastalığı |
| 5. İnsülin rezistansı ve metabolik sendrom |
| 6. Düşük serum folik asit ve yüksek serum homosistein düzeyi |
| 7. 75-100 yaş arasında akut koroner olayların olduğu yaşlı bireyler |
| 8. Preeklampsi |
| 9. Erektile disfonksiyon |

ADMA, hücrelerin sitozollerinde oluşup daha sonra ekstrasellüler alana ve plazmaya ulaşır (95). İnsan vücudunda günde yaklaşık 300 μmol sentezlendiği, bu miktarın yaklaşık 250 μmol 'ünün DDAH enzimi ile metabolize olduğu, çok az bir miktarının da böbreklerden atıldığı bilinmektedir (95).

Böbrek hastalığı bulunan hastalardaki artmış plazma ADMA konsantrasyonunun major nedeninin azalmış renal filtrasyondan ziyade, renal DDAH tarafından bozulmuş ADMA degradasyonu olduğu düşünülmektedir (98). DDAH'nin glomerüler ve böbrek damarlarındaki endotel hücreleri ve özellikle de renal tübül hücrelerde bol miktarda bulunması, bu görüşü desteklemektedir (98).

ADMA'nın ED'nun yeni bir belirteci olabileceği ileri sürülmektedir (96). ADMA, NOS'ın endojen ve kompetitif bir inhibitörüdür (93). ADMA artışı ile hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, KBY, preeklampsi, DM, periferik arter oklüzif hastalık, HT, akut inflamasyon, hipopitüitarizm, proteinüri, KKY ve KAH arasında yüksek düzeyde ilişki bulunmuştur (99). Vasküler komplikasyonları olan HD hastalarında plazma ADMA düzeylerinin, aşikar aterosklerotik hastalığı olmayan hastalardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (99). ADMA'nın özellikle NO bağımlı vazodilatasyonu azaltması nedeniyle aterosklerotik hastalıklarda erken risk belirleyicisi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (88,89).

Ön koldan intraarteryel ADMA infüzyonu, endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe eder (100). İnsanlarda ADMA infüzyonu, kardiyak output'u azaltır ve sistemik vasküler direnci artırır (100). Endotel fonksiyonunun devamında en önemli yolak NOS aracılığı ile üretilen NO varlığı olarak düşünüldüğünde, bu yolak üzerinde en etkin molekül ADMA'dır (100). NOS inhibisyonu ED'na yol açarak, koroner spazma, MI'ne ve HT'a neden olur (101). Yapılan çalışmalarda, ADMA seviyeleri gelişecek olan kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin habercisi olarak görülmektedir (101). Plazma ADMA düzeyindeki 1µg artışın genel mortalitede % 26 artışa neden olduğu bulunmuştur (102).

ADMA'nın KBH'nda azalmış renal atılım ve azalmış enzimatik yıkım sonucunda sağlıklı kişilere göre 2-6 kat yükseldiği saptanmıştır (103). Renal transplantasyon yapılan yetişkinlerde ADMA düzeyinde transplantasyonu izleyen günler içinde giderek düşme gözlenmesi de azalmış renal eksresyonun KBY olan hastalarda ADMA birikimine neden olan en önemli mekanizma olabileceği görüşünü desteklemektedir (72). Sağlıklı bireylerde böbrek yetmezliği başladığı andan itibaren ADMA vücutta birikme gösterir (72). Serum ADMA seviyeleri öncelikle 1-3µmol/L arasında değişen oranlarda artış göstermektedir (72). ADMA seviyelerindeki bu değişen artışın değişken böbrek DDAH aktivitesinden dolayı meydana geldiği düşünülmektedir (72).

ADMA yüksekliği HD ile ortadan kaldırılabilir (72,103). ADMA değerleri evre 1 KBH'ndan itibaren gittikçe artar ve kronik HD hastalarında en yüksek değerlere ulaşır (72). Kronik HD hastalarında yüksek olan ADMA seviyelerinin yapılan başarılı böbrek nakli sonrası erken dönemden itibaren düşmeye başladığı ve 1. ayın sonunda normal düzeylere düştüğü gözlemlenmiştir (72,103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapılmıştır. Etik kurul komitesi tarafından uygun bulunmuş ve tüm vakalara çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Tüm hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay alınmıştır. Etik kurul onayı, 3 nisan 2009 tarih ve 54 sayılı karar ile alınmıştır.

Çalışmaya en az son 6 aydır (mean 39.9 ± 44.5 ay) HD desteği verilen, son 3 aydır IV demir tedavisi almamış, hb 11gr/dl'nin altında, ferritin düzeyi 300 pg/ml altında olan 15 SDBY olan hasta ve kronik hastalığı olmayan, sadece DEA olan 16 kişilik sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Demir tedavisine ihtiyaç duyan HD hasta ve kontrol gruplarımızda IV demir tedavisi öncesi bazal tam kan sayımı, ferritin, TDBK, T. Sat., demir, biyokimyasal parametreler (Na, K, Ca, P, Ca x P değeri, glukoz, BUN, Cr, lipid profili (TG, T. kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol), albümin, PTH, ortalama kan basıncı (OKB) ve hsCRP düzeyleri ölçüldü. Hasta grubumuzun nPCR ve Kt/V oranları hesaplandı. Vücut Kitle İndeks (VKİ)'leri: $\text{Ağırlık (kg) / boy (m}^2\text{)}$ formülüne göre hesaplandı.

Hasta ve kontrol gruplarımızda bazal dönemde sonografik yöntemle brakial arterde endotel bağımlı vasodilatasyon (FMD) ve nitrogliserin-induced dilatasyon (NID) değerlendirildi. Biyokimyasal ED göstergelerinden NO ve ADMA düzeyleri ölçüldü.

Hasta ve kontrol gruplarımızın her ikisine de haftada 200 mg IV demir sükroz tedavisi uygulandı. İlk doz 200 mg demir sükroz 250 cc SF içerisinde 1 saatte IV yoldan verildi. Hasta ve kontrol gruplarında ilk doz 200 mg demir sükroz infüzyonu bitiminden 4 saat sonra akut dönemde NO, ADMA ve hsCRP ölçümü için kan örnekleri alındı. Akut dönemde her 2 grupta da FMD yöntemi ile brakial arter damar duvar çapı ölçümü yapıldı. İlk doz 200 mg IV demir sükroz infüzyonunu takiben, her 2 gruba da haftada 2 gün 100 cc SF içerisinde 100 mg IV demir sükroz 1 saatte 4 hafta süreyle verildi. Hasta ve kontrol gruplarımızın her ikisinde de 1 gr IV demir sükroz sonrası 6. haftada (son dozdan 1 hafta sonra) bazal

çalışılan tüm parametreler (NO ve ADMA dahil) ve FMD yöntemi ile brakial arter damar duvar çapı ölçümü tekrar edildi.

Laboratuvar inceleme için gerekli venöz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben sabah alındı. Hasta grubumuzda HD'e alınmadığı günlerde kan örnekleri alındı ve sonografik incelemeleri yapıldı. Laboratuvara buz kalıbı üzerinde taşındı ve 2000 devir/dk 10 dak.'da santrifüj edilerek ADMA ve hsCRP için - 80°C'de, NO için - 20°C'de saklandı.

Hemogram Beckmann Coulter Gen SM (USA) otomatik kan sayım aleti ve kitleri kullanılarak, biyokimyasal parametreler Roche/Hitachi modüler analizörü ile aynı sistemin kitleri kullanılarak, PTH Roche/Modüler.E 170 hormon analizöründe aynı sistemin kitleri kullanılarak çalışıldı. Serum demiri Thermo electron hazır kitleri (Australia), HYCEL Lisa 400 model cihazı kullanılarak çalışılmıştır. TDBK, Beckmann Coulter Immage (USA) Nefelometresinde aynı firmanın transferin kitleri kullanılarak, transferin çalışıldıktan sonra hesaplandı. Ferritin Roche E 170 (USA) cihazında, Roche firmasının kitleri kullanılarak çalışıldı. HsCRP, Dade Behring BN Prospec analizörüyle modüler sistem cihazında çalışıldı. Serum ADMA konsantrasyonlarının kantitatif ölçümü, kompetitif ELİSA (Enzyme Linked İmmunosorbent Assay) yöntemiyle, İmmunodiagnostik Human ADMA (İmmunodiagnostik AG, Bensheim, Germany) kiti kullanılarak ölçüldü (104). NO kadmiyum redüksiyon yöntemiyle ölçüldü (105).

Hasta ve kontrol grubunun tümünde FMD yöntemi ile brakial arter damar duvar çapı ölçümü Toshiba SSA - 240 (Toshiba, Tokyo, Japonya) Ultrasound ile 7.5 MHz'lik lineer dizilimli trasducer kullanılarak hastalar sırtüstü yatar pozisyonda yatarken, ön kol ekstansiyonda iken yapıldı. Ölçümler HD hastalarında fistülsüz koldan, kontrol hastalarında sağ koldan dirseğin 3-5 cm üzerinden yapıldı. Öncelikle bazal brakial arter damar duvar çapı ölçümleri alındı. İntimal kalınlığı olanlarda 3 ölçümün ortalaması alındı, intimal kalınlık iç kısmından ölçümler yapıldı. Hastaların Tansiyon Arteryel (TA) değeri ölçüldü, manşon sistolik kan basıncının 50 mm Hg üzerine kadar şişirildi. 5 dak bekletildikten sonra manşon gevşetildi. 2. dak ölçümleri alındı. Manşon gevşetildikten 10 dak sonra hastalara 1 puff/0.4 mg

sublingual nitrogliserin verildi. En az 5 dak beklendikten sonra ölçüm tekrar edildi (106). Hasta ve kontrol gruplarımızın her ikisinde de tedavi öncesi bazal FMD değeri ölçüldü. 200 mg IV demir sükroz sonrası 4. saatte akut etkiyi ve 1 gr IV demir sükroz sonrası 6. haftada subakut etkiyi değerlendirmek amacı ile FMD yöntemi ile brakial arter damar duvar çapı ölçümleri yapıldı.

3.1. Çalışmadan Dışlanma Nedenleri:

Araştırmaya katılmayı kabul etmemek, akut faz yanıtını etkileyecek ilaç kullanımı (NSAİİ, Steroid, Vit E, Vit C, NAC, Statin, Antibiyotik), ek hastalığı bulunmak (sepsis, kronik inflamatuvar hast., DM, Kronik KC Hast., malignite, yakın zamanda geçirilmiş travma ya da cerrahi müdahale).

3.2. Çalışmadan Çıkarılma Nedeni

Hastanın çalışmadan çıkma talebi.

3.3. İstatistik

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. Tekrarlayan ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler grup sayısına bağlı olarak, One Way Repeated Measures Analysis of Variance, Independent-Samples t testi ve Paired-Samples t testi ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre ise Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks, Wilcoxon ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square testi yapılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu arasında normal dağılan değişkenlerin değerleri ortalama \pm SH olarak verildi, normal dağılmayan değişkenlerin sonuçları ise medyan değer olarak verildi. $p<0.05$ anlamlı, $p<0.01$ oldukça anlamlı, $p<0.001$ ileri düzeyde anlamlı, $p<0.05$ anlamlı değil (ad) olarak değerlendirildi.

Hasta grubun yaş ortalaması 59.6 ± 11.4 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 43.9 ± 15.8 idi. Hasta grubun ortanca yaşı 61, kontrol grubunun ortanca yaşı 42 idi. Hasta grubumuzun yaş dağılımı kontrol grubuna göre oldukça anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.01$). Hasta grubun ortanca VKI değeri 25.3, kontrol grubunun 23.4 idi. Gruplar arası VKI kıyaslandığında fark tespit edilmedi. Hasta ve kontrol gruplarında boy, kilo, OKB kıyaslandığında aralarında fark tespit edilmedi.

Hasta grubun diyaliz yaşı ortalaması 39.9 ± 44.5 ay, diyaliz yeterliliği (Kt/V) >1.2 (mean 1.37 ± 0.03), nPCR ortalaması 0.9 ± 0.21 tespit edildi (tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta (Grup 1) ve kontrol grubunun (Grup 2) demografik özellikleri.

| | Grup 1 | Grup 2 | P |
|---------------------------------|-----------------|----------------|----------|
| Hasta sayısı (n) | 15 | 16 | |
| Cinsiyet (K/E) | 9/ 6 | 14/ 2 | |
| Yaş (yıl)* | 61 | 42 | $P<0,01$ |
| Diyaliz süresi (ay) | 39.9 ± 44.5 | | |
| VKI (kg/m^2)* | 25.3 | 23.4 | ad |
| Boy(m) | 1.6 ± 0.9 | 1.6 ± 0.1 | ad |
| Kilo(kg)* | 64 | 60 | ad |
| Kt/ V | 1.37 ± 0.03 | | |
| nPCR | 0.9 ± 0.21 | | |
| Ortalama kan basıncı (mm Hg) | 91.5 ± 10.8 | 89.7 ± 10.5 | ad |

*median

Çalışmamıza alınan 15 kişilik HD'e alınan hasta ve 16 kişilik sadece DEA olan kontrol grupları arasında tedavi öncesi ortak parametreler arasındaki ilişki karşılaştırıldı (Tablo 4.2).

Demir, albümin, Ca×P ve TG değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

FMD % değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p<0.05$).

hsCRP ve P değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre oldukça anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.01$).

Hb, transferrin, T. satürasyonu, ferritin , PTH ve NO değerlerine bakıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde yükseklik tespit edildi ($p<0.001$). TDBK değeri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde düşük tespit edildi.

Tedavi öncesi dönemde gruplar arası Hb, Htc, WBC, plt, Ca, HDL kolesterol, LDL kolesterol, T.kolesterol ve ADMA değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Hasta (Grup 1) ve kontrol (Grup 2) grubu arasında tedavi öncesi değişkenlerin karşılaştırılması.

| | GRUP 1 n=15 | GRUP 2 n=16 | p |
|------------------|-----------------|----------------|---------|
| Hb (gr/dl) | 10.53 ± 1.40 | 9.91 ± 2.19 | p<0.001 |
| Htc (%) | 31.5 ± 4.8 | 30.1 ± 5.4 | ad |
| WBC | 7853.3 ± 1926.4 | 8037.5± 2304 | ad |
| Plt | 256.7 ± 84.3 | 324.7 ± 101 | ad |
| Fe* | 35 | 17.5 | p<0.05 |
| T. Sat* | 13 | 3.7 | p<0.001 |
| TDBK | 258.6 ± 74.3 | 438.5 ± 95.7 | p<0.001 |
| Ferritin (ng/ml) | 143 ± 84 | 5.3 ± 3.86 | p<0.001 |
| CRP (mg/l)* | 8.4 | 1.5 | p<0.01 |
| Albumin (g/dl)* | 4 | 4.4 | p<0.05 |
| Kalsiyum (mg/dl) | 9.06 ± 0.84 | 9.34 ± 0.4 | ad |
| Fosfor (mg/dl) | 4.77 ± 1.6 | 3.41 ± 0.59 | p<0.01 |
| PTH (pg/ml)* | 281 | 47 | p<0.001 |
| TG (mg/dl)* | 143 | 101 | p<0.05 |
| T. Kol. (mg/dl)* | 164 | 169.5 | ad |
| HDL-C (mg/dl) | 47.93 ± 18.7 | 48.6 ± 14 | ad |
| LDL-C (mg/dl)* | 99 | 105 | ad |
| Ca× P* | 43 | 30 | p<0.05 |
| FMD %* | 6.25 | 10.53 | p<0.05 |
| NID %* | 14.29 | 21.11 | ad |
| NO | 44.06 ± 8.5 | 33.92 ± 3.7 | p<0.001 |
| ADMA* | 0.79 | 0.66 | ad |

*median

Hasta ve kontrol grupları arasında 200 mg IV demir sükröz sonrası 4. saatte akut etkiyi değerlendirmek amacı ile çalışılan ortak parametreler karşılaştırıldı (Tablo 4.3).

Akut dönemde gruplar arası ADMA düzeyleri ve yapılan FMD % ve NID % değerleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (p>0.05). Hasta grubun ADMA değeri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Akut dönemde hasta grubun NO değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p<0.001).

Akut dönemde hasta grubun CRP değeri kontrol grubundan oldukça anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.01$).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grupları arasında akut dönemde çalışılan değişkenlerin karşılaştırılması.

| | TEDAVİ ÖNCESİ | | | AKUT DÖNEM | | |
|-------------|---------------|-----------|----------|------------|----------|----------|
| | KRY | KONTROL | P | KRY | KONTROL | P |
| FMD %* | 6.25 | 10.5 | $p<0.05$ | 6.25 | 6.4 | ad |
| NID %* | 14.3 | 21 | ad | 12.5 | 16.2 | ad |
| NO | 44.06±8.46 | 3.,9±3.67 | ad | 43.28±7.5 | 37.3±4.7 | ad |
| ADMA* | 0.79 | 0.76 | ad | 0.69 | 0.58 | ad |
| CRP (mg/l)* | 8.4 | 1.5 | $p<0.01$ | 9.1 | 2.4 | $p<0.01$ |

*median

Hasta ve kontrol grupları arasında 1 gr IV demir sükröz sonrası 6. haftada (son dozdan 1 hafta sonra) subakut etkiyi değerlendirmek amacı ile çalışılan ortak parametreler karşılaştırıldı (Tablo 4.4).

Subakut dönemde hasta grubunda Ca değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p<0.05$). hsCRP ve P değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre oldukça anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.01$).

Subakut dönemde hasta grupta ferritin ve PTH değeri kontrol grubuna göre ileri düzeyde yüksek tespit edildi. TDBK ve albümin değerleri ise kontrol grubunda hasta gruba göre ileri düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.001$).

Hb, htc, WBC, plt, HDL kolesterol, demir, T.sat. , TG, LDL kolesterol, T.kolesterol ve ADMA değerleri arasında subakut dönemde gruplar arası fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tedavi sonrası subakut dönemde gruplar arası FMD % değerinde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). NID % değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre oldukça anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p<0.01$). NO değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Tedavi sonrası subakut dönemde gruplar arası ADMA değeri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak hasta grubunda ADMA değeri daha düşük tespit edildi.

Tablo 4.4. Hasta(Grup 1) ve kontrol (Grup 2) grubu arasında 1gr demir tedavisi sonrası değişkenlerin karşılaştırılması.

| | GRUP 1 n=15 | GRUP 2 n=16 | p |
|-------------------|----------------|----------------|-----------|
| Hb (gr/dl) | 11.3 ± 1.8 | 11.9 ± 1 | ad |
| Htc (%) | 34 ± 5 | 35.9 ± 2.8 | ad |
| WBC | 8286 ± 1568 | 7506 ± 1715 | ad |
| Plt | 272 ± 110 | 274 ± 76 | ad |
| Fe* | 39 | 58 | ad |
| T. Sat.* | 16 | 15.5 | ad |
| TDBK | 214 ± 52 | 330 ± 83 | $p<0.001$ |
| Ferritin (ng/ml) | 460 ± 263 | 165 ± 100 | $p<0.001$ |
| CRP(mg/l)* | 6.2 | 2.7 | $p<0.01$ |
| Albumin (g/dl)* | 4 | 4.45 | $p<0.001$ |
| Kalsiyum (mg/dl)* | 9 | 9.7 | $p<0.05$ |
| Fosfor (mg/dl) | 4.6 ± 1.2 | 3.4 ± 0.6 | $p<0.01$ |
| PTH (pg/ml)* | 144 | 44 | $p<0.001$ |
| TG (mg/dl)* | 133 | 104 | ad |
| HDL-C (mg/dl) | 50 ± 21 | 52 ± 12 | ad |
| LDL-C (mg/dl)* | 96 | 106 | ad |
| T. Kol. (mg/dl)* | 171 | 176 | ad |
| FMD %* | 4.35 | 8.1 | ad |
| NID %* | 8.7 | 17.1 | $p<0.01$ |
| NO | 41.2 ± 7 | 36 ± 5.3 | $p<0.05$ |
| ADMA* | 0.72 | 0.9 | ad |

* median

Hasta grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA değerlerini karşılaştırdık. Bazal ADMA ortanca değeri 0.79 tespit edildi. Akut dönemde ADMA

ortanca değeri 0.69, subakut dönemde 0.72 tespit edildi. Hasta grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.617$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta grubunda ADMA düzeylerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25 % | 75 % | P |
|---------|----|--------|-------|-------|----|
| Bazal | 15 | 0.79 | 0.723 | 1.642 | ad |
| Akut | 15 | 0.69 | 0.63 | 1.877 | |
| Subakut | 15 | 0.72 | 0.61 | 1.582 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks

Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA değerlerini karşılaştırdık. Bazal ADMA ortalama değeri 0.813 ± 0.291 tespit edildi. Akut dönemde 0.678 ± 0.329 , subakut dönemde 0.863 ± 0.413 tespit edildi. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut ADMA değerleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=359$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kontrol grubunda ADMA düzeylerinin karşılaştırılması.

| | N | Mean | Std Dev | p |
|---------|----|-------|---------|----|
| Bazal | 16 | 0.813 | 0.291 | ad |
| Akut | 16 | 0.678 | 0.329 | |
| Subakut | 16 | 0.863 | 0.413 | |

One Way Repeated Measures Analysis of Variance

Hasta ve kontrol grupları arasında bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA düzeylerini karşılaştırdık (Tablo 4.7).

Hasta ve kontrol grupları arasında bazal ADMA değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre ADMA değeri daha yüksekti. Akut dönemde her iki grupta da ADMA değerinde, bazal değere göre azalma tespit edildi. Akut dönemdeki ADMA değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark tespit edilmedi. Her iki grupta da subakut dönemdeki ADMA değerlerinde akut döneme göre artma tespit edildi.

Subakut dönemdeki ADMA değerleri bazal değerleri ile karşılaştırıldığında hasta grubunda bazal değere göre azalma tespit edildi. Kontrol grubunda ise bazal değere göre anlamlı düzeyde olmayan artış tespit edildi. Subakut dönemde gruplar arası ADMA değerlerinde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Gruplar arası bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 4.7. Hasta (Grup 1) ve kontrol (Grup 2) grupları arası ADMA değerlerinin karşılaştırılması.

| | BAZAL | AKUT | SUBAKUT |
|-------------|-------|------|---------|
| GRUP 1 n:15 | 0.79 | 0.69 | 0.72 |
| GRUP 2 n:16 | 0.76 | 0.59 | 0.63 |
| P | ad | ad | ad |

Mann Whitney U

Hasta grubumuzda bazal NO ortalama değeri 44.06 ± 8.46 , akut dönemde 43.28 ± 7.56 , subakut dönemde ise 41.24 ± 6.99 tespit edildi. Hasta grupta bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NO değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta grubunda NO değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Mean | Std Dev | p |
|---------|----|--------|---------|---------|
| Bazal | 15 | 44.061 | 8.463 | p=0.521 |
| Akut | 15 | 43.281 | 7.525 | |
| Subakut | 15 | 41.236 | 6.987 | |

One Way Repeated Measures Analysis of Variance

Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemdeki NO değerlerini karşılaştırdık. Kontrol grubunda bazal NO ortalama değeri 33.92 ± 3.68 tespit edildi. Akut dönemde bazale göre artma tespit edildi, akut dönemde NO değeri 37.29 ± 4.7 idi. Subakut dönemde ise bazale göre artma, akut dönemdeki değerine göre azalma

tespit edildi. Subakut dönemde NO değeri 35.91 ± 5.38 tespit edildi. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ortalama NO değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kontrol grubunda NO düzeylerinin karşılaştırılması.

| | N | Mean | Std Dev | P |
|---------|----|--------|---------|----|
| Bazal | 16 | 33.92 | 3.678 | ad |
| Akut | 16 | 37.294 | 4.695 | |
| Subakut | 16 | 35.913 | 5.377 | |

One Way Repeated Measures Analysis of Variance

Hasta ve kontrol grupları arasında bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NO değerlerini karşılaştırdık (Tablo 4.10.). Bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NO değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Bazal ortalama NO değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde yüksekti ($p<0.001$). Akut ve subakut dönemlerde ise hasta grubunda NO değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 4.10. Hasta (Grup 1) ve kontrol (Grup 2) grupları arası NO değerlerinin karşılaştırılması.

| | Bazal | Akut | Subakut |
|-------------|------------------|-----------------|----------------|
| GRUP 1 n:15 | $44.06 \pm 8,46$ | 43.28 ± 7.5 | 41.24 ± 7 |
| GRUP 2 n:16 | $33.9 \pm 3,68$ | 37.3 ± 4.7 | 35.9 ± 5.4 |
| P | $p<0.001$ | $p<0.05$ | $p<0.05$ |

T testi

Hasta grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki FMD % değerlerini karşılaştırdık (Tablo 4.11). Akut dönemde FMD % değerinde bazal değere göre azalma tespit edildi. Subakut dönemde ise akut döneme göre anlamlı düzeyde olmayan artma tespit edildi. Hasta grubumuzda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki FMD % değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 4.11. Hasta grubunda FMD % ortalama değerlerinin karşılaştırılması (n:15).

| | Mean | Std Dev | p |
|---------|-------|---------|---------|
| Bazal | 7,511 | 4,121 | P=0,514 |
| Akut | 5,88 | 4,339 | |
| Subakut | 8,247 | 7,501 | |

One Way Repeated Measures Analysis of Variance

Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemdeki FMD % değerlerini karşılaştırdık (Tablo 4.12.). Kontrol grubumuzda akut dönemdeki FMD % değeri bazal değerine göre daha dşuk, subakut değeri ise akut dönemdeki değerinden dşuk tespit edildi. Kontrol grubumuzda bazal, akut ve subakut dönemdeki FMD % değerleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kontrol grubunda FMD % değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Mean | Std Dev | P |
|---------|----|--------|---------|---------|
| Bazal | 16 | 13.216 | 8.679 | p=0.273 |
| Akut | 16 | 9.653 | 7.638 | |
| Subakut | 16 | 8.869 | 5.865 | |

One Way Repeated Measures Analysis of Variance

Hasta grubunda NID % değerlerini karşılaştırdık. Akut ve subakut dönemlerdeki NID % değeri bazal değerine göre dşuk tespit edildi. Subakut dönemdeki NID % değeri akut dönemdeki değerinden dşuk tespit edilmesine rağmen hasta grubumuzda bazal, akut ve subakut dönemdeki NID % değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hasta grupta NID % değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Mean | Std Dev | p |
|---------|----|--------|---------|--------|
| Bazal | 15 | 16.535 | 8.434 | p=0.33 |
| Akut | 15 | 13.544 | 8.579 | |
| Subakut | 15 | 12.509 | 9.166 | |

One Way Repeated Measures Analysis of Variance

Kontrol grubunun NID % değerinde akut dönemde bazale göre anlamlı düzeyde olmayan azalma tespit edildi. Subakut dönemdeki NID % değeri bazal dönemdeki değerine göre düşük tespit edildi. Akut dönemdeki değerine göre artış tespit edildi. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NID % değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kontrol grubunda NID % değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25 % | 75 % | p |
|---------|----|--------|--------|-------|---------|
| Bazal | 16 | 21.11 | 14.65 | 28.85 | p=0.646 |
| Akut | 16 | 16.15 | 12.66 | 26.30 | |
| Subakut | 16 | 17.085 | 13.355 | 28.08 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks

Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi bazal ve 1 gr tedavi sonrası 6. haftada subakut dönemdeki FMD % ve NID % değerlerini karşılaştırdık (Tablo 4.15). Hasta grubunda bazal FMD % değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p<0.05$). Gruplar arası bazal NID % değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Subakut dönemde hasta grubunda FMD % değeri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Ancak aralarındaki fark anlamlı düzeyde değildi. Subakut dönemde hasta grubunda NID % değeri kontrol grubuna göre oldukça anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p<0.01$). Tedavi öncesi gruplar arası NO ve ADMA değerleri arası fark tespit edilmedi. 1 gr IV demir sükröz tedavisi sonrası NO değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit

edildi ($p<0.05$). Tedavi sonrası gruplar arası ADMA değerleri arası anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 4.15. Hasta (KBY) ve kontrol grupları arasında tedavi öncesi ve 1 gr IV demir sükröz tedavisi sonrası (subakut dönem) FMD % , NID % , NO ve ADMA değerlerinin karşılaştırılması.

| | TEDAVİ ÖNCESİ | | | TEDAVİ SONRASI | | |
|-------|---------------|-----------------|----------|----------------|----------|----------|
| | HASTA n:15 | KONTROL n:16 | P | HASTA | KONTROL | P |
| FMD % | 6.25 | 10,5 | $p<0.05$ | 4.35 | 8.1 | ad |
| NID % | 14.3 | 21 | ad | 8.7 | 17.1 | $p<0.01$ |
| NO | 44.06±8.46 | 33.9±3.67 | ad | 41.2 ±7 | 36 ± 5.3 | $p<0.05$ |
| ADMA | 0.79 | 0.76 | ad | 0.72 | 0.9 | ad |

Mann Whitney U

Hasta grubunda tedavi öncesi ve 1 gr tedavi sonrası subakut dönemde çalışılan değişkenler karşılaştırıldı (Tablo 4.16).

TDBK' de tedavi sonrası anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0.05$). Ferritin değerinde tedavi sonrası ileri düzeyde anlamlı artış tespit edildi ($p<0.001$). Hasta grubunda tedavi sonrası CRP, P, PTH, TG, LDL kolesterol ve $Ca \times P$, FMD % , NID % , NO ve ADMA değerlerinde tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde olmayan azalma tespit edildi. Tedavi sonrası Hb, htc, WBC, plt, Fe, T.Sat., HDL kolesterol ve T. kolesterol değerlerinde tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde olmayan artış tespit edildi. Hasta grupta albümin ve Ca değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası dönemde değişiklik tespit edilmedi.

Tablo 4.16. Hasta grupta tedavi öncesi ve 1 gr demir tedavisi sonrası değişkenlerin karşılaştırılması.

| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | p |
|------------------|---------------|----------------|---------|
| Hb (gr/dl) | 10.5 ± 1.4 | 11.3 ± 1.8 | ad |
| Htc (%) | 31.6 ± 4.8 | 34 ± 5.2 | ad |
| WBC | 7853 ± 1926.5 | 8287 ± 1568 | ad |
| Plt | 256.7 ± 84 | 272 ± 110 | ad |
| Fe* | 35 | 39 | ad |
| T. sat* | 13 | 16 | ad |
| TDBK | 259 ± 74 | 214 ± 52 | p<0.05 |
| Ferritin (ng/ml) | 143 ± 84 | 460 ± 263 | p<0.001 |
| CRP (mg/l)* | 8.4 | 6.2 | ad |
| Albümin (g/ dl)* | 4 | 4 | ad |
| Ca (mg/ dl)* | 9 | 9 | ad |
| P (mg/ dl) | 4.8 ± 1.6 | 4.6 ± 1.2 | ad |
| PTH (pg/ml)* | 281 | 144 | ad |
| TG (mg/ dl)* | 143 | 133 | ad |
| T.KOL (mg/ dl)* | 164 | 171 | ad |
| HDL-C (mg/ dl) | 48 ± 19 | 50 ± 21 | ad |
| LDL-C (mg/ dl)* | 99 | 96 | ad |
| Ca × P* | 43 ± 14 | 42.6 ± 12.8 | ad |
| FMD %* | 7.5 | 4.1 | ad |
| NID %* | 8.2 | 7.5 | ad |
| NO | 44.1 ± 8.5 | 41.2 ± 6.9 | ad |
| ADMA* | 0.79 | 0.72 | ad |

* median

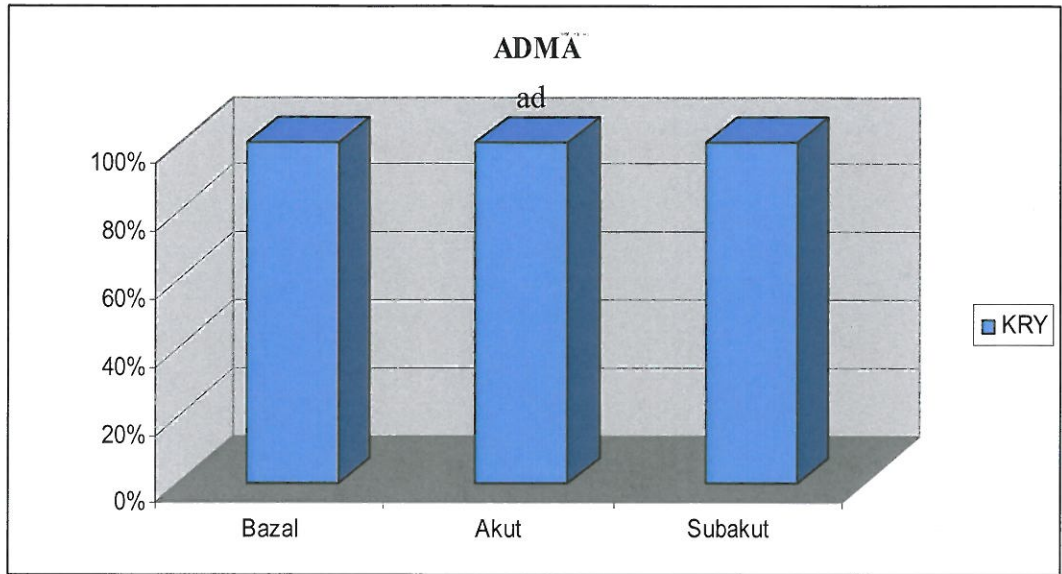
Kontrol grubunda tedavi öncesi ve 1 gr demir tedavisi sonrası subakut dönemde çalışılan değişkenler karşılaştırıldı (Tablo 4.17).

T.Kol ve HDL kolesterol değerlerinde tedavi sonrası anlamlı düzeyde artma tespit edildi ($p<0.05$). Kontrol grubunda tedavi sonrası plt düzeyinde oldukça anlamlı düzeyde azalma, kalsiyum değerinde ise oldukça anlamlı düzeyde artma tespit edildi ($p<0.01$). Hb, htc, demir, T.Sat ve ferritin değerlerinde tedavi sonrası ileri düzeyde anlamlı artma tespit edildi ($p<0.001$).

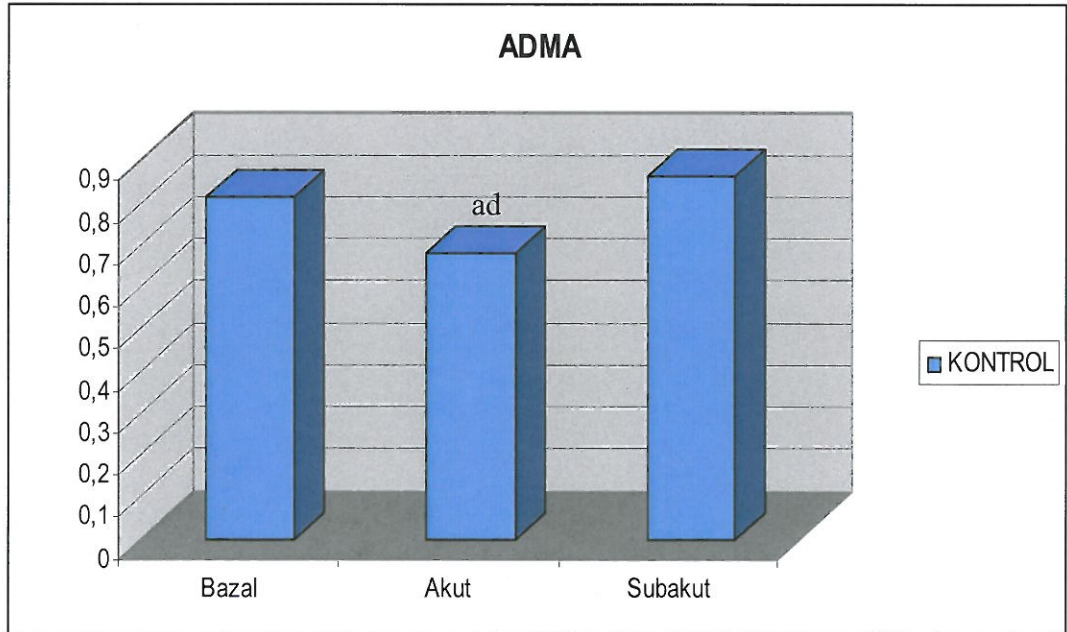
CRP, albümin, TG, LDL kolesterol, Ca×P ve NO değişkenlerinde tedavi sonrası anlamlı düzeyde olmayan artma tespit edildi. Kontrol grubunda tedavi sonrası WBC, PTH, FMD % , NID % ve ADMA değerlerinde anlamlı düzeyde olmayan azalma tespit edildi.

Tablo 4.17. Kontrol grubunda tedavi öncesi ve 1 gr demir tedavisi sonrası değişkenlerin karşılaştırılması.

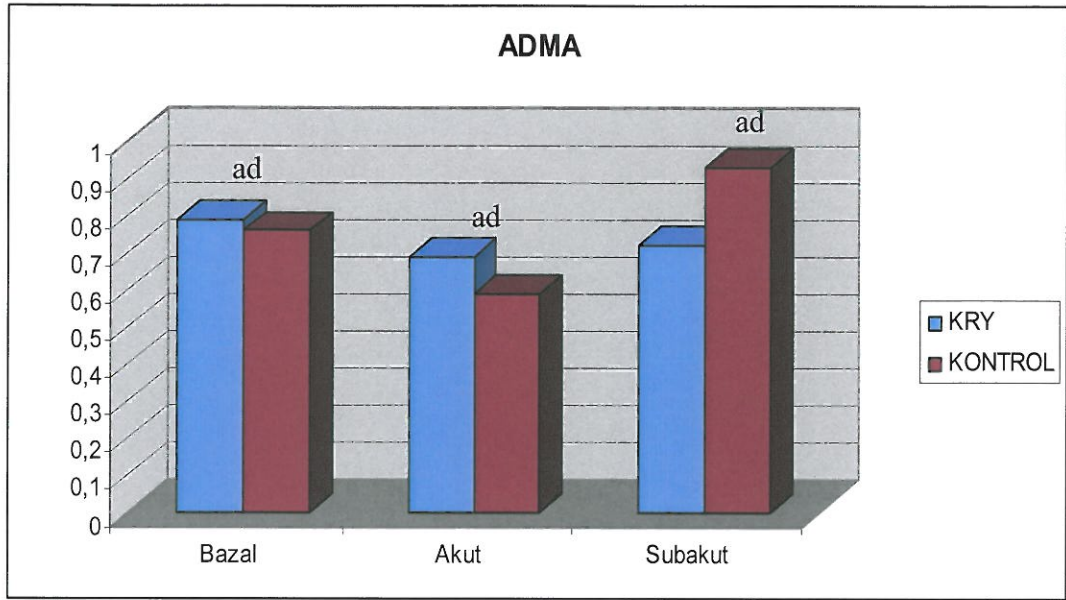
| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | p |
|------------------|---------------|----------------|---------|
| Hb (gr/dl) | 9.9 ± 2.2 | 11.9 ± 1 | p<0.001 |
| Htc (%) | 30.2 ± 5.4 | 36 ± 2.8 | p<0.001 |
| WBC | 8038 ± 2305 | 7506 ± 1715 | ad |
| Plt | 325 ± 101 | 274 ± 76 | p<0.01 |
| Fe* | 17.5 | 58 | p<0.001 |
| T. Sat.* | 3.7 | 5.7 | p<0.001 |
| TDBK | 439 ± 96 | 330 ± 84 | |
| Ferritin (ng/ml) | 5.3 ± 3 | 165 ± 100 | p<0.001 |
| CRP (mg/l)* | 1.5 | 2.7 | ad |
| Albumin (g/dl)* | 4.4 | 4.45 | ad |
| Ca (mg/dl)* | 9.3 | 9.65 | p<0.01 |
| P (mg/dl) | 3.4 ± 0.6 | 3.4 ± 0.6 | ad |
| PTH (pg/ml)* | 47 | 44 | ad |
| TG (mg/dl)* | 101 | 104 | ad |
| T. Kol. (mg/dl)* | 170 | 176 | p<0.05 |
| HDL-C (mg/dl) | 49 ± 14 | 52 ± 12 | p<0.05 |
| LDL-C (mg/dl)* | 105 | 106 | ad |
| Ca × P* | 32 ± 6.4 | 33 ± 6.3 | ad |
| FMD % | 13.2 ± 8.7 | 8.87 ± 5.9 | ad |
| NID %* | 21.1 | 17.1 | ad |
| NO | 33.9 ± 3.7 | 35.9 ± 5.4 | ad |
| ADMA | 0.81 ± 0.3 | 0.87 ± 0.4 | ad |



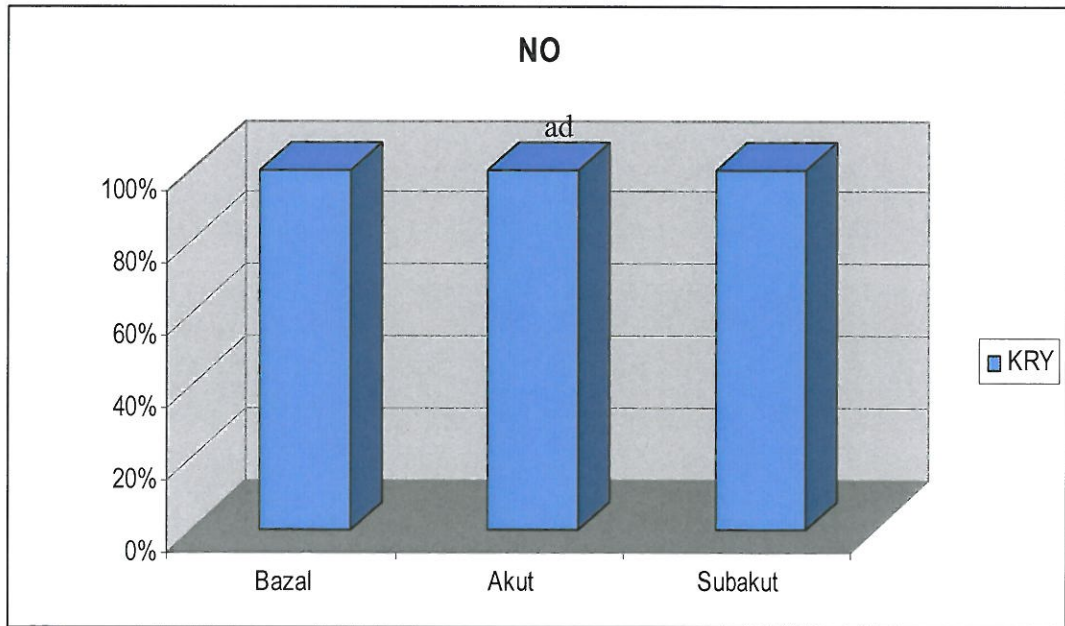
Şekil 1.1. Hasta (KRY) grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA değerlerinin karşılaştırılması.



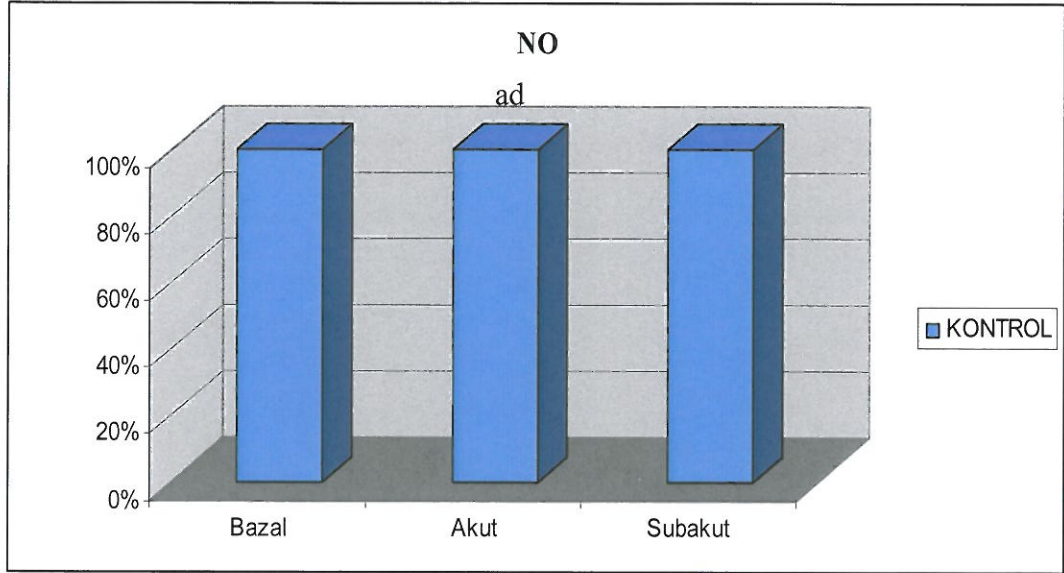
Şekil 1.2. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA değerlerinin karşılaştırılması.



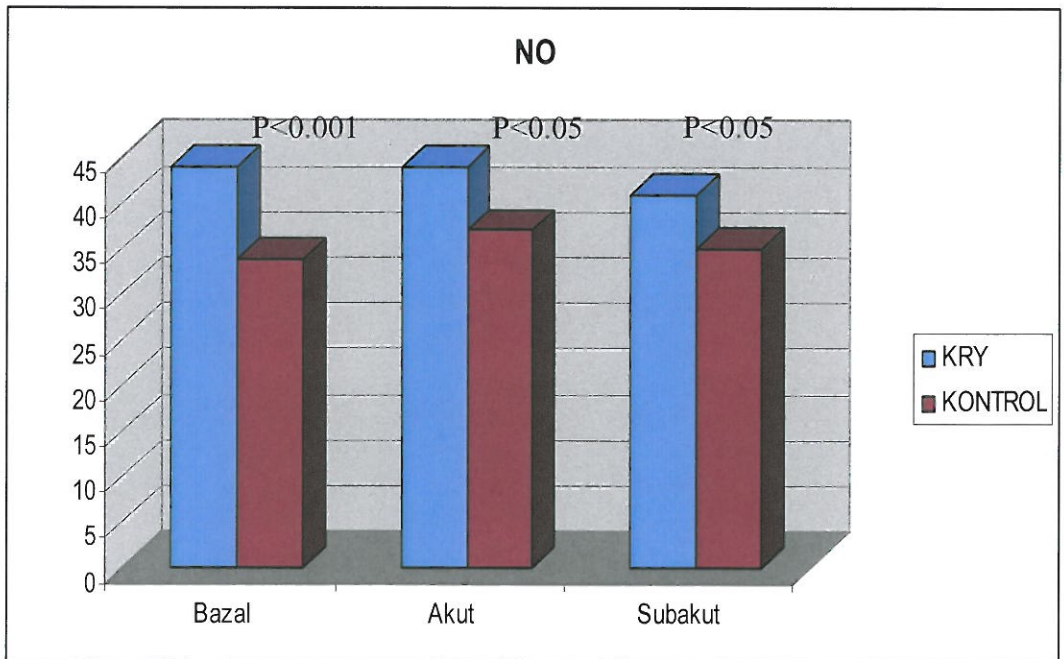
Şekil 1.3. Hasta (KRY) ve kontrol grupları arası bazal, akut ve subakut dönemlerdeki ADMA değerlerinin karşılaştırılması.



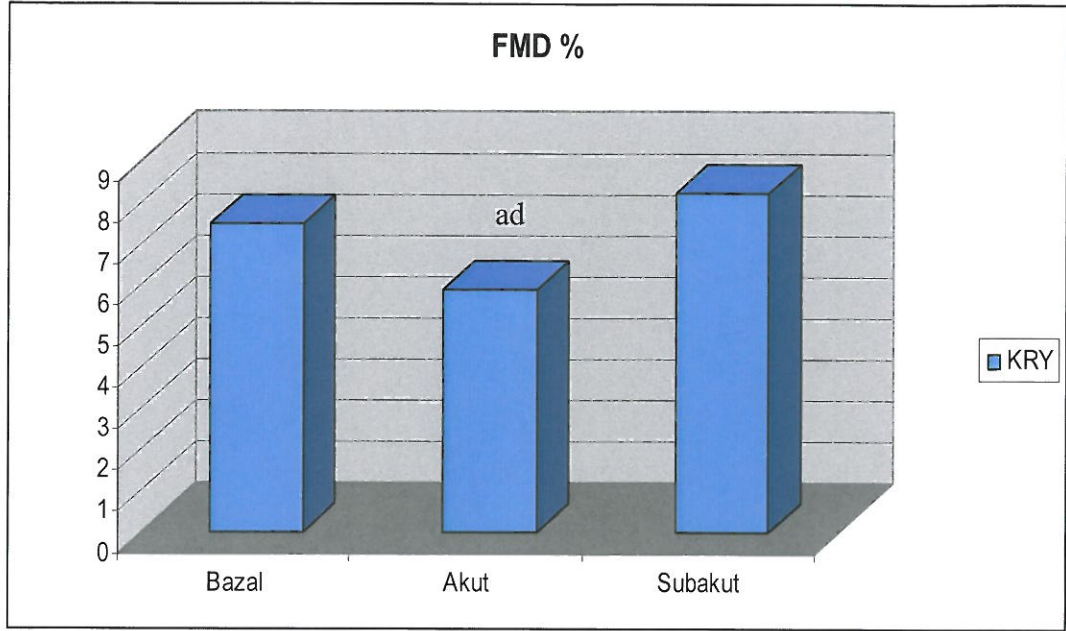
Şekil 2.1. Hasta (KRY) grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NO değerlerinin karşılaştırılması.



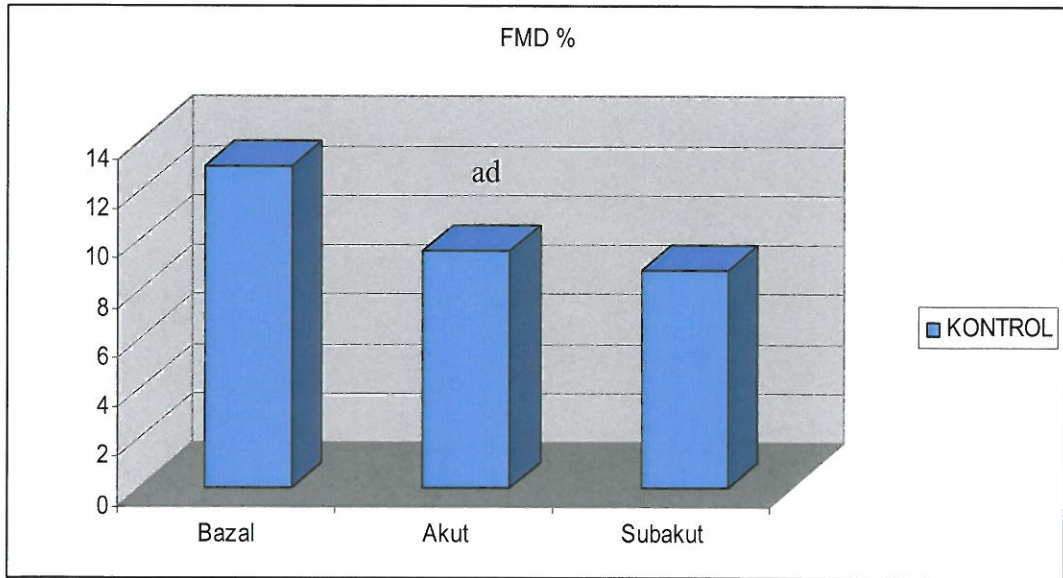
Şekil 2.2. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NO değerlerinin karşılaştırılması.



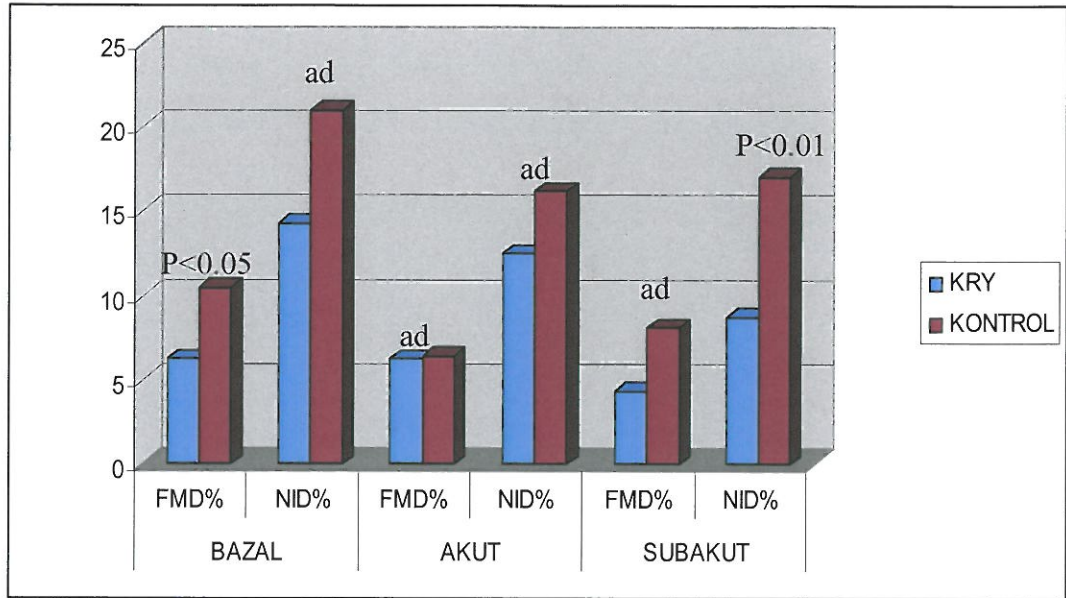
Şekil 2.3. Hasta (KRY) ve kontrol grupları arası bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NO değerlerinin karşılaştırılması.



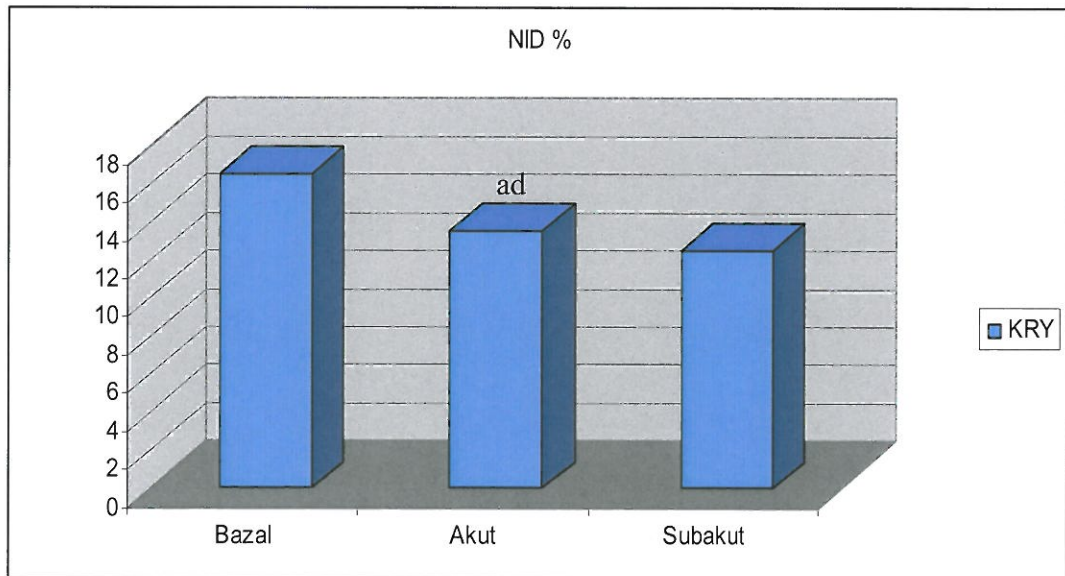
Şekil 3.1. Hasta (KRY) grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki FMD % değerlerinin karşılaştırılması.



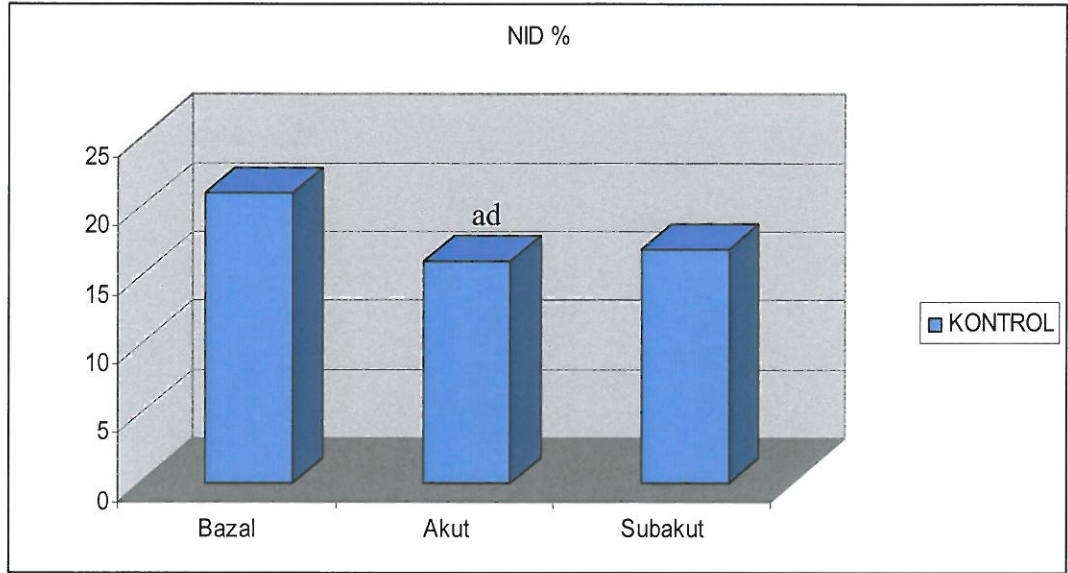
Şekil 3.2. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki FMD % değerlerinin karşılaştırılması.



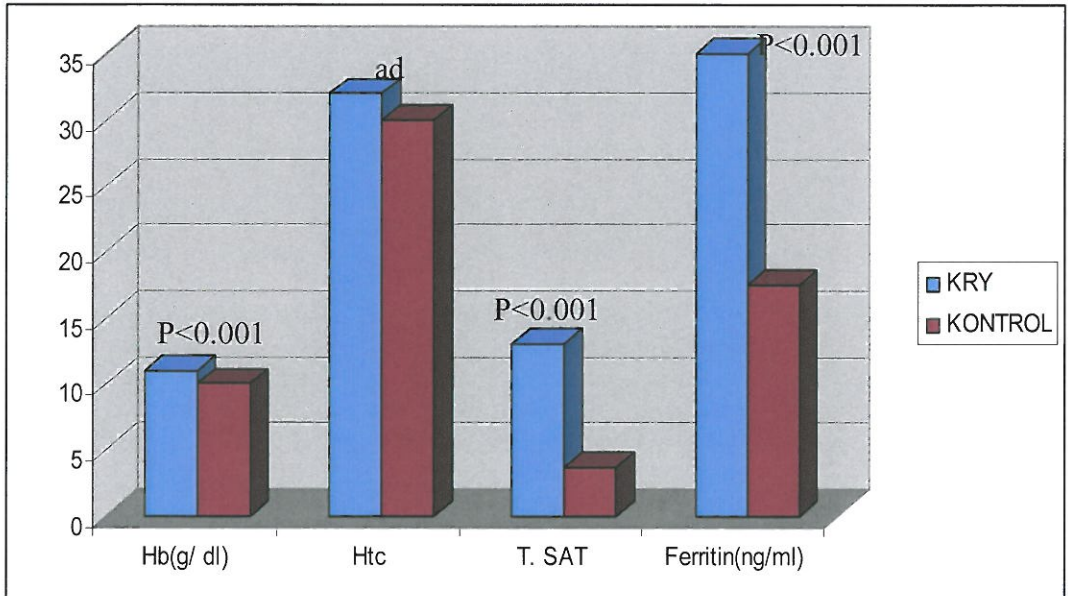
Şekil 3.3. Hasta (KRY) ve kontrol grupları arası bazal, akut ve subakut dönemlerdeki FMD % ve NID % değerlerinin karşılaştırılması.



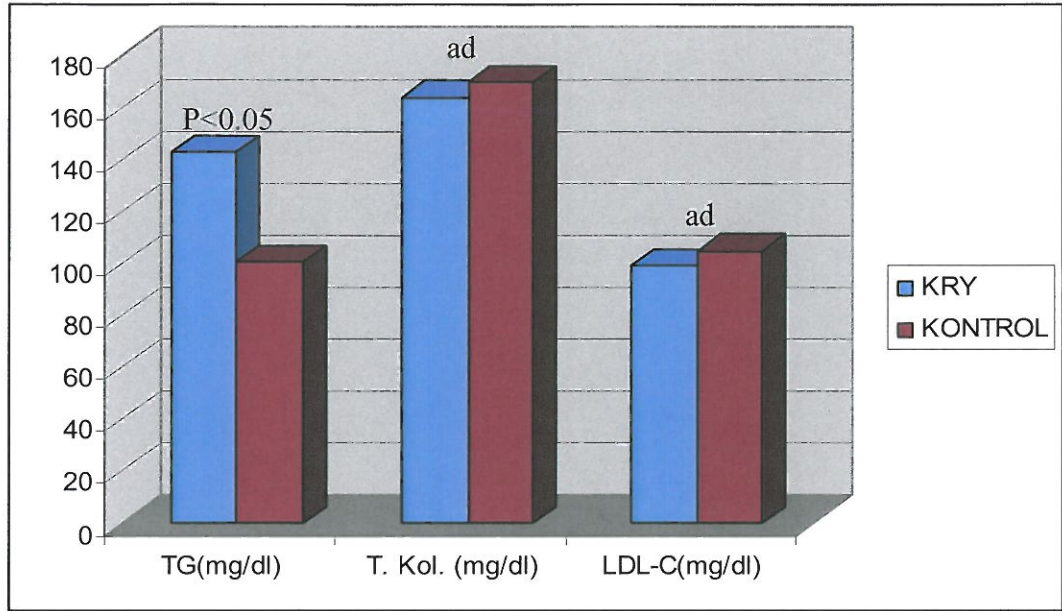
Şekil 4.1. Hasta (KRY) grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NID % değerlerinin karşılaştırılması.



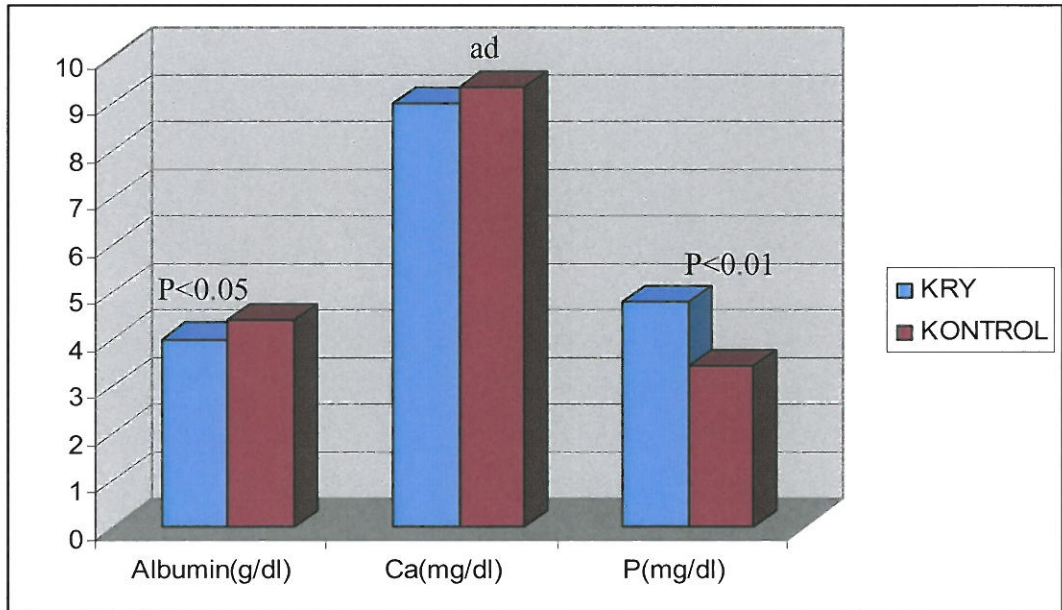
Şekil 4.2. Kontrol grubunda bazal, akut ve subakut dönemlerdeki NID % değerlerinin karşılaştırılması.



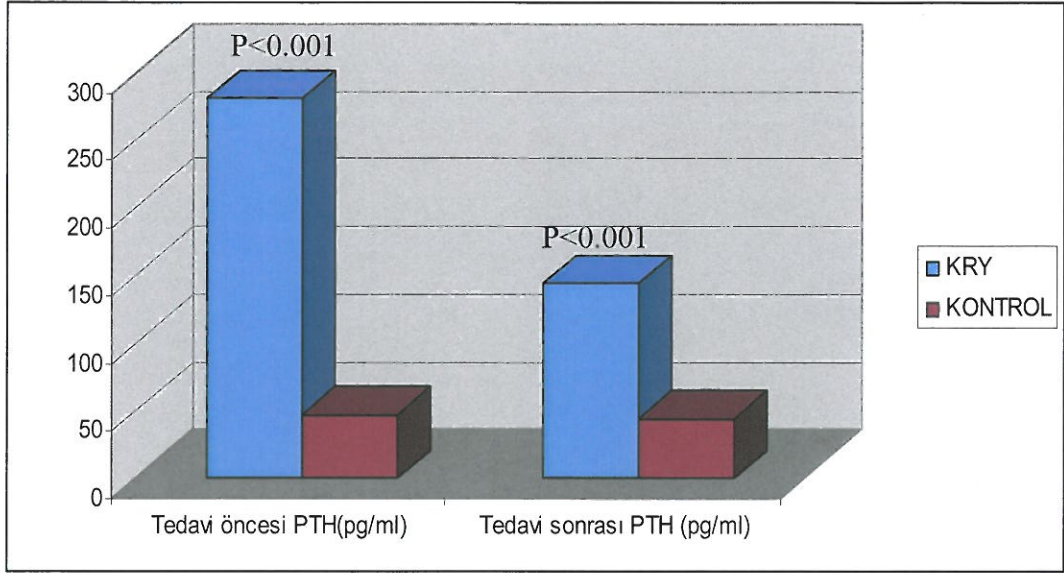
Şekil 5.1. Tedavi öncesi hasta (KRY) ve kontrol grupları arası Hb(g/dl) , htc, T.SAT ve ferritin (ng/ml) değerlerinin karşılaştırılması.



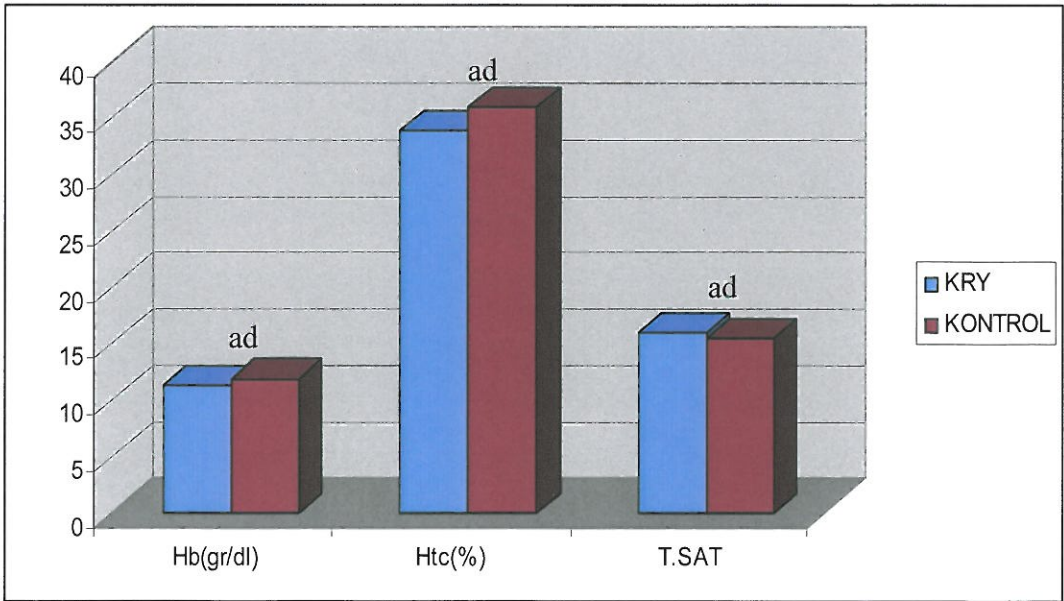
Şekil 5.2. Tedavi öncesi hasta (KRY) ve kontrol grupları arası TG (mg/dl), T.Kol.(mg/dl) , ve LDL-C (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması.



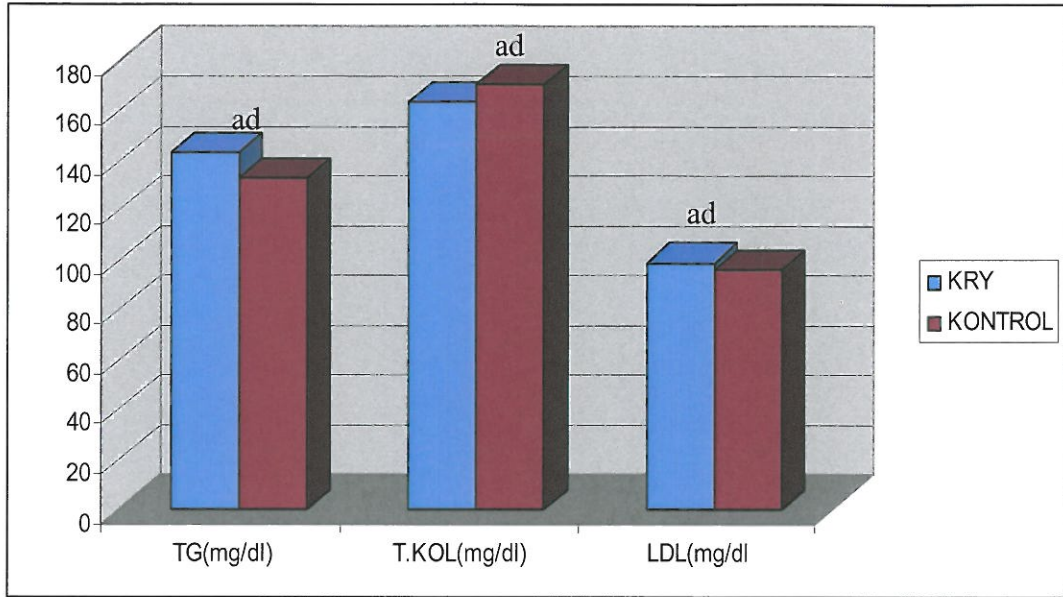
Şekil 5.3. Tedavi öncesi hasta (KRY) ve kontrol grupları arası albümin (g/dl) , Ca (mg/dl) ve P (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması.



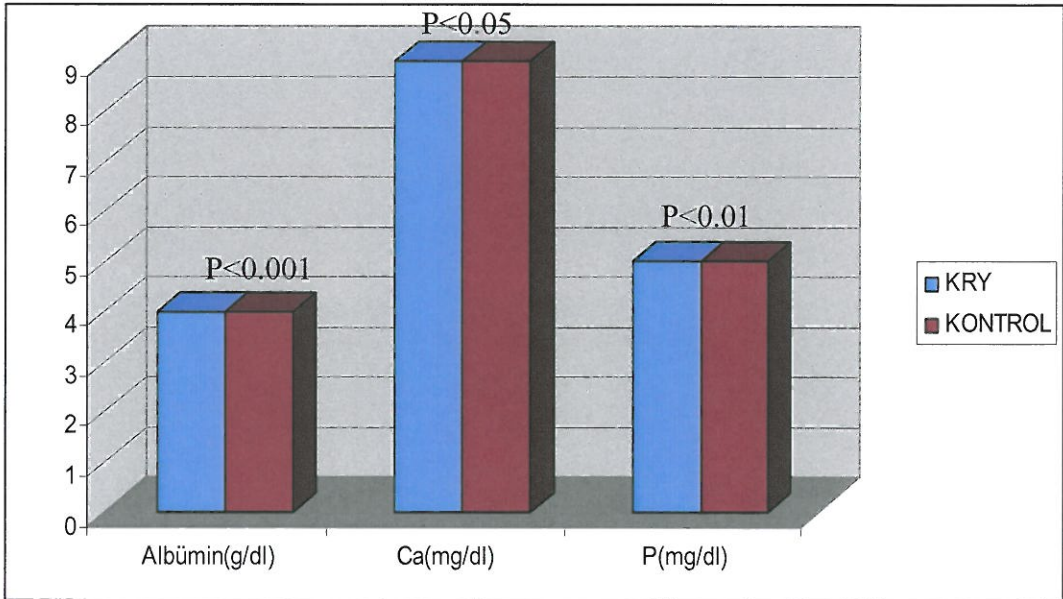
Şekil 5.4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta (KRY) ve kontrol grupları arası PTH değerlerinin karşılaştırılması.



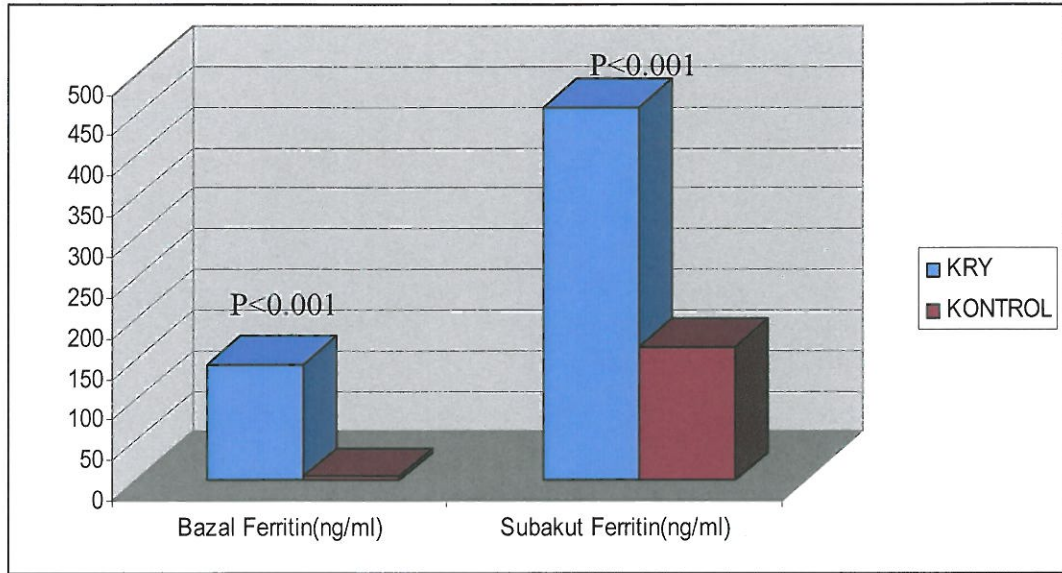
Şekil 6.1. 1 gr demir tedavisi sonrası hasta (KRY) ve kontrol grupları arası Hb (gr/dl), htc (%) ve T.SAT değerlerinin karşılaştırılması.



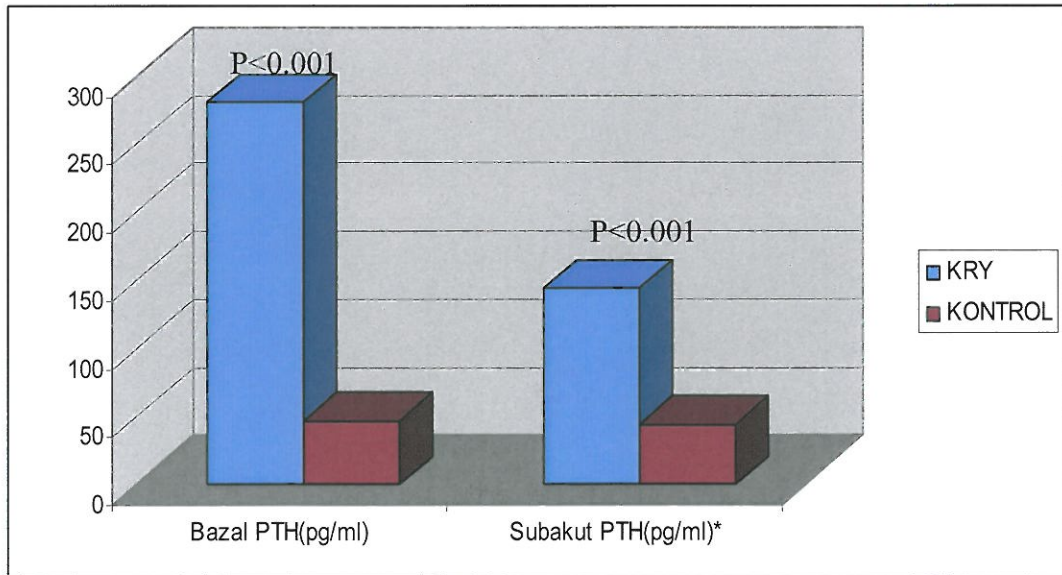
Şekil 6.2. 1 gr demir tedavisi sonrası hasta(KRY) ve kontrol grupları arası TG (mg/dl), T.Kol.(mg/dl) ve LDL-C (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması.



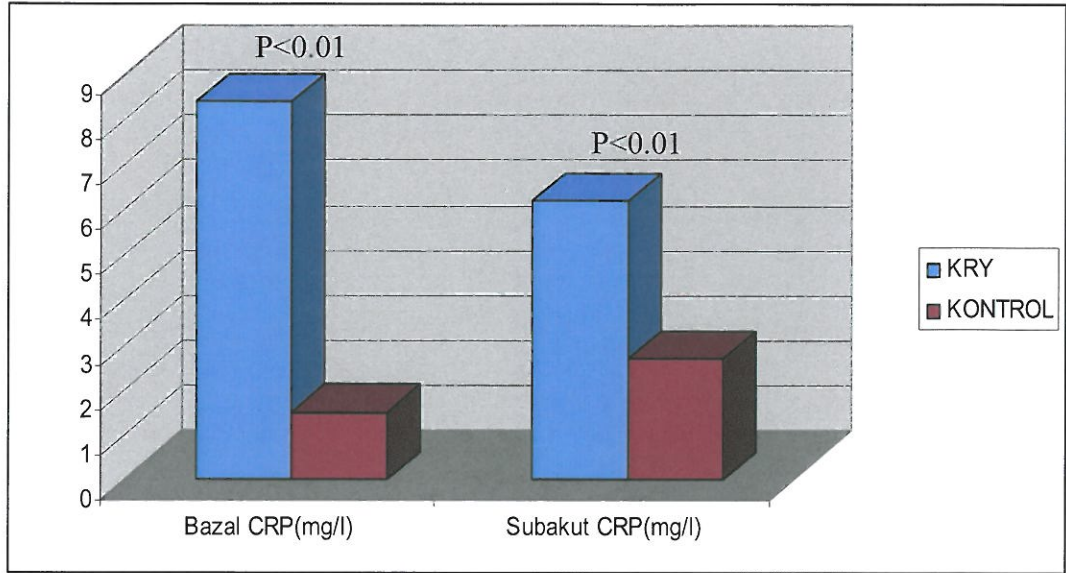
Şekil 6.3. 1 gr demir tedavisi sonrası hasta (KRY) ve kontrol grupları arası albümin (g/dl) , Ca (mg/dl) ve P (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması.



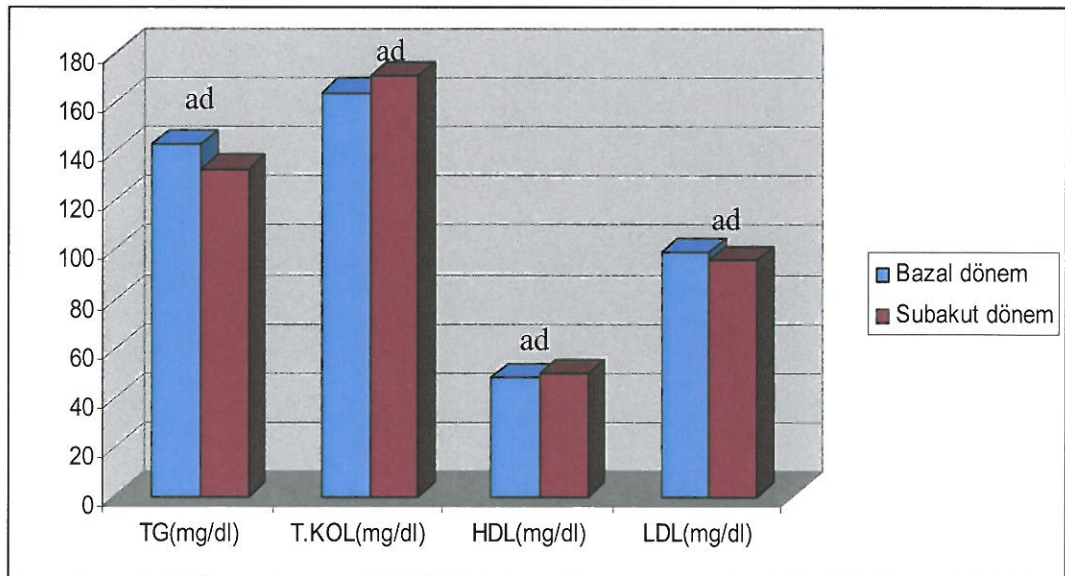
Şekil 7.1. Bazal ve subakut dönemde (1 gr demir tedavisi sonrası) hasta ve kontrol grupları arası ferritin (ng/ml) değerlerinin karşılaştırılması.



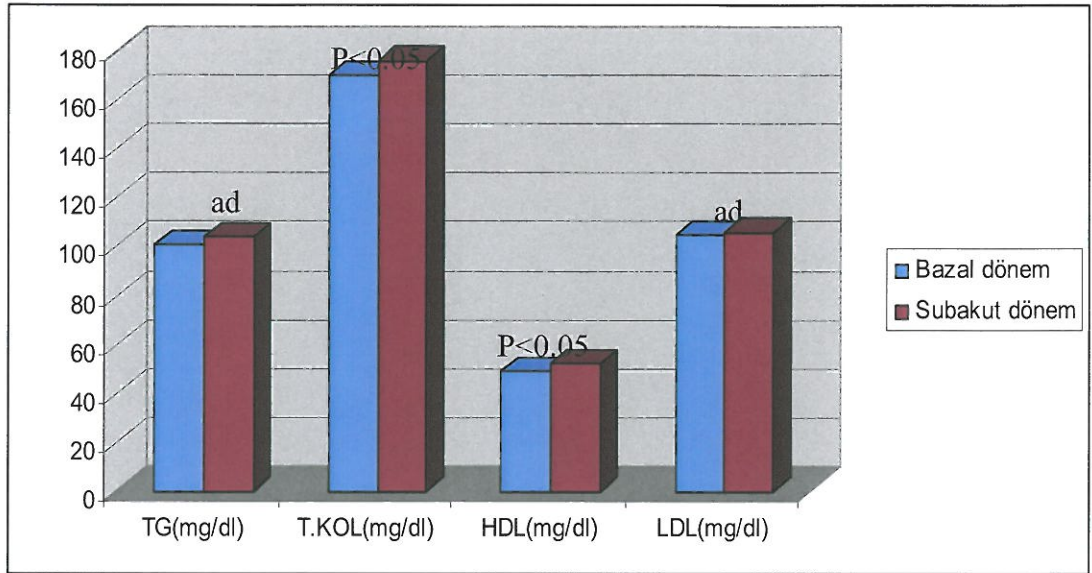
Şekil 7.2. Bazal ve subakut dönemde (1 gr demir tedavisi sonrası) hasta (KRY) ve kontrol grupları arası PTH (pg/ml) değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 7.3. Bazal ve subakut dönemde (1 gr demir tedavisi sonrası) hasta (KRY) ve kontrol grupları arası CRP (mg/l) değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 8.1. Hasta (KRY) grubunda bazal (tedavi öncesi) ve subakut dönemde (1 gr demir tedavisi sonrası) lipid profilinin karşılaştırılması.



Şekil 8.2. Kontrol grubunda bazal (tedavi öncesi) ve subakut dönemde (1 gr demir tedavisi sonrası) lipid profilinin karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

IV demir tedavisi ile ED ilişkisi arasında çok az sayıda ve birbiriyle çelişkili sonuçlar vardır (82). Yüksek doz tekrarlayan IV demir tedavisi sonrası HD hastalarını böbrek fonksiyonu normal olan şahıslarla, akut ve subakut dönemde ED açısından kıyaslayan bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda, HD hastalarında IV demir sükroz tedavisinin ED üzerine akut ve subakut etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

HD hastaları artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Bu durum aterosklerozisin ilk adımı olan ED'na yol açan anormal düzeydeki OS ve inflamasyon nedeniyledir. Bu değişikliklerin kesin nedeni tam açıklanamamakla birlikte HD işleminin kendisi gibi çok sayıda faktörü içermektedir (17). Prooksidan reaksiyonlar ve antioksidan defans arasındaki dengesizlik KBY'nin erken fazlarında başlar, renal yetmezlik ilerledikçe kötüleşir ve diyaliz hastalarında OS en belirgin hale gelir (107).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarımızda bazal değerlere baktığımızda; hasta grubun hsCRP değeri kontrol grubuna göre oldukça anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. SDBY kronik inflamatuvar bir durumdur (65). Güncel çalışmalarda KBY hastalarında CRP düzeyinin yükseldiği görülmüştür (108). Stenvinkel ve arkadaşları prediyaliz hastalarında CRP düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir (66). Bizim sonucumuz literatür bilgisiyle uyumludur. SDBY hastalarında inflamasyon ve ED arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (69).

Hasta grubumuzun bazal ADMA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Ancak bu yükseklik anlamlı düzeyde değildi. Yılmaz ve ark'nın (72) yaptıkları bir çalışmada ADMA düzeyleri KBH'nda yüksek olarak saptanmıştır. Kielstein (99) ve ark'nın 1999 yılında HD hastalarında yaptıkları çalışmada ADMA seviyesini, kontrol grubu serumlarındaki ADMA seviyesine göre 4-6 kat kadar yüksek tespit etmişlerdir. Hasta grubumuzda ADMA değerinin yüksekliği literatür bilgisiyle uyumludur.

Yüksek ADMA düzeylerinin NO sentezini inhibe ettiği ve endotele bağımlı vazodilatasyonu bozduğu gösterilmiştir (109,110,111). Bizim çalışmamızda hasta grubumuzda kontrol grubu ile kıyaslandığında bazal yüksek ADMA düzeylerine rağmen NO değeri de yüksek tespit edilmiştir. Literatür bilgisine uygun olmayan bu bulgunun teknik hata ya da hasta ve kontrol gruplarında sayı azlığından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Endotel hücrelerinin multifonksiyonel doğasından ötürü endotel hasarının in vivo olarak değerlendirilmesi komplekstir. Aterogenezisin ilk adımı sayılan ve bozulmuş FMD ile gösterilebilen 'endotelyal aktivasyon' oluşan hasara bir yanıt mekanizmasıdır. Endotelin vazomotor fonksiyonu ultrasoundla ölçülen FMD ile değerlendirilebilir (71). Çalışmamızda HD hastalarının bazal FMD değeri kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli oranda azalmıştı ki, bu bulgu literatür bilgileri ile uyumluydu (112). Hasta grubumuzda kontrol grubu ile kıyaslandığında; bazal dönemde yüksek ADMA değerine eşlik eden düşük FMD değeri olması, yüksek ADMA değerinin endotele bağımlı vazodilatasyonu bozduğu görüşünü desteklemektedir (109,110,111).

Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol grubunun yaş değerleri arasında farklılık olması çalışmamız için bir dezavantajdır. Fakat ADMA ve diğer inflamasyon belirteçleri yönünden anlamlı olduğu bilinen boy, kilo ve VKİ yönünden fark tespit edilmedi. Çalışmamızın bir diğer sınırlayıcı faktörü de hastaların tek merkezden alınmış olmasıdır. Özellikle hasta grupta uygun kriterlere sahip HD'e giren KBY olan bireyleri bulmakta, 4. saat ve 6. haftada biyokimyasal ve ultrasonografik parametrelerin tekrarlanması konusunda zorluklarla karşılaştık.

Renal hastalarda, geleneksel risk faktörlerinden farklı olarak, kronik inflamasyon, OS, malnütrisyon ve ED KBH oluşumunda önemlidir (75). Annuk ve arkadaşlarının (75) KBH K/DOQI evre 3-5 hastalarda hsCRP, endotele bağımlı vazodilatasyon (EDV) ve OS belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yaptıkları bir çalışmada, evre 3-5 KBH olan 44 hastada CRP, konjuge dienler (CD), lipid hidroperoksit (LOOH), okside LDL, glutasyon ve albümin ölçümleri gerçekleştirildi. EDV, brakial arterden metakolin infüzyonu ve venöz oklüzyon

pletismografisi ile ölçüldü (75). Yüksek CRP seviyesi olan hastalarda GFR ve albümin belirgin olarak düşüktü, CRP ve endotel fonksiyonu arasında korelasyon bulunamadı (75). Bu çalışmada KBH olan bireylerde, intrasellüler OS endotelial fonksiyon ile ilişkili iken, CRP'nin lipid peroksidasyonu ile ilişkili olduğu, EDV ile ilişkili olmadığı gösterildi (75). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi bazal değerlere bakıldığında hasta grubumuzda CRP ile albümin, FMD %, ADMA, NO ve LDL kolesterol arasında ilişki tespit edilmedi. Hasta grubumuzda bazal dönemde inflamasyon ile OS ve ED arasında ilişkiden bahsedemeyiz. Kontrol grubunda ise bazal CRP ile LDL kolesterol arasında anlamlı düzeyde pozitif yönlü ilişki tespit edildi ($r:0,542$, $p<0,05$). Bu sonuca göre inflamasyon ve ateroskleroz arasında büyük olasılıkla ilişki olabileceğini söyleyebiliriz.

Colin ve arkadaşlarının (81) 2001 yılında LDL oksidasyonu ve inflamatuvar aktivite belirteçlerinin ED üzerine etkisini incelemek amacı ile yaptıkları bir çalışmada 23 diyalize, 16 non diyalize KRY hastası, 28 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ve 20 stabil anjina pektorisli ve renal fonksiyonları normal olan hastalar alındı. LDL'nin okside LDL'ye oksidasyonu, önkol akım aracılıklı vazodilatasyonu (FMD), adezyon moleküllerinin plazma konsantrasyonları, Von Willebrand Faktör, TNF alfa, IL-6, CRP ve fibrinojenin dolaşımdaki seviyeleri belirlendi (81). FMD % değeri anginada, pre-diyalizde ve diyalize KBY olan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşüktü ($P<0,005$). Bizim çalışmamızda da FMD % değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu. Colin ve arkadaşlarının çalışmasında diyalize hastalar kontrol grubuna nazaran daha düşük HDL kolesterol ($p=0.01$) ve daha yüksek TG ($p=0.05$) seviyelerine sahiptiler, ancak LDL oksidasyonu tüm gruplarda benzerdi (81). Vasküler endotelial disfonksiyon (VED) hem KBY'nde hem de iskemik kalp hastalığında tanımlanmıştır (81). Okside LDL'nin endotel hasarına katkıda bulunduğu düşünülmese de rağmen, KBY hastalarındaki VED'de okside LDL'nin muhtemel rolü az dikkate alınmıştır (81). Bizim çalışmamızda hasta grubumuzun TG düzeyi kontrol grubumuza göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilirken ($p<0,05$), HDL kolesterol, LDL kolesterol ve T.kolesterol değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük tespit edildi. Ancak bu düşüklük anlamlı düzeyde değildi. Colin ve arkadaşlarının (81) yaptıkları

çalışmada, FMD % veya NID % ile T.kolesterol, HDL kolesterol ve TG arasında ilişki gözlenmedi. Bizim çalışmamızda da bu çalışma sonuçları ile uyumlu olarak hasta ve kontrol gruplarımızın her ikisinde de demir tedavisi öncesi bazal dönemde FMD % ve NID % ile T.kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG arasında ilişki tespit edilmedi. Bu sonuçlara göre LDL oksidasyonunun endotel hasarına katkısından bahsedemeyiz. Bu sonuçların aksine geçmişteki çalışmalarda, bozulmuş FMD % değeri normal renal fonksiyonlu kişilerdeki kolesterol seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (113).

Renal aneminin kısmi iyileşmesinde IV demir tedavisinin etkinliği desteklenmektedir (12). Bununla beraber özellikle yüksek doz IV demir tedavisinin yan etkisiz olmadığına dair bilgiler mevcuttur (82,114,115). SDBY olan hastalarda aneminin eritropoietinle ve/veya demirle düzeltilmesinin OS'i iyileştirdiği ya da kötüleştirdiği yönünde bilgiler de mevcuttur (82,114,115,116,117). Dolayısıyla IV demir tedavisinin OS 'i artırarak ED'na neden olup olmadığı açık değildir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada HD'in kendisinin OS, inflamasyon ve ED'nu belirgin olarak artırdığı, standard (100mg) ve düşük (50mg) doz iv demir sükkroz tedavisi sonrası akut dönemde (2hf sonra) IV demirin OS ve iflamasyon üzerine minimal bir etkisinin olduğu, endotel üzerine ise etkisinin olmadığı gösterilmiştir (17). Bir başka çalışmada ise KBY olan hastalara yüksek doz IV demir sukroz (200 mg/gün, 250 ml % 0.9 saline içinde 1 saat infüzyonla toplam 5 gün) verilmesinden sonra endotelial hasar belirteçlerinde artış olmamıştır (15).

Bizim çalışmamızda da HD hastaları ve kontrol grubuna 200 mg IV demir sükkroz 1 saat infüzyon halinde verildikten 4 saat sonra (akut dönem) vasküler ultrasound yöntemiyle bakılan FMD ve NID değerlerinde bazal değerine göre önemli bir değişiklik olmadı. Bolanos ve ark.'nın PD hastalarında yaptığı çalışmada da 200 mg IV demir sukroz verilmesinden 3 saat sonra FMD ve NID değerlerinde değişiklik olmamış, yine Schaller ve ark.'nın PD hastalarına 300 mg IV demir sükkroz infüzyonu esnasında transferine bağlı olmayan demir ve redox-active demirde artış olmasına rağmen strain-gauge plethysmography ile ölçülen vasküler reaktivitede değişiklik olmamıştır (118). Bu çalışmalar bizim verilerimizi desteklemektedir.

Bizim verilerimizle çelişkili sonuçları olan Rooyackers ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada (82), 20 kişilik sağlıklı gönüllüye 100 mg ferrik sakkarat infüzyonu, 20 kişilik kontrol grubuna salin infüzyonu verildi. Bazal ve IV demir infüzyonu sonrası 10. ve bizim çalışmamızda olduğu gibi 240. dakikada vasküler USG ile FMD % ölçümleri yapıldı. Rooyackers ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada, ferrik sakkaratın NTBI'yi 4 kattan daha fazla arttırdığı; demir infüzyonu alan grup salin alan kontrol grubu ile kıyaslandığında; demir infüzyonu alanlarda, infüzyondan 10 dak sonra FMD % değerinde anlamlı düzeyde azalma bulundu (82). Bu çalışma IV demir infüzyonunun akut ED'nda azalmaya neden olabileceğini göstermektedir (82). Bizim çalışmamız ile bu sonuçlar arasındaki çelişki çalışma dizaynındaki şu farklılıklarla izah edilebilir: damar dilatasyon özelliklerine farklı zamanlarda bakılması (4 saate karşın infüzyondan 10 dakika sonra), uygulanan demirin tipi ve miktarı (demir sükroza karşın ferrik sakkarat, 200 mg.a karşın 100 mg) ve hasta popülasyonunun farklı olması.

IV demirin OS üzerine etkisini değerlendirmek amacı ile Rooyackers ve arkadaşların yaptıkları çalışmada, demir infüzyonu alan grupta tam kanda süperoksit düzeyleri bazal değerleri ile kıyaslandığında; süperoksit değerlerinde infüzyondan 10 ve 240 dak sonra sırasıyla % 70 ve % 53 oranında anlamlı düzeyde artış bulundu (82). Bu çalışma IV demir infüzyonunun, OS'e neden olabileceğini göstermektedir (82). Bizim çalışmamızda OS'i değerlendirmek amacı ile çalışılan ADMA düzeylerine baktığımızda; ilginç olarak her iki grupta da bazale göre anlamlı düzeyde olmayan azalma izlendi. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre IV demirin OS üzerine akut etkisinden bahsedemeyiz. NO değerlerini incelediğimizde hasta grupta bazal değerine göre azalma, kontrol grubunda ise artma bulundu. Bu sonuçların ADMA ve NO ölçümlerinde oluşabilecek teknik hatalar ya da çalışmaya alınan toplam hasta sayısındaki yetersizlikle ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Sağlam ve arkadaşlarının 2007 yılında 12 CAPD hastasında yaptıkları bir çalışmada (18), 100 mg IV demir sükroz infüzyonundan 30, 60 dakika ve 6 saat sonra bakılan hsCRP, ferritin, antioksidan enzim ve plazma oksidan molekülü olan MDA değerleri incelendiğinde; RBC, antioksidan enzim, plazma oksidan molekülü ve ferritin düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. Sağlam ve arkadaşları, CAPD

hastalarında 100 mg IV demir infüzyonunun akut kötüleştirici etkisi olmadığını göstermişlerdir (18). Bizim çalışmamızda bazal ve 200 mg IV demir sükröz infüzyonu sonrası 4. saatte akut dönemde hsCRP, ADMA ve NO değerlerini karşılaştırdık. Hasta grubumuzda akut dönemde hsCRP ile ADMA ve NO arasında ilişki tespit edilmedi. Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile uyumluydu.

Bizim çalışmamızda HD hastaları ve kontrol grubuna haftada 200 mg olacak şekilde 5 hafta süreyle toplam 1 gr IV demir sükröz uyguladıktan 1 hf sonra (6.hafta, subakut dönemde) her iki grubumuzun hb ve ferritin değerlerinde anlamlı iyileşme sağlandı. Bu bulgu renal aneminin kısmi iyileşmesinde IV demir tedavisinin etkinliğini desteklemektedir (12).

Drüeke ve arkadaşlarının yaptıkları (2002) çalışmada; 1 yıllık IV demir infüzyonu sonrası, plazma ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) ve karotis intima-media kalınlığı (CCA) arasındaki muhtemel ilişkiyi belirlemek ve HD hastalarına verilen IV demirin, plazma AOPP ve CCA geometrisi üzerine etkilerini araştırmak hedeflendi (19). Drüeke ve arkadaşları, 79 HD'e alınan SDBY olan hastada yaptıkları çalışmada transferin satürasyonu % 20'nin altında olan hastalara transferin satürasyonu % 30-40 arasında olacak şekilde 1 yıl boyunca haftalık 50-100 mg IV demir sükröz verildi (19). 1 yıllık tedavi sonrası kronik etkiyi değerlendirdikleri çalışmada, AOPP'nin serum ferritini (parsiyel $r^2=0.147$, $p=0.0009$), HDL kolesterol ($r^2=0.07$, $p=0.0247$) ve LDL kolesterol ($p=0.045$) ile belirgin ilişkisinin olduğu bulundu (19). Serum ferritini, 12 ay periodu boyunca alınan elemental demirin dozuyla belirgin derecede ilişkiliydi ($r=0.600$, $p<0.001$) (19). C-reaktif proteinle ile ilişkisi yoktu ($p=0.213$) (19). Bu çalışmada, tüm toplumda plazma AOPP düzeyi ile serum ferritini ve ferritinle yıllık IV demir dozu arasında gözlenen ilişkiyi; parenteral olarak kullanılan demirin, bu hastalarda OS'e katkıda bulunacağı bakış açısıyla uyumlu olarak bulmuşlardır (19). Bizim çalışmamızda 1 gr demir sükröz tedavisi sonrası 6. hf.da hasta grubunda NO ve ADMA ile ferritin, TG, HDL kolesterol, LDL kolesterol, T. kolesterol ve hsCRP arasında ilişki saptanmadı. Kontrol grubumuzda ise 1 gr demir sükröz tedavisi sonrası ADMA ile ferritin, TG, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve T.kolesterol arasında ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızda AOPP yerine ADMA ve sentezini

inhibe ettiği NO'ı, CCA geometrisi yerine ED göstergelerinden FMD yöntemi ile brakial arter damar duvar çapı ölçümünü ve 1 yıllık tedavi yerine 1 aylık 1 gr IV demir sükroz infüzyonu sonrası ED'nu değerlendirmeyi hedefledik. Bizim çalışmamızda, 1 gr IV demir infüzyonu sonrası HD'e alınan hasta ve kontrol gruplarımızda FMD % ve NID % değerlerinde bazal değerleri ile kıyaslandığında anlamlı değişiklik saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarımızda bazal ve 1 gr IV demir sükroz tedavisi sonrası subakut dönemde NO ve ADMA değerlerinde değişiklik saptanmadı. Bu sonuçlara göre IV demir tedavisinin ED ve OS üzerine subakut etkisinden bahsedemeyiz. Çalışma ile çelişkili sonuçların sonografik ölçüm zorluğu, OS göstergelerinin ölçümündeki teknik hatadan ya da gruplarımızın sayı azlığından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Sezer ve arkadaşlarının 22 HD desteği verilen, 24 CAPD yapılan ve 22 prediyaliz KRY olarak izlenen toplam 68 kişide yaptıkları bir çalışmada 30 dakikada 100 mg IV demir infüzyonu bitiminde ve 4 saat sonrasında, hastalarda serum albümin düzeylerine ve demir bağımlı OS göstergesine (IsoPG-F2 alpha) bakıldı (119). Bu çalışmada KBY olan hastalarda demir bağımlı OS ve serum albümin değerleri arası negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (119). Biz hasta ve kontrol gruplarımızda 1 gr IV demir sükroz sonrası subakut dönemde (6. haftada) OS göstergeleri ile albümin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Hasta ve kontrol gruplarımızın her ikisinde de albümin değerleri ile NO ve ADMA arasında ilişki tespit edilmedi. Bu durumun NO ve ADMA çalışılmasındaki teknik hatadan ve/veya gruplarımızın sayı azlığından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Mimic ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada (132), 20 sağlıklı kontrol grubu alındı ve HD yapılan 19 hastaya 625 mg IV demir glukonat infüzyonu verildi. Tedavi öncesi ve sonrası serbest radikal aktive ürünleri olan MDA ve karbonil reaktif ürünleri (CRD), ferritin, demir, hb ve RBC değerlerine bakıldı (107). Demir tedavisi sonrası ferritin, demir, TDBK, hb, RBC, MDA ve CRD değerlerinde tedavi öncesi dönem değerleri ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde artış tespit edildi (107). Bizim çalışmamızda 1 gr demir sükroz sonrası subakut dönemde hasta grubumuza baktığımızda ferritin ve TDBK düzeyinde bazale göre anlamlı düzeyde artma tespit edildi. Hasta grubumuzda hb ve demir

değerlerinde bazal değerleri ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde olmayan artış tespit edilirken; ilginç olarak hem ADMA hem de NO değerlerinde anlamlı düzeyde olmayan azalma tespit edildi. Subakut dönemde hasta grubunda ADMA azalırken NO'inde azalması teorik bilgilerle uyumsuzdur. Kontrol grubuna baktığımızda hb, htc, demir ve ferritin değerlerinde bazal değerleri ile kıyaslandığında ileri düzeyde anlamlı artma tespit edildi. Kontrol grubunda NO ve ADMA değerlerinde bazal değeri ile kıyaslandığında artma tespit edildi, ancak bu artış anlamlı düzeyde değildi.

Akut ve subakut dönemlerde hasta ve kontrol grupları arası CRP değerlerini kıyasladık. Tüm dönemlerde hasta grubunda CRP değerinde kontrol grubuna göre oldukça anlamlı düzeyde yükseklik tespit edildi ($p<0,01$).

Bizim çalışmamız yüksek doz tekrarlayan IV demir tedavisi sonrası HD hastalarını böbrek fonksiyonu normal olan şahıslarla akut ve subakut dönemde ED açısından kıyaslayan ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bununla birlikte çalışmamızın bazı sınırlamaları da vardır, biz IV demir infüzyonu sırasında ya da infüzyonun bitiminden sonraki dakikalarda ED'nu değerlendirmedik. Bu nedenle damarın vasodilatator özelliğinde erken ve geçici bir azalmayı gözden kaçırmış olabiliriz. IV demirin yüksek ve tekrarlayan dozlarının akut ve subakut etkisini değerlendirdik. Uzun dönemdeki kronik etkileri hakkında yorum yapamıyoruz. Ayrıca hasta ve kontrol grubumuzun yaşları arasında anlamlı bir fark mevcut olup hasta grubun yaş ortalaması daha yüksektir, bu durum HD hastalarının bazal FMD değerinin bozuk olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak HD hastaları bozulmuş endotel fonksiyonu ile birlikte. Yüksek ve tekrarlayan dozda IV demir sümkroz tedavisinin HD hastaları ve böbrek fonksiyonu normal olan insanlarda endotel üzerine akut ve subakut dönemde zararlı etkisi olmayıp güvenle kullanılabilir. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre IV demir sümkroz infüzyonunun akut ve subakut dönemde ED üzerine olumlu ya da olumsuz etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

HD hastalarında IV demir tedavisinin endotel disfonksiyonu üzerine akut ve subakut etkilerini değerlendirmek amacı ile yapılan, 15 SDBY olan hasta ve kronik hastalığı olmayan, sadece DEA olan 16 kişilik kontrol grubu alınarak yapılan çalışmamızın sonuçları şunlardır:

1. Hasta grubun bazal hsCRP değeri kontrol grubuna göre oldukça anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Bu bulgu SDBY'nin kronik inflamatuvar bir durum olduğunu (65) ve KBY hastalarında CRP'nin yükseldiği (108) görüşünü desteklemektedir.
2. Hasta grubumuzun bazal ADMA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Ancak bu yükseklik anlamlı düzeyde değildi. Hasta grubumuzda ADMA değerinin yüksekliği literatür bilgisiyle uyumludur (72,99).
3. Hasta grubumuzda kontrol grubu ile kıyaslandığında bazal yüksek ADMA düzeylerine rağmen NO değeri de yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgu literatür bilgileri ile uyumsuzdur (109,110,111).
4. HD hastalarının bazal FMD % değeri kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli oranda azalmıştı ki, bu bulgu literatür bilgileri ile uyumluydu (112).
5. Hasta grubumuzda kontrol grubu ile kıyaslandığında; bazal dönemde yüksek ADMA değerine eşlik eden düşük FMD % değeri olması, yüksek ADMA değerinin endotele bağımlı vazodilatasyonu bozduğu görüşünü desteklemektedir (109,110,111).
6. Hasta ve kontrol gruplarımızın her ikisinde de demir tedavisi öncesi bazal dönemde FMD % ve NID % ile T.kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG arasında ilişki tespit edilmedi. Bu sonuçlara göre LDL oksidasyonunun endotel hasarına katkısından bahsedemeyiz.
7. HD hastaları ve kontrol grubuna 200 mg IV demir sükroz 1 saat infüzyon halinde verildikten 4 saat sonra (akut dönem) vasküler ultrasound yöntemiyle bakılan FMD % ve NID % değerlerinde bazal değerine göre

önemli bir değişiklik olmadı. IV demirin akut dönemde endotel disfonksiyonu üzerine olumlu ya da olumsuz etkisinden bahsedemeyiz.

8. Akut dönemde OS'i değerlendirmek amacı ile çalışılan ADMA düzeylerine baktığımızda; her iki grupta da bazale göre anlamlı düzeyde olmayan azalma izlendi. Bizim alışma sonuçlarımıza göre IV demirin OS üzerine akut etkisinden bahsedemeyiz.
9. Hasta ve kontrol gruplarımıza haftada 200 mg olacak şekilde 5 hafta süreyle toplam 1 gr IV demir sükröz uyguladıktan 1 hf sonra (6.hafta, subakut dönemde) her iki grubun hb ve ferritin değerlerinde anlamlı iyileşme sağlandı. Bu bulgu renal aneminin kısmi iyileşmesinde IV demir tedavisinin etkinliğini desteklemektedir (12).
10. 1 gr IV demir infüzyonu sonrası hasta ve kontrol gruplarımızda FMD % ve NID % değerlerinde bazal değerleri ile kıyaslandığında anlamlı değişiklik saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarımızda bazal ve 1 gr IV demir sükröz tedavisi sonrası subakut dönemde NO ve ADMA değerlerinde de değişiklik saptanmadı. Bu sonuçlara göre IV demir tedavisinin ED ve OS üzerine subakut etkisinden bahsedemeyiz.

Sonuç olarak HD hastaları bozulmuş endotel fonksiyonu ile birlikte dir. Yüksek ve tekrarlayan dozda IV demir sükröz tedavisinin HD hastaları ve böbrek fonksiyonu normal olan insanlarda endotel üzerine akut ve subakut dönemde zararlı etkisi olmayıp güvenle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**(1): 1–12.
2. *Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2003.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**(5 Suppl 3): S112–S119.
4. Lahera V., Goicoechea M, de Vinuesa SG, Oubina P, C achofeiro V, Gomez-Campdera F, Amann R, Luno J. Oksidative stress in uremia: the role of anemia correction_1: *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec; **17**(12 suppl 3): S174-7.
5. Foley RN, Patrick PS: Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998; **11**: 239-245.
6. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV *et al*. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; **58**(1): 353–362.
7. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**(7): 1272–1280.
8. Seis H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Seis H (ed). *Oxidative Stress*. Academic Press: London, 1985, pp 1–8.
9. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; **408**(6809): 239–247.
10. Eshbach JW, Egrie JC, Downing MR, Brown JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 1987; **316**: 73-78.

11. Agarwal R. Iron, oxidative stress, and clinical outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1195-1199.
12. Anonymous. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:182-238.
13. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(Suppl 3):51.
14. Shah SV, Alam MG. Role of iron in atherosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:80-83.
15. Borawski J, Gozdzikiewicz J, Abramowicz P, Naumnik B, Mysliwiec M. Endothelial injury markers with high dose intravenous iron therapy in renal failure. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10(4):403-406.
16. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H: Parenteral iron formulations: A comparative toxicologic analysis and mechanism of cell injury. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:90-103.
17. Fernandez NG, Echeverria A, Ibarrola AS, Paramo JA, Canella IC. Randomized clinical trial on acute effects of i.v iron sucrose during haemodialysis. *Nephrology* 2010;15:178-183.
18. Sağlam F, Cavdar C, Uysal S, Cavdar Z, Camsarı T. Effect of intravenous iron sucrose on oxidative stress in peritoneal dialysis patient. *Ren Fail.* 2007;29(7):849-54.
19. Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Latscha BD, Guerin AP, Marchais SJ, Gausson V, London GM. Iron therapy, Advanced Oxidation Protein Products, and Carotid Artery Intima-Media Thickness in End-Stage Renal Disease. *Circulation.* 2002; 106:2212-2217.
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.

21. National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
22. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine level in the US population:third National Health and Nutrition Examination Survey.*Am J Kidney Dis* 32(6):992-999,1998.
23. US Renal Data System. USRDS 2009 Annual Report, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes, and Digestive and Kidney Disease. Bethesda, MD,2007.
24. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporları, 2008.
25. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, at al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalance,incidence, prognosis and risk factors.*Kidney İnt* 1995;47:884-90
26. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;325:163-7.
27. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002
28. Girach A, Manner D, Porta M. Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. *Int J Clin Pract* 2006; 60:1471-83
29. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement).*Diabetes Care* 27 (Suppl.1):S79-S83,2004.
30. Johnson DW: Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency. *İntern Med J* 34-50-57,2004.
31. Duffy SJ,Biegelsen ES,Holbrook M,et al.Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease.*Circulation*.1997;103:2799-2804.

32. Coccheri S(2007). Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus. *Drugs* 67:997-1026.
33. Pastan SO, Mitch WE. The heart and kidney disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2305-16.
34. Agarwal R. Systolic hypertension in hemodialysis patients. *Semin dial* 2003;16:208-13
35. Morse SA, Dang A, Thakur V, Zhang R, Reisin E. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. *Am J Med Sci* 2003; 325:194-201.
36. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3): S120-41.
37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
38. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 2001;21:146-56.
39. Watts GF, Kearney EM, Taub NA, et al. Lipoprotein (a) as an independent risk factor for myocardial infarction in patients with common hypercholesterolaemia. *J Clin Pathol* 1993; 46: 267-270.
40. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291:451-9
41. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5: 92-6.
42. Harper SJ, Bates DO. Endotelial permeability in uremia. *Kidney Int.* 2003;63 (Suppl 84):S41

43. Margus Annuk-Endotelium Dependent Vasodilation and Oxidative Stres in Chronic Renal Failure-Acta universitatis Upsaliensis Uppsala 2002.
44. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 7:13-53.
45. K/DOQI clinical practice guidelines for managment of dislipidemias in patientswith kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41 (4 suppl 3):i-iv,S1-91.
46. Winearls C.G. Historical rewiev on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 (suppl 2):3-9.
47. Walter H.Hörl_Iron Theraphy for renal anemi:how much needed,how much harmful?_ *Pediatric Nephrol* (2007) 22:480-489.
48. G.sengölge, W.H.Hörl, G.Sunder-Plassmann_Intravenous Iron therapy: well tolerated, yet not harmless_Euopen Journal of Clinical Investigation(2005)35 (supp.3)46-51.
49. Ana M. Fernandez-Rodriguez, MD, Maria C Guindeo-Casasus,MD, Teresa Molero-Labarta,MD, Casimira Dominguez-Cabrera,MD, Luis Hortal-Cascon,MD, Patrica Perez-Borges, Nicanor Vega-Diaz, Pedro Saavedra-Santana,PhD and Leonardo Palop-Cubillo,MD-Diagnosis of Ironn Deficiency in Chronic Renal Failure_American Journal of Kidney Diseases,Vol 34,No 3(September)1999:pp 508-513.
50. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 28:53-61, 1996.
51. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundations- Dialysis Outcomes Quality Initative. *Am J Kidney Dis* 1997;30(suppl 3):S192-240.

52. Akmal M, Massry SG, Goldstein DA et al. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J Clin Invest* 1985; 75: 1037-1044.
53. Sunder –Plassmann G, Hörl WH. Safety aspects of parenteral iron in patients with end-stage renal disease. *Drug Saf*, 1997 Oct; 17(4):241-50.
54. Michael Auerbach, MD, FACP. Clinical experience with intravenous iron. *Journal Compilation 2007 LMS Group, Transfusion Alternatives in transfusion medicine* doi:10.1111/j1778-428X.20007.00064X.
55. Jasmina Mimic-Oka, M.D., Ph.D., A. Savic-Radojevic, M. S., M. Pljesa-Ercegovac, M.D., M.S., M. Opacic, M.D., T Simic, M.D., D. Dimkovic, M.D., Ph. D., D. V. Simic, M.D. Evaluation of Oxidative Stress after Repeated Intravenous Iron supplementation. *Renal Failure*, 27:345-351, 2005.
56. Gonzalez EA, Martin KJ. Bone and mineral metabolism in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd Ed, Elsevier, Philadelphia, 2003, p 873-885.
57. Sherrard DJ. Renal osteodistrofi. In: Henrich WL. *Diyaliz Prensipleri ve Uygulaması*. Lippincott Williams & Wilkins, Eczacıbaşı (çeviri), 3. Baskı, Maryland, 2004, s 381- 92.
58. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphataemia-a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2085-2087.
59. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021.
60. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:695-701.
61. Eknayan G, Lewin A, Levi NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42-4 Suppl 3:1-201.

62. Weekes CE, Elia M, Emery PW. The development, validation and reliability of a nutrition screening tool based on the recommendations of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). *Clin Nutr* 2004; 23: 1104-1112.
63. Don BR, Kaysen GA. Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2000; 13: 249-259.
64. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1732-1738.
65. Heimbürger O, Qureshi AR, Blaner WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as marker of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start to dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 6: 1213-1225.
66. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911.
67. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T. Elevated interleukin- 6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002; 2: 274-282.
68. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1143-1152.
69. Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1258-1263.
70. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:490-496.

71. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1189-1197.
72. Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, Çakır E, Özgürtaş T, Sönmez A, Eyileten T, Yenicesu M, Açikel C, Oguz Y, Özcan O, Bozlar U, Erbil K, Aslan, Vural A. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation*. 2005; 80: 1660-1666.
73. Arici M, Walls J. End stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: hs C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001; 59: 407-414.
74. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002; 106: 100–105.
75. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, et al. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2005 Nov-Dec; 18(6): 721-6.
76. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease and mortality: an integrated view of point. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 834-841.
77. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-960.
78. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Eng J Med* 1995; 333: 251-253.
79. Lüscher TF. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Myocard Ischemia* 7, 1995 (suppl:1): 515-520.
80. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 1999; 31: 23–37.

81. Boltan C, Downs L, Victory J.G.G., et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Neprol Dial Transplant* 2001(16):1189-97.
82. Rooyackers TM, Stroes ES, Kooistra MP, van Faassen EE, Hider RC, Rabelink TJ, Marx JJ. Ferric saccharate induces oxygen radical stress and endothelial dysfunction in vivo. *Eur J Clin Invest*. 2002 Mar; 32 suppl 1:9-16.
83. Kaol M P C, Angl D S C, Pall A and Struthers. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. *Journal of Human Hypertension* (2010) 24, 1–8; doi:10.1038/jhh.2009.70; published online 3 September 2009.
84. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1652–1659.
85. de Graaf JC, Banga JD, Moncada S, et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation*. 1992;85:2284–2290.
86. Marletta, MA., “Nitric oxide synthase structure and mechanism” *The J. Biol. Chem.*, 268 (17): 12231-4 (1993).
87. Vidal MJ, Romero JC, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release. *Eur J Pharmacol*. 1988; 149: 401-402.
88. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study. *Lancet*. 2001; 358: 2113-2117.
89. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 1455-1459.

90. Suwaidi JA, Hamasaki SHigano ST, et al: Long term follow-up of patients with coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 101:948-954,2000.
91. Cooke, JP., "Does ADMA cause endothelial dysfunction?", *Arteriosc.Thromb. Vasc. Biol.*, 20: 2032.-2037 (2000).
92. Vallance P, Chan NN. Endotelial function and nitric oxide:clinical relevance.*Heart* 2001;85:342-50.
93. Vallance P, Leone AM, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis.*J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(Suppl 12):S60-S62.
94. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Guldener C, Prins HA, van Lambalgen AA, Stehouwer CD, Rauwerda JA, van Leeuwen PA. Handling of asymmetrical dimethylarginine and symmetrical dimethylarginine by the rat kidney under basal conditions and during endotoxaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 2542-50.
95. Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ, Baylis C. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int.* 2001; 59: 1466-1472.
96. Faraci, F.M., Brian J.E., Heistad, D.D., "Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase", *Am. J.Physiol.*, 269: 1522–1527 (1995).
97. Granger, D.L., Taintor, R.R., Boockvar, K.S., Hibbs, J.B., "Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction", *Methods Enzymol.*, 268: 142–151 (1996).
98. Zoccali C, Kielstein JT,.Asymmetric dimethylarginine:a new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(3):314-320.
99. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, at al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal

- disease:relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):594-600.
100. Nijveldt, R.J., Siroen, M.P.C., Teerlink , T., Leeuwen, P.A.M., “Elimination of asymmetric dimethylarginine by the kidney and the liver: A link to the development of multiple organ failure?”, *Am. Soc. Nutr. Sci.*, 42: 2848-2852 (2004).
 101. Böger, R.H., Bode-Böger, S.M., Szuba, A., Tangphao, O., Tsao, PS., Chan, JR., Blaschke, T.F., Cooke, J.P., “Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia”, *Circulation.*, 98: 1842–1847 (1998).
 102. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *Nephrol.* 2003; 16: 11-20.
 103. Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep.* 2006; 58: 159-178.
 104. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, et al. Determination of ADMA using a novel ELISA assay. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1377-83.
 105. Cortas Najwa K and Wakid Nabil W. Determination of Inorganic Nitrate in Serum and Urine by a Kinetic Cadmium-Reduction Method. *Clin. Chem* 1990;36/8,1440-1443.
 106. Akalın A, Temiz G, Akçar N, Şensoy B. Short Term Effects of Atorvastatin on Endothelial Functions Oxidized LDL Levels in Patients with Tip 2 Diabetes. *Endocrine Journal* 2008;55(5),861-866.
 107. Mimic-Oka J, Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Opacic M, Simic T. Evaluation of Oxidative stress after Repeated Intravenous Iron Supplementation. *Renal Failure.* 2005;27:345-351.
 108. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and acute phase response associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease. *Atherosclerosis.* 1998;137:133-139.

109. Jan T. Kielstein, Dimitrios Tsikas and Danilo Fliser. Effects of asymmetric dimethylarginine (ADMA) infusion in humans. Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University School of Medicine, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305-5406, USA.
110. Hiroshi Miyazaki, MD; Hidehiro Matsuoka, MD, PhD; John P. Cooke, MD, PhD; Michiaki Usui, MD; Seiji Ueda, MD; Seiya Okuda, MD, PhD; Tsutomu Imaizumi, MD, PhD. Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor A Novel Marker of Atherosclerosis. 1999;99:1141-1146.
111. John P. Cooke. Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction? Thrombosis, and Vascular Biology. 2000;20:2032.
112. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favilla S, Rindi P, Barsotti G, Taddei S, Savletti A. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. J Nephrol. 2004;17:512-9.
113. Celermajer D, Soran K, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol 1994;24:1468-1474.
114. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B. Enhanced oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy.
115. Cavdar C, Temiz A, Yenicieroglu Y, Caliskan S, Celik A, Sifil A, Onural B, Camsari T. The effects of intravenous iron treatment on oxidant stress and erythrocyte deformability in hemodialysis patient. Scand. J. Urol. Nephrol. 2003;37:77-82.
116. Ludat K, Sommerburg O, Grune T, Siems WG, Hampl H. Oxidation parameters in complete correction of renal anemia. Clin Nephrol, 2000, 53:530-535.
117. Mimic-Oca J, Simic T, Djukanovic LJ. Epoetin treatment improves red blood cell and plasma antioxidant capacity in hemodialysis patient. Ren Fail. 2002;24:77-87.

118. Schaller G, Scheiber-Mojdehkar B, Wolzt M. Intravenous iron increases labile serum iron but does not impair forearm blood flow reactivity in dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68:2814-22.
119. Sezer MT, Akin H, Demir M, Erturk J, et al. The effect of serum albumin level on iron induced oxidative stress in chronic renal failure patients. *J Nephrol* 2007 Mar-Apr;20(2):196-203.

