

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde dünya sağlığını tehdit eden en önemli tehlikenin kronik hastalıklar olduğu düşünülmektedir. Kronik hastalıklar sadece gelişmiş sanayi ülkelerinin sorunu değil, gelişmekte olan veya fakir ülkelerde de insan sağlığını etkileyen önemli bir tehdittir(1). Dünyayı tehdit eden kronik hastalıklar arasında, etkisi giderek artan hastalıklardan birisi de Kronik Böbrek Hastalığı'dır (KBH)(2).

Kronik böbrek hastalığının görülme sıklığı dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Ülkemizde 1999 yılında diyaliz tedavisi alan hasta sayısı 16412'iken, bu rakam 5 yıl içinde 2 kat artarak 2004 yılında 34262 olmuştur(3). KBH'da artan hasta sayısı yalnızca son dönem hastalarla sınırlı değildir, erken dönem KBH olan hastalar bu grupta yer alan hasta sayısının, Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) olup diyaliz tedavisi alan hasta sayısından elli kat fazla olduğu düşünülmektedir(4).

Son dönem böbrek yetmezliğinde mortalitenin en önemli nedeni aterosklerotik vasküler komplikasyonlardır(5). KBH'da vasküler hasar gelişiminde klasik (Framingham) risk faktörleri ve kronik böbrek yetmezliğine özgü faktörler (anemi, sekonder hiperparatiroidi gibi) rol oynamaktadır. Son yıllarda tanımlanmış olan homosistein, C-reaktif protein (CRP), interlökin-6, Asimetrik Dimetilarginin (ADMA), fibrinojen, Solübl İntrasellüler Adezyon Molekülü (SICAM-1), ileri glikolizasyon son ürünleri (AGEs) gibi potansiyel risk faktörlerinin de SDBY hastalarında görülen akselere ateroskleroz gelişimine katkıda bulduklarını bildiren yayınlar artmaktadır(6).

Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden başlayarak son döneme doğru ilerledikçe kardiyovasküler hastalık ve ölüm sıklığıda artmaktadır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında 45 yaş ve üzerindeki diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite yüz kattan daha fazla artmıştır(7).

Nitrik Oksit (NO), endotel hücreleri içerisinde L-arginin aminoasitinden endotelial Nitrik Oksit Sintetaz enzimi aracılığıyla sentezlenen, vasküler tonusun ayarlanmasında önemli rol oynayan, potent bir vazodilatatördür. NO, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu, platelet agregasyonunu ve monositlerin endotel duvarına adhezyonunu inhibe eder(8). Vasküler süperoksit radikallerinin salınımını ve LDL oksidasyonunu da inhibe ettiği bilinen NO, endojen anti-atherojenik molekül

olarak adlandırılmaktadır(8,9). Hipertansiyon, DM, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, hiperhomosisteinemi ve vasküler inflamasyon gibi ateroskleroz ile ilişkili durumlarda NO ile ilişkili endotele bağımlı vazodilatasyonun azaldığı gösterilmiştir(8).

Asimetrik Dimetilarginin, metilarginin rezidüleri içeren proteinlerin posttranslasyonel metilasyonu ve sonrasında hidrolize olması ile meydana gelir, endotelial nitrik oksit sentetazın endojen ve kompetitif bir inhibitörüdür. Dimetilarginin Dimetilamin Hidrolaz (DDAH) enzimi ile L-Sitrüline ve Dimetilamine hidrolize olarak elimine edilir, kısmen de renal yolla atılır. Renal yolla atıldığı için de KBH'da birikmektedir(8), fakat DDAH enziminin glomerüllerde, böbrek damarlarının endotel hücreleri ve özellikle de renal tübül hücrelerde bol miktarda olması nedeni ile azalmış renal filtrasyondan ziyade renal DDAH tarafından bozulmuş ADMA yıkılmasının ADMA artışından sorumlu olduğu belirtilmiştir(10-12).

Yüksek ADMA düzeylerinin NO sentezini inhibe ettiği ve endotele bağımlı vazodilatasyonu bozduğu gösterilmiştir(8,11,13). SDBY olan hemodiyaliz hastalarında yüksek ADMA düzeylerinin karotis arter intima-media kalınlığı (KİMK) ile ilişkili bulunması, intra arteriyel infüzyonu sonrası lokal vazokonstrüksiyona yol açması, ADMA düzeylerindeki minimal değişmelerin vasküler tonus ve sistemik vasküler dirençte değişikliğe yol açığının saptanması, ayrıca HT, hiperkolesterolemi, DM, koroner arter ve periferik arter hastalığı, hiperhomosisteinemi ve KBH gibi endotel disfonksiyonu ile ilişkili durumlarda plazma ADMA düzeylerinin yüksek bulunması ADMA'nın endotel disfonksiyonunun göstergesi olduğunu desteklemektedir(8,11,13,14).

Bizim bu çalışmadaki amacımız hemodiyaliz tedavisi altındaki kronik renal yetmezlikli hastalarda serum ADMA düzeyleri ile hipervolemi, hipertansiyon, aterosklerozis ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Tanım

Kronik böbrek hastalığı, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma sonucu böbreğin sıvı ve solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir.

Kronik böbrek hastalığı tanısı aşağıdaki kriterlerden birinin sağlanması durumunda konulur:

- 1) GFH'da azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan daha uzun süren yapısal ve işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan anormallikleri yada görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması
- 2) Böbrek hasarı olsun yada olmasın GFH'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. Böbrek fonksiyon düzeyini değerlendirmek için tek başına serum kreatinin konsantrasyonu değerlendirilmemelidir. Çünkü özellikle yaşlılarda böbrek yetmezliğinin olduğundan daha az tanı almasına neden olunabilir. **Crockcroft-Gault** formülü veya **MDRD** formülü kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı hesaplamaları yapılabilir. 24 saatlik idrar toplama güçlüğü nedeniyle 24 saatlik idrarda CrCl ölçümü daha az kullanılmaktadır(15). MDRD formülü ile CrCl ölçümü internet üzerinden veya özel ölçüm aletleri ile yapılabilmektedir.

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(16).

Tablo 2.1 Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması.

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Prevelans (%) (Genel Toplum)	Prevelans (%) (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 Prevalansı

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki azalma başlangıçta asemptomatiktir. KBH'nın erken evrelerinde, kalan nefronların fonksiyonlarını koruması söz konusudur. Asıl GFH değeri, normal veya hiperfiltrasyon nedeniyle artmış dahi olabilir. Böbrek rezervinin bitmesi, GFH'nın normalin % 25'ine düşmesi ile olur. GFH normal değerinin % 25'nin altına inince artan sayıda ve ciddiyette üremik klinik bulgular ve biyokimyasal bozukluklar ortaya çıkar(17,18). SDBY terimi hayatı tehdit eden üremiyi engellemek için renal replasman tedavisi (diyaliz veya transplantasyon) alan hastalar için kullanılmaktadır.

Son dönem böbrek yetmezliği insidansı nüfusun yaş, ırk ve cinsiyet özelliklerine göre coğrafik farklılıklar göstermektedir. 1999'da Amerika'da SDBY insidansı milyonda 317'idi. 2000 yılında ABD'de 90000'in üzerinde hastada SDBY gelişti. Yıllık yapılan transplantasyon sayısı 13000 olduğundan bu sayının büyük çoğunluğu diyaliz ile tedavi edilmektedir. SDBY insidansı yaklaşık % 10 dur. Artışlar bu şekilde devam ederse 2010 yılında insidans 170000, prevalansın ise % 77 artarak 660000'e ulaşması beklenmektedir(18). Türkiye'de KBH sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. 2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde diyaliz tedavisi uygulanan hasta sayısı yaklaşık olarak 38000'dir. Türk Nefroloji

Derneği'nin bu konuda yaptığı çalışmaya göre, ülkemizde KBH yaygınlığı milyon nüfus başına 390'dır. Bu oran SDBY için 276'dır. Ülkemizde SDBY prevalansı diğer ülkelere kıyasla oldukça düşüktür. Bunun nedenin veri toplamadaki yetersizlik olduğu bilinmektedir(19).

2.1.3 Etyoloji

KBH birçok nedene bağlı gelişebilir. ABD'de en sık neden diyabetik nefropatidir. Ülkemizde de diyabetik nefropati sıklığı giderek artmaktadır. 20 yıldan daha uzun süredir Tip 1 Diabetes Mellitus (DM)'u olan hastaların yaklaşık %40'ında böbrek hastalığı gelişmektedir. Tip 2 DM'u olan hastalarda böbrek yetmezliği insidansının Tip 1 DM'a göre daha az olmasına rağmen sayılarının fazla olması nedeniyle Tip 2 DM, Tip 1 DM'a göre SDBY'nin daha sık rastlanan nedeni olmuştur (% 36.5'e karşı % 7.2) (20). Mevcut durumda diyabetik SDBY hastalarının yaklaşık % 80'i Tip 2 DM'dir.

Tablo 2.2 ABD'de 1999 - 2003 yılları arasında SDBY tanısı alan hastalarda nedenler (<http://www.usrds.org>). (21)

Neden	Hasta Sayısı	%
Diyabetik Nefropati	215.733	44.8
HT / Büyük Damar Hastalığı	130.704	27.1
Glomerülonefrit	41.097	8.5
İnterstisyel Nefrit / Piyelonefrit	17.582	3.6
Kistik / Heredieter / Konjenital H.	15.206	3.2
Sekonder Glomerülonefrit / Vaskülit	10.412	2.2
Malignite	10.094	2.1
Diğer nedenler	21.301	4.4
Nedeni bilinmeyen	19.646	4.1
Yetersiz bilgi	3.223	0.7
TOPLAM	484.998	-

Tablo 2.3 Türkiye’de hemodiyaliz tedavisine yeni başlayan hastalardaki SDBY nedenleri (2005). (22)

Neden	%
Diabetes Mellitus	27.2
Hipertansiyon	25
Kronik Glomerülonefrit	7.5
Ürolojik Hastalıklar	6.0
Polikistik Böbrek Hastalıkları	4.3
Piyelonefrit	3.6
Renal Vasküler Hastalıklar	1.8
Diğer nedenler	4.8
Belirsiz	17.7
Bilgi yok	2.1

2.2 Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Sorunlar

Modern renal replasman tedavilerine rağmen SDBY’de yıllık mortalite % 12-17 arasındadır. Diyaliz tedavisinin ilk birkaç yılında artan erken ölüm nedenleri arasında % 50 ile KVH’lar, % 25 ile enfeksiyonlar ilk iki sırayı almaktadırlar. SDBY olan hastalarda en önemli ölüm nedeni KVH’dır. KVH nedeniyle ölüm hızı SDBY’li hastalarda normal popülasyona göre 45 yaş altında yüz kat, 45 yaş üstünde ise on kat daha yüksektir(23-25).

Kronik böbrek hastalığı koroner arter hastalığı (KAH), sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gibi sık görülen KVH’ların yanında perikardit, aritmi, infektif endokardit gibi kardiyovasküler sistemi ilgilendiren diğer hastalıklar için de risk faktörüdür. KBH’na sıklıkla eşlik eden sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, hiperhomosisteinemi, hiperparatiroidizm gibi durumlar da riskin oluşmasına katkıda bulunur. KBH kardiyovasküler sistemi olumsuz yönde etkilerken, kalp yetersizliğinin de renal fonksiyonlar üzerinde, özellikle de prerenal azotemi yoluyla olumsuz etkileri olabileceği unutulmamalıdır(26-28). SDBY olan hastaların %40’ında KAH, %75’inde SVH’si bulunmaktadır(29). Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, bu hastalarda akut miyokard infarktüsü (Mİ) geçirme riski

yılda %10, ani ölüm ise %9 olarak bulunmuştur(30). ABD “*Renal Data System*” verilerine göre SDBY’de akut koroner sendrom insidansı %2.9 / yıl olarak belirtilmektedir(31).

Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörlerini klasik ve üremiye özgü risk faktörleri olarak 2 grupta toplamak mümkündür.

Tablo 2.4 Kronik Böbrek Hastalığında klasik ve üremiye bağlı kardiyovasküler risk faktörleri. (32)

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	Sleep apne sendromu
	Nitrik Oksit-endotelin denge değişiklikleri (ADMA artışı
	Trombojenik faktörler (Faktör VII eksikliği, hiperfibrinojenemi)
	Uyku düzensizlikleri

2.2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus tüm yaş gruplarını etkileyen global bir sağlık sorunudur. 2000 yılında tüm dünyada 171 milyon diyabetik hasta olduğu ve 2030 yılında 366 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir(33). Diyabetik nefropati, DM'un en ciddi komplikasyonlarından birisidir ve SDBY'nin en sık nedenidir(34). ABD'de renal replasman tedavisi gereken hastaların %43.4'ünden DM sorumludur. Ülkemizde ise bu oran %27.2 olduğu belirtilmektedir(21,22). Tip 1 DM'li hastaların %30-35'inde, Tip 2 DM'li hastaların %15-20'sinde diyabetik nefropati gelişir.

Tip 1 DM'li hastalarda nefropati varlığında kardiyovasküler mortalite 30-40 kat artmıştır(35). Tip 2 DM'li hastalarda yapılan *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKDPS)'de diyabetik nefropati olmayanlarda yıllık ölüm hızı % 1.4, mikroalbuminüri evresindekilerde % 3, makroalbuminüriklerde % 4.6, kreatinin düzeyleri artmış olanlarda % 18.9 ve artmış kreatinin düzeyleri ile birlikte renal replasman tedavisi alanlarda %19.2 olarak bulunmuştur(36).

Diyaliz hastalarında DM varlığı iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve tüm sebeplere bağlı mortalitenin bağımsız risk faktörüdür(37). Diyabetik KBH'daki yüksek proteinüri seviyesi KVH ve tüm sebeplerden olan mortalitenin artışına eşlik eder.

Hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastalarında böbrek hastalığının doğal seyri çok iyi biçimde ortaya konulmuştur. İlk tanı konulduğunda histolojik anormallikler yoktur, fakat böbrek kan akımı ve GFH artmıştır. 3 yıl içerisinde diyabetik nefropatinin histolojik değişiklikleri aşık hale gelir, ancak GFH ve böbrek kan akımı yüksek olmaya devam eder. Sonraki 10-15 yıl içerisinde ilerleyici histolojik hasar oluşur, ancak böbrek hiperfiltrasyonu sürer ve böbrek tutulumunun varlığını düşündürecek ipuçları henüz yoktur.

Diabetes mellitus tanısından yaklaşık 15 yıl sonra, albuminüri (>30 mg/dl) saptanır ve daha önce artmış olan böbrek kan akımı ve GFH normale dönmüştür. Kötüye gidişi gösteren bu belirti kişiden kişiye değişiklik gösteren ilerleyici böbrek yetmezliğinin başladığının habercisidir. Aşık albuminüri (>300mg/gün) geliştiğinde farmakolojik tedavi GFH'daki düşme hızını yavaşlatabilse de, hiçbir girişimin SDBY'ne gidişi engellediği gösterilememiştir. Albuminürinin ortaya çıkışından sonraki 5 yıl içerisinde hastaların % 50'sinde GFH'da % 50 azalma ve

serum kreatininde iki kat artış oluşur. Ortalama olarak ikinci bir beş yıl içerisinde bu hastaların % 50'si SDBY'ne ilerler. Yirminci yılda aşikar proteinürisi olan diyabet hastalarının %75'inden fazlası SDBY'ne ilerlemiş olacaktır(38).

Diyabetik nefropati gelişiminde etyolojik faktörler. (39):

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 GFH, artmış glomerüler basınç)
4. Sistemik hipertansiyon
5. Metabolik Sendrom
6. İnflamasyon (hsCRP, fibrinojen yükseklikleri)
7. Vasküler permeabilite değişikliği
8. Aşırı protein alımı.
9. Metabolik bozukluklar (anormal poliyol 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.

2.2.2 Sigara

Diyaliz tedavisi alan hastaların % 20'ye yakını aktif sigara içicisidir ve % 50'sinden fazlası eski içici veya halen içmektedir(40). Sigara içenlerde miyokard infarktüsü (MI) ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7 kat, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur(41). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenilebilir nedenidir.

Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin koroner kalp hastalığına neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya koymuştur. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur

(42). Sigara içmek HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direk etkileri birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar(42,43). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması myokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birliktedir(44).

Sigaranın bırakılması koroner kalp hastalığı olaylarında düşüş ile birliktedir. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl yada daha az sürede iner(44). 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır(42). Myokard infarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski %50 oranında azalır(41-43).

Sigara KBH'da hem KVH, hemde böbrek hastalığı progresyonunu etkilemektedir. Sigara ayrıca aterosklerotik renal arter hastalığı gelişimini etkileyebilir. Tüm KBH olan hastalarda sigarayı bırakma önerilmeli ve bu açıdan hastalar izlenmelidir(45).

2.2.3 Hipertansiyon

Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon sıklığı hedef nüfusa, renal hastalığın nedenine ve renal fonksiyon seviyesine göre değişmekle birlikte, %60-100 arasındadır(46-48). Hipertansiyonun patogenezinde rol oynayan en önemli etkenler, artmış intravasküler sıvı, sempatik hiperaktivite ve buna bağlı renin-anjiyotensin aktivitesindeki artmanın neden olduğu vazokonstriksiyondur(49).

Hipertansiyona yol açan diğer mekanizmalar, vazodilatasyon etkisi olan prostaglandinler ve NO seviyesinde azalma, vazokonstriktör etkisi olan endotelinde artma ve sonuçta periferik vasküler direncin yükselmesidir(49). Bir endojen molekül olan Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA), L-arjininden NO oluşumunu sağlayan nitrik oksit sentaz enzimini inhibe eder. Bu molekül SDBY hastalarında birikir ve bu yolla vazodilatör olan NO oluşumunu engeller ve hipertansiyon patogenezinde rol alır. Eritropoetin ile tedavi edilen diyaliz hastalarının yaklaşık üçte birinde kan basıncında

10 mmHg veya üzerinde artış görülmektedir. KBH'da sık rastlanan sekonder hiperparatiroidizm de hipertansiyon patogenezinde rol oynar(47-49).

Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon çoğunlukla sistolik HT olup sertleşmiş, esnek olmayan damarların oluşmasından kaynaklanır(50). Diyaliz hastalarında uygun kan basıncı <130/80 mmHg'dir. Yeterince veri olmasa da, bu hastalarda kan basıncını 140/90 mmHg ve altında tutmanın KVH riskini azalttığı belirtilmektedir. Aydınlanmamış önemli bir konu, bu hastalarda kan basıncı yüksekliğinin hangi zamanda yapılan ölçüme göre söylenmesi gerektiğidir. Elde edilen bilgiler ışığında, diyaliz öncesi kan basıncının hedef alınması uygun görünmektedir. Diyaliz sırasında veya sonrasında semptomatik hipotansiyondan kaçınmak için, diyaliz öncesinde 140/90 mmHg üzerinde kan basıncı hedef alınabilir. Genel nüfusta dahi kan basıncı kontrolünün yeterli olmadığı düşünülürse, diyaliz hastalarında bunun çok daha zor olduğu söylenebilir. Genel nüfustan farklı olarak bu hastalar tuz kısıtlaması dışında nonfarmakolojik yaklaşımlardan yarar görmemektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Böbrek Vakfı (*National Kidney Foundation*) (NKF) bildirisine göre, kronik renal yetersizlikli veya böbrek nakli yapılmış diyalize girmeyen hastalarda hedeflenen kan basıncı 130/85 mmHg'nın altında; >1 gr/gün proteinürisi olanlarda ise 125/75 mmHg'nın altında olmalıdır(46). Bu hedefler 2003 yılında yayınlanan JNC 7 raporunda sırasıyla <130/80 mmHg ve <125/75 mmHg olarak belirlenmiştir(51). Tercih edilmesi gereken ilk tedavi yöntemi, kronik renal yetersizlikli hastalarda su ve tuz kısıtlaması ile diüretikler, diyaliz hastalarında ise su ve tuz kısıtlaması ile etkin diyalizdir(48,49). Bu şekilde ekstraselüler sıvı hacmi kontrol edilmeye ve kuru ağırlık korunmaya çalışılır(48). Kuru ağırlık yöntemi ile SDBY hastalarında hipertansiyonun kontrol altına alınabileceği gösterilmiştir(52,53). Kronik renal yetersizlikte hipertansiyon tedavisi hipertansiyonun genel tedavi prensiplerine benzer. Dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri renal atılımı olan ilaçlarda doz ayarlamasıdır. Diyaliz tedavisine yeni başlanan hastaların %75-80'inin, daha önceden diyalize girmekte olanların ise %60'ının en az bir antihipertansif ajan kullandığı saptanmıştır(54). Belirli antihipertansif ajanların kardiyovasküler riskle birlikte renal riski de azaltmada yararlı oldukları bilinmektedir. Bunlar anjiyotensin dönüştürücü enzim

inhibitörleri (ACEi), anjiyotensin reseptör blokerleri, non-dihidropridin kalsiyum kanal blokerleri (NDHP-KKB), diüretikler ve belki de beta-blokerlerdir(55). Ulusal Böbrek Vakfı kronik böbrek yetersizlikli hastalarda ACEi, renal transplant hastalarında ise ACEi veya kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımını önermektedir. ACEi'nin antihipertansif etkiden bağımsız olarak SVH'nin gerilemesine neden olduğu ve hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir(56). ACEi kullanımı aynı zamanda diyalize başlayan hastalarda rezidüel renal fonksiyon kaybını azaltmaktadır(57). SDBY'de hipertansiyon gelişiminde birden fazla risk faktörü vardır(56,57).

Diyaliz hastalarında hipertansiyon patogenezinde etkili faktörler.

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

2.2.4 Dislipidemi

Diyaliz hastalarında dislipidemi prevalansı yüksektir. SDBY’de yaklaşık %70 hastada görülen hipertrigliseridemi lipid anormalliklerinin en yaygınıdır. Bazı lipoprotein fraksiyon bileşim bozuklukları sık olarak görülür. En belirgin olanları Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL)-Kolesterol, Ara Yoğunluklu Lipoprotein (IDL)-Kolesterol artışı ve Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) - Kolesterol azalışıdır. Sıklıkla, apolipoprotein A1 ve A2 azalır, apolipoprotein B ve E artar.

Lipoprotein (a) (Lp(a)), aterojenik ve trombojenik etkileri nedeniyle aterosklerozis gelişiminde rol oynayan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir(58-60). KBY’de Lp(a) plazma düzeyleri önemli derecede yüksek bulunmaktadır(61). Hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalarda da Lp(a) yüksek bulunmaktadır (59-61).

Glomerüler filtrasyon hızı 50 ml/dk/1.73 m²’nin altına indiğinde lipid metabolizmasında anormallikler ortaya çıkmaya başlar(62). Total veya LDL-kolesterol yüksekliği kronik renal hastalık, nefrotik sendrom, periton diyalizi hastaları ve renal transplant hastalarında en fazla iken (%70-%100); kronik böbrek yetersizliği ve SDBY hastalarında hipertrigliseridemi ile birlikte düşük HDL düzeyi en sık görülen lipid anormalliğidir(63). Trigliserid yüksekliğinin nedeni lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz aktivitesinin azalması sonucu klirens azalması ve insülin direncindeki artış olduğu düşünülmektedir(64).

LDL kolesterolün okside LDL halini alması da aterosklerozda önemli bir etkidir. KBH’da üremi nedeniyle artan oksidatif stres, kompleman ve sitokin üretimi LDL kolesterolün endotel hücrelerine girip burada okside LDL halini almasına neden olur. Bu da makrofajlarca fagosite edilerek köpük hücresi oluşacaktır. Bu köpük hücresinin salgıladığı sitokinler ve inflamatuvar yanıt endotel hasarını başlatacaktır(65).

Düşük kolesterolün düşük serum albümini ve yüksek CRP ile korele seyretmesi kolesterolün malnutrisyon ve inflamasyon için bir belirteç olabileceği anlamını taşımaktadır. Kolesterol düzeyi düşük olan KBH hastasında gözlenen mortalite artışı SDBY hastalarında yetersiz beslenme ve sistemik hastalıkla ilişkili olabilir.

Ulusal Böbrek Vakfı ve 2001 *National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III)* klavuzlarına göre kronik böbrek hastalığında LDL-kolesterolün 100 mg/dl ve altına düşürülmesi gereklidir(66). LDL-kolesterol 100 mg/dl'nin üzerinde ise diyet, 130 mg/dl'nin üzerinde ise ilaç tedavisi uygundur. Bu hastalarda 3-hidroksi-3 metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri LDL kolesterolün düşürülmesinde en etkili ve ilk seçenek ilaçlardır. Trigliseritler 500 mg/dl'nin, HDL dışı kolesterol 130 mg/dl'nin altında olacak şekilde tedavi düzenlenmelidir. Yüksek trigliserit tedavisi için ilk basamak tedavi olarak fibratlar veya niasin tedavisi seçilmelidir(67).

2.2.5 Anemi

Anemi, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli nedenlerden birisidir. SDBY olan hastaların % 90'ından fazlasında anemi görülmektedir. Böbrek yetmezliğinde aneminin birçok nedeni vardır; ancak en sık nedeni Eritropoetin (EPO) yetersizliğine bağlı azalmış eritropoezdir. İlerleyici kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi 25 ml/dk/1.73m²'nin altına indiğinde anemi belirginleşir. Renal kaynaklı olmayan anemilerde hemoglobin düzeyleri ile EPO düzeyleri arasında ters bir orantı varken, KBH'na bağlı anemide hemoglobin düzeyinin düşüklüğüne rağmen EPO düzeylerinde düşüklük tespit edilir. EPO kemik iliğindeki eritrosit serinin öncü hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlandığında bu hücrelerin proliferasyon, diferansiyasyon ve matür eritrosit haline gelmesini hızlandırır. Dolaşımdaki EPO'nun yaklaşık %90'ının böbrekler tarafından üretilmesi nedeniyle böbrekler eritropoez sürecinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar böbrekte EPO'nun, peritübüler alandaki fibroblast benzeri interstisyel hücrelerce üretildiğini düşündürmektedir(68).

Genel olarak tübüler hastalıklarda (polikistik böbrek hastalığı hariç) aneminin şiddeti glomerüler hastalıklardan daha fazladır. Hemodiyaliz hastalarında demir eksikliği sık karşılaşılan bir sorundur; bu hastalarda demir eksikliğini başlıca nedenleri düşük proteinli diyetler (bu nedenle daha az demir içerir), fosfor bağlayıcı ilaçlar (demir emilimini azaltabilir), EPO tedavisine bağlı tüketimin artması, laboratuvar incelemeleri için sık ve fazla kan alınması, diyalizörde kan kalması ve gizli kanamalardır(68).

Böbrek yetmezliğinde anemi nedenleri.

Eritropoetin yetersizliği

Demir eksikliği

Hemoliz

Üremik toksinler

Yetersiz diyaliz

Kanama

Alüminyum birikimi

Hiperparatiroidi

Folik asit eksikliği

Anemi periferik vasküler rezistansta ve plazma vizkositesinde düşüşle sonuçlanırken, venöz dönüşte artışa neden olur. Oksijen içeriği düşük hemoglobin kalp hızı ve vasküler tonüste artışa neden olur. Bunlara bağlı olarak kardiyak output artışı ve nihayetinde arteryel volüm ve sol ventrikül kitle artışı gerçekleşir. Bu olayların sonucu olarak SVH, arteryel hipertrofi ve aterosklerozis gelişir. Birçok çalışmada KBH'da anemi ile istenmeyen kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki gösterilmiştir. 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(69,70). Aneminin EPO ile düzeltilmesi sol ventrikül kitle indeksinin % 10-30 oranında gerilemesine neden olur(70,71). Egzersiz nedeniyle gelişen kardiyak iskemi de anemi tedavisi ile düzelir(72).

Hemoglobindeki her 1gr/dl'lik düşüş kalp yetmezliği riskini %25, ekokardiyografik olarak tespit edilmiş SVH'ni % 42, ve ölüm riskini % 14 arttırmaktadır(73-75). Çoğu hasta için, herhangi bir KBH evresinde EPO tedavisi için en güvenilir hedef hemoglobin düzeyi 12 gr/dl'dir(76).

2.2.6 Kalsiyum-Fosfor Metabolizması Bozuklukları ve Vasküler

Kalsifikasyon

Kronik böbrek yetmezlikli hastaların kalsiyum ve fosfor hemostazisinin bozulmasına bağlı çeşitli derecelerde parathormon (PTH) artışı, kemik mineral metabolizmasındaki değişiklikler ve paratiroid bezinin hiperplazisi görülür. Bu

durum sekonder hiperparatiroidizm olarak adlandırılır. Sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde iyonize kalsiyum düzeyi PTH salınımında anahtar rol oynasa da, PTH sekresyonunda diğer faktörler de önemli rol oynamaktadır.

Sekonder hiperparatiroidizm, SDBY bulunan hastaların hemen hemen hepsinde değişik derecelerde bulunmakta, hasta morbidite ve mortalitesinde önemli rol oynamaktadır. Diyet ve medikal tedavi ile kontrol altına alınmadığı zaman ciddi sekonder hiperparatiroidizm tablosu oluşmaktadır. Uzun süreli ve kontrolsüz PTH artışı ile üremik kardiyomiyopati, üremik ensefalopati, nöropati, karbonhidrat intoleransı, empotans, hipertansiyon ve aneminin kontrolsüzlüğü gibi üremik komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır(77-79).

Vasküler kalsifikasyonda, kalsifikasyon aktivatörlerinin (fosfor, üremik toksinler, D vitamini, oksitlenmiş LDL, inflamasyon, ilerlemiş glikolizasyon son ürünleri) artması ve inhibitörlerinin (Fetuin A proteini, matriks GLA proteini, osteoprotegerin, osteopontin gibi) azalması etkilidir. Fetuin A proteini (alfa-2 Heremans-Schimid glikoproteini) hidroksiapatiti bağlayarak kalsifikasyonu engeller.

Ca, Fosfor ve PTH anormallikleri aterosklerozis, arteryel ve kalp kapak kalsifikasyonlarına neden olur. Bu tür kalsifikasyonlar özellikle yaşlı diyaliz hastalarında daha sıktır. Hemodiyaliz hastalarında mitral kapak kalsifikasyonu %34, aort kapak kalsifikasyonu %34 oranında saptanmıştır(80).

İleri böbrek yetersizliği olan hastaların çoğunda hiperplastik paratiroid bezleri fizyolojik denetime yanıt vermez ve tedaviye direnç geliştirir. Bu geri bildirim sisteminin kaybı sonucunda Ca ve fosfor düzeylerinin birlikte yükselmesi metastatik kalsifikasyonlara yol açar. Bu durumla ilgili en çok bilinen komplikasyonlar; arterlerin, miyokardın ve kalp kapaklarının kalsifikasyonu olup, SDBY hastalarında kardiyovasküler sebeplere bağlı yüksek mortalite oranlarına neden olur(81,82). Bu hastalarda koroner arterlerin kalsifikasyonu sonucunda oluşan iskemik kalp hastalıkları, kalp ileti sistemindeki kalsifikasyonlar nedeniyle gelişen ciddi aritmiler, miyokardın kalsifikasyonu ile meydana gelen SVH, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, mitral anülüs, mitral ve aort kapak kalsifikasyonları sık görülen kalp hastalıklarıdır(82-86).

Fosfor retansiyonu SDBY’de yumuşak doku kalsifikasyonu için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca hiperfosfatemi hemodiyaliz hastalarında mortalite riskini

arttırır(87). Hiperfosfatemi, vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri transformasyona uğramasına yol açar. Bu hücrelerin de “bone-related proteinler” salgılaması sonucunda vasküler kalsifikasyon meydana gelir. Ayrıca Ca içeren fosfor bağlayıcılarının kullanımı kalsifikasyona katkıda bulunur. 6407 HD hastasında yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların %39’unda serum fosfor seviyeleri 6.5 mg/dl’den yüksek ve %20’sinde Ca x P sonucu $72\text{mg}^2/\text{dl}^2$ ’nin üzerinde saptanmış. Serum fosfor seviyesinin 6.5mg/dl’nin üzerinde olması %27, Ca x P sonucunun $72\text{mg}^2/\text{dl}^2$ ’nin üzerinde olması %34 daha yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur.(87).

Ca retansiyonu vasküler kalsifikasyona katkıda bulunur. HD hastalarında Ca içermeyen fosfor bağlayıcılarının kullanımı ile koroner arter ve aort kalsifikasyonu progresyonunun azaldığı gösterilmiştir(88).

PTH’nun hipertansiyona yol açma mekanizması vasküler düz kas hücrelerinde Ca birikimiyle açıklanmaktadır. Artmış PTH, hipertansiyondan bağımsız olarak interstisyel fibrozis gelişmesine yol açarak SVH’ne ve diyastolik disfonksiyona neden olur(89). Çalışmalar renal yetmezlikli hastalarda artmış PTH seviyelerinin hiperlipidemiye de katkıda bulunduğunu göstermiştir(90-92). Aşırı yüksek PTH seviyelerinin pankreas adacık hücrelerinde ATP’yi düşürerek intraselüler Ca seviyesini arttırdığı ve insülin sekresyonunu bozduğu gösterilmiştir (92). Yüksek PTH seviyeleri ile artmış ani ölüm riski arasında ilişki bulunmuştur (93,94).

Güncel klavuzlar diyaliz tedavisi altındaki KBH hastalarında serum fosfor düzeyinin 3.5-5.5 mg/dl, Ca x P $<55\text{mg}^2/\text{dl}^2$ ve PTH 150-300 pg/ml arasında tutulmasını önermektedirler. Ca içeren fosfor bağlayıcı tedaviden hiperkalsemik, aşırı kalsifikasyonu olan, düşük PTH düzeylerinde veya önemli ölçüde yükselmiş Ca x P’u olan hastalarda kaçınmak gerekmektedir(95).

2.2.7 Hiperhomosisteinemi

Homosistein methioninin demetilasyonu ile meydana gelen sülfidril grubu içeren esansiyel bir aminoasittir. Artmış total plazma homosistein düzeyi, KVH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir(96). Son 5 yıl içerisinde birçok çalışmada hiperhomosisteinemi aterosklerozda sigara, kolesterol ve obezite gibi majör risk faktörleri içinde sayılmaya başlanmıştır.

Plazma total homosistein düzeyi ortalama 5-15 mikromol/litredir. Total plazma homosistein miktarının 10-15 mikromol/litre arasında olması önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu nedenle üst sınır 10 mikromol/litre kabul edilir. Bu düzey erkeklerde daha yüksektir. Her iki cinste yaş ile artış gösterir. Homosisteinin % 80'ni proteine (özellikle albümine) bağlanır. Sağlıklı ölçüm için kanın sabah aç karna alınması gereklidir(97).

Boushey ve arkadaşları homosistein düzeyinde 10 mikromol/litre üzerindeki her 5 mikromol/litre artışın koroner hastalık riskini erkekler için 1.6 kat, kadınlar için 1.8 kat artırdığını bildirmişlerdir. Total homosistein düzeyinde 5 mikromol/litre artış, kolesterol düzeyinde 200 mg/dl üzerindeki artış riskine eşittir(97,98).

Kronik böbrek hastalığında hastaların %85-100'ünde hiperhomosisteinemi mevcuttur. Serum homosistein düzeyi 2-3 kat yükselmiştir. Homosistein düzeyindeki bu yükselme; serum kreatinin düzeyi, serum albümin düzeyi ve GFH ile orantılıdır. Arnadotti ve arkadaşları(98) GFH 5-105 ml/dk arasında olan 77 hastada total homosistein düzeyini araştırmışlar ve total homosistein düzeyi ile GFH'nın ters orantı gösterdiğini saptamışlardır. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada hemodializ ve periton diyaliz hastalarında homosistein düzeyi normal popülasyondan 2-4 kat anlamlı yüksek bulunmuştur (99).

Kronik böbrek hastalığında homosistein klirensinin belirgin olarak azaldığı bulunmuştur(100). Başarılı renal transplantasyon sonrası homosistein konsantrasyonunun azalmasıyla da bu desteklenmiştir. Arnadottir ve arkadaşları(101) renal transplantasyon yapılan 55 hastada transplant sonrası homosistein düzeyinin transplant öncesi döneme göre belirgin azaldığını buldular. Homosistein düzeyinde azalma böbrek fonksiyonunun düzelmesine oranla daha azdır. Bu da post transplant homosistein düzeyi üzerine başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürür.

Sonuçta homosistein ile ilişkili önemli noktalar şu şekilde özetlenebilir. Homosistein; kardiyovasküler, serobrovasküler ve periferik vasküler hastalıklarda bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir(102). Hiperhomosisteinemi genel popülasyonda KVH'lar için risk faktörüdür. Homosisteinemi KBY'li hastalarda yükselmiştir. GFH ile ters orantılıdır. Yüksek homosistein düzeyi KBH'da artmış KVH riski ile birlikte. Yüksek doz folik asit, B6 vitamini, B12 vitamini

kombinasyonu hiperhomosisteinemi tedavisinde kullanılabilir. Ancak bu düşünün KVH riskini azaltmada etkinliği henüz net değildir.

2.2.8 Malnütrisyon-İnflamasyon-Aterosklerozis

Malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozisin (MİA) her biri, böbrek yetmezliği olan ve/veya renal replasman tedavisi alan hastalarda ayrı ayrı morbidite ve mortalite nedenidir. Gerek prediyaliz gerekse diyaliz hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz sıklığı artmıştır. İlk kez 1998 yılında Bergström, inflamasyonun bir göstergesi olan serum C-reaktif proteinin (CRP) SDBY hastalarında sağkalımın güçlü bir belirleyicisi olduğunu tespit etmiştir(103). 2000 yılında Stenvinkel ve arkadaşları tarafından ortaya atılan MİA 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(104). Malnütrisyon, 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(105).

SDBY hastalarında çeşitli faktörler malnütrisyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. 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. Malnütrisyon sıklığı HD hastalarında %23-76, periton diyalizi (PD) hastalarında ise %18-50 arasında rapor edilmiştir(106-109). Plazma albumin düzeyi 4 gr/dl'nin altında olan hastalarda mortalite oranı artmaktadır. Bu oran albumin düzeyine bağlı olarak değişmektedir. Albumin düzeyi 3-4 gr/dl arasında olan hastalarda mortalite hızı daha yavaş seyrederken, 3 gr/dl'nin altında olanlarda mortalite daha hızlı seyretmektedir.

SDBY kronik inflamatuvar bir durumdur. Serum CRP, TNF- α , serum amiloid A ve interlökin-6 düzeyleri inflamasyonun göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. SDBY hastalarının normal popülasyona göre 10 kat daha yüksek serum proinflamatuvar sitokin düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir. HD hastalarının %35-60'ında inflamasyon bulgularına rastlanırken, bu oran prediyaliz hastalarında biraz daha düşüktür(110). Stenvinkel ve arkadaşları prediyaliz

hastalarında CRP düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir(111). HD hastalarında serum CRP düzeyi 3.3 mg/L'den, 15.7mg/L'ye yükseldiğinde tüm hastalıklardan ölüme 4.6 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde ise 5.5 kat artış olduğu gösterilmiştir(112).

Kardiyovasküler hastalığı olan SDBY hastalarının daha yüksek serum IL-6 düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir. Akselere aterosklerozun bulgusu olarak yorumlanan artmış ortalama KIMK ile serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Artmış serum CRP ve IL-6 düzeyleri ile erken ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki diyaliz hastalarında hem kesitsel(113), hem de prospektif(114) çalışmalarda gösterilmiştir.

Aterosklerozis, arteriyel intimanın inflamatuvar, fibrotik ve fokal bir hastalığıdır. Aterosklerotik kalp hastalığı genel popülasyonda olduğu gibi, SDBY hastalarında da başlıca morbidite ve mortalite nedenidir. SDBY hastalarında inflamasyon ve endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır. IL-1'in, intersellüler adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) yukarı regülasyonuna neden olarak aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir(115). Zoccali ve arkadaşları, vazodilatör etkili NO'nin inhibitörü olan ADMA serum düzeyinin artışı ile, serum CRP düzeyi ve ortalama KIMK arasında pozitif korelasyon olduğunu, ayrıca SDBY hastalarında ADMA birikiminin aterosklerozisi hızlandırdığını bildirmişlerdir(116). Bolton ve arkadaşları ise TNF- α ve IL-6 düzeyi ile endotel bağımlı vazodilatasyon arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir(117).

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında arzulanan sağ kalımın sağlanabilmesi için genel popülasyondan yaklaşık 10 kat fazla olan KVH riskinin ve yıllık yaklaşık %10 olan KVH olay sıklığının azaltılması gerekir. Bunun için bu hastalarda öncelikle etkin ve yeterli diyaliz ile önlenebilir risk faktörlerinin düzeltilmesi gerekmektedir. Ayrıca inflamasyonun neden olduğu malnütrisyon ve akselere ateroskleroz gelişimi ile etkin şekilde mücadele edilmesi gerekmektedir.

2.2.9 Endotel Disfonksiyonu

Endotelyum, vasküler tonusu, hücre çoğalmasını, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyen, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt verebilen, vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan bazal membran üzerinde

yerleşmiş tek sıralı yassı epitel hücrelerden oluşan bir dokudur. Normal endotel kan akımına karşı hem trombozistans bir yüzey görevi görürken hem de kan ve damar duvarı arasında makromoleküler bir bariyer vazifesi yapar. Endotel hücreleri morfolojik yapıları ve stratejik anatomik pozisyonları dolayısı ile vasküler düz kas hücreleri ile kan dolaşımının komponentleri arasında (platelet, monosit, enzimler, hormonlar v.d) selektif “permeable” bir bariyer oluşturur(118,119). Endotelin birçok görevi vardır.

Endotel hücresinin fonksiyonları.

1. Dolaşım ve damar duvarı arasında selektif bariyer oluşturur.
2. Dolaşımda nontrombojenik bir yüzey vazifesi görür.
3. Çeşitli vazoaktif 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).

Endotel, çevresel uyarılara yanıt olarak vazokonstriktör ve vazodilatatör nitelikte maddeler sentezleyip, salgılayabilen kompleks yapıda dinamik bir organdır. Endotel disfonksiyonu ile vazoaktif maddeler arasındaki denge bozulmakta ve sonuç olarak vasküler yapı ve fonksiyonda değişiklikler meydana gelmektedir(120). Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler sistemi ilgilendiren birçok hastalığın en önemli parçasıdır. Klinik olarak endotel disfonksiyonu (ED) vazospazm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve aterosklerozis olarak sonuçlanır.

Endotelyal disfonksiyon geniş kapsamlı bir terimdir ve nitrik oksit üretiminde bozulma ve/veya endotel kaynaklı, endotelin-1 (ET-1), angiotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder. Oluşan aterosklerozis ile koroner arterlerde endotel bağımlı vasodilatasyonun bozulmasına ve paradoksal vasokonstriksiyona, myokardial perfüzyonun azalmasına ve iskemiye neden olur. Vasomotor disfonksiyon olarak ifade edilen ED, aterosklerozisin yapısal değişikliklerinden oldukça önce oluşur ve gelecekteki kardiyovasküler olayları

öngörmeye yardım eden bağımsız bir faktördür(121). Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli aracı moleküllerden biri NO'tir..

2.2.10 Nitrik Oksit (NO)

Nitrik Oksit, endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak da bilinen eşleşmemiş bir elektron taşıyan yüksüz bir moleküldür. Yarı ömrü 20-30 sn'dir. EDRF varlığı ilk olarak Furchgott ve Zawadzki tarafından 1980 yılında tavşan aort halkasında sağlam bir endotel varlığında asetilkoline gevşeme şeklinde yanıt verilmesiyle fark edilmiştir. NO, argininin amino asitinin nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile NO ve L-citruline dönüştürülmesi ile elde edilir. Vasküler tonusun ve vasodilatasyonun ayarlanmasında en önemli rolü oynar. NO vasodilatatör etkinin yanı sıra, vasküler zararlanma, inflamasyon ve trombozise karşı koruyucudur(122-124).

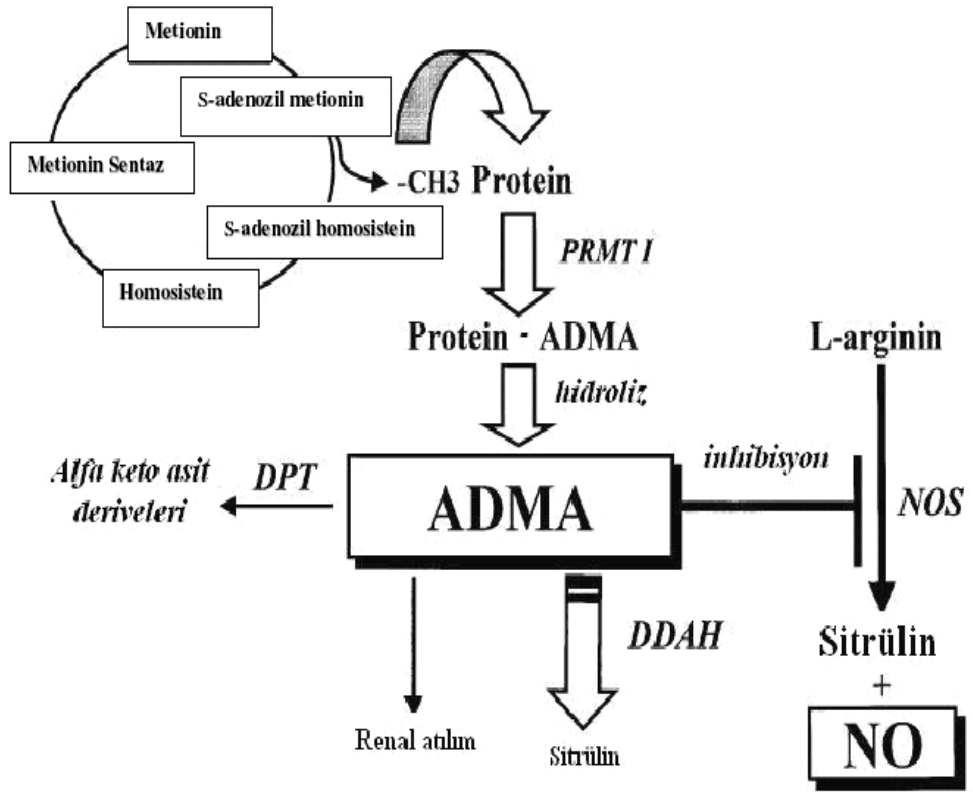
Nitrik Oksit trombositlerin agregasyonunu, adezyonunu ve aktivasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra, pıhtı oluşumunun erken fazının düzenlenmesinde görev almaktadır. Vasküler yada vasküler olmayan düz kasların gevşemesini sağlar. Böylece sistemik kan basıncının ve kan akışının düzenlenmesinde rol oynar. Peroksit radikali'ni yakalayabilmesi nedeniyle güçlü bir lipit peroksidasyonu inhibitörüdür. Lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu ve migrasyonunu önler. Lenfosit aktivasyonunu indirgeyerek kronik ve akut inflamatuvar reaksiyonları düzenler(125).

Azalmış NO aktivesine neden olan en önemli mekanizma artmış süperoksit radikali oluşumudur. Süperoksit anyonu, NO'ı yakalar ve peroksinitrit oluşturur. Peroksinitrit stabil bir anyondur ancak nitrat ve yüksek derecede reaktif hidroksil oluşturmak üzere yeniden düzenlenebilir(126). ED hiperkolesterolemisi olan hastalarda aterosklerozisin erken gelişim aşamalarında, azalmış ön kol kan akımı değerlendirilerek saptanabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; SDBY bozulmuş ED ile gider. SDBY'li hastalarda ED'un değerlendirilmesinde ultrason, vasküler hücre markırlarının ölçümü, damar duvarı hareket dedektörü ve oklüzyon pletismografi kullanılabilir. HT, DM, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, hiperhomosisteinemi ve vasküler inflamasyon gibi aterosklerozis ile ilişkili durumlarda NO ile ilişkili endotele bağımlı vazodilatasyon azalmaktadır(127).

NO sentezini gerçekleştiren NOS, endojen metilarjininler tarafından inhibe edilebilir. ADMA bu endojen NOS inhibitörlerinin en önemlisi olarak görünmektedir. NO'in azalması sonucunda ortaya çıkan ED'nun, aterosklerotik vasküler hastalık sürecinde merkezi bir rol oynadığı günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir. L-arjinin/NO yolağındaki yetersizlik aterosklerozis ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların bağımsız olarak ortaya çıktığını gösterebilir(128, 129).

2.2.11 Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)

ADMA, ilk kez 1992'de Vallas ve ark. tarafından tanımlanan L-Arginin aminoasidi ile yapısal benzerliği olan, insan kan ve idrarında tespit edilen endojen bir moleküldür. ADMA metilarginin rezidüleri içeren proteinlerin posttranslasyonel metilasyonu ve sonrasında hidrolize olması ile meydana gelir. ADMA endotelial nitrik oksit sentetazın endojen ve kompetitif bir inhibitörüdür. İnsan endotelial hücreleri tarafından sentezlenir ve metabolize edilir. Asimetrik dimetilarginin, fizyolojik protein yıkımındaki proteolitik aşamalar sonucunda oluşan protein rezidülerinin metilasyonunda görev alan Protein Arjinin N-metil Transferaz (PRMT) enzimi ile sentez edilir ve bu yolda eş zamanlı olarak metyoninden de homosistein oluşur(130). ADMA, protein arginin metiltransferaz tip 1 (PRMT-1) etkisiyle oluşur. ADMA, çoğunlukla endotel hücrelerinde ve böbrekte bulunan Dimetilarginin Dimetilamin Hidrolaz (DDAH) enzimi tarafından L-sitrüline ve Dimetilamine metabolize olur. Bu enziminin endotelial hücreler dışında beyin, pankreas gibi birçok organdan salındığı da tespit edilmiştir(131,132). ADMA düzeyinin artmasının önemli bir nedeni DDAH fonksiyon yetersizliğidir. Enzim aktivitesi hiperkolesterolemi, hiperglisemi, inflamasyon durumlarında inhibe olur ve ADMA miktarı artar. Oksidatif stress de, DDAH aktivitesinin azalmasına neden olarak ADMA miktarını arttırmaktadır. Ayrıca LDL ve oksitlenmiş LDL ise PRMT aktivitesini artırarak endotelde ADMA oluşumunu arttırmaktadır(133-135).



Şekil 2.1. ADMA sentezi, metabolizması ve NO inhibisyonu

ADMA yüksekliğinin nedenleri.

1. Kardiyovasküler sistem hastalıkları (esansiyel hipertansiyon, hiperkolosteremi, 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. 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(132). Teorik olarak ADMA birikimine 4 mekanizmanın yol açabileceği düşünülmektedir.

- 1) Protein Arjinin N-metil Transferaz enzimi ile proteinlerin artmış metilasyonu
- 2) Artmış proteolizis ve metilarjinin salınımı
- 3) Asimetrik Dimetilarjinin'in azalmış renal atılımı
- 4) Dimetilarjinin Dimetilamin Hidrolaz enzimi ile azalmış ADMA yıkımı

DDAH'nin glomerüler ve böbrek damarlarındaki endotel hücreleri ve özellikle de renal tubüler hücrelerde bol miktarda bulunduğu bulgusu, azalmış renal filtrasyondan ziyade renal DDAH tarafından bozulmuş ADMA degradasyonunun böbrek hastalığı bulunan hastalardaki artmış plazma ADMA konsantrasyonunun major nedeni olduğu fikrini desteklemektedir(136).

ADMA'nın ED'nun yeni bir belirteci olabileceği ileri sürülmektedir(133). ADMA artışı ile hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, KBY, preeklampsi, DM, periferik arter oklüzyon hastalığı, HT, akut inflamasyon, hipopitüitarizm, proteinüri, konjesif kalp yetmezliği ve KAH arasında yüksek düzeyde ilişki bulunmuştur. Vasküler komplikasyonları olan, HD hastalarında plazma ADMA düzeylerinin aşikar aterosklerotik hastalığı olmayan hastalardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur(137). ADMA ile ateroskleroz progresyonu için kabul edilmiş bir belirteç olan KİMK arasındaki ilişki olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir(138).

Ön koldan intra arteriyel ADMA infüzyonu, endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe eder. İnsanlarda ADMA infüzyonu, kardiyak output'u azaltır ve sistemik vasküler direnci artırır. Endotel fonksiyonunun devamında en önemli yolak NOS aracılığı ile üretilen NO varlığı olarak düşünüldüğünde, bu yolak üzerinde en etkin molekül ADMA'dır(139). NOS inhibisyonu ED'na yol açarak, koroner spazma, Mİ'ne, hipertansiyona neden olur. Yapılan çalışmalarda, ADMA seviyeleri gelişecek olan kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin habercisi olarak görülmektedir(140).

Hiperhomosisteinemi, KAH için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Total homosistein, ADMA metabolizması için gerekli olan DDAH enziminin aktivitesinin inhibisyonu aracılığıyla ADMA düzeylerinde artışa neden olur(141).

Nitrik oksit, kardiyovasküler koruyucu bir maddedir. Bir fonksiyonu da böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden renin salınımını düzenlemesidir. Afferent ve efferent arteryolde dilatasyon yapar. GFH'nı artırır ve sodyum reabsorbsiyonunu azaltır(142). Bu nedenle NO renal kan akımında major düzenleyicidir. ADMA'nın özellikle NO bağımlı vazodilatasyonu azaltması nedeniyle aterosklerotik hastalıklarda erken risk belirleyicisi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir(143,144). Plazma ADMA düzeyindeki 1µg artışın genel mortalitede %26 artışa neden olduğu bulunmuştur(145).

Kronik böbrek hastalığında azalmış renal atılım ve azalmış enzimatik yıkım sonucunda sağlıklı kişilere göre 2-6 kat yükseldiği saptanmıştır(146). Renal transplantasyon yapılan yetişkinlerde ADMA düzeyinde transplantasyonu izleyen günler içinde giderek düşme gözlenmesi de azalmış renal ekskresyonun KBH hastalarında ADMA birikimine neden olan en önemli mekanizma olabileceği görüşünü desteklemektedir (147). Sağlıklı bireylerde böbrek yetmezliği başladığı andan itibaren ADMA vücutta birikme gösterir. Serum ADMA seviyeleri öncelikle 1-3µmol/L arasında değişen oranlarda artış göstermektedir. ADMA seviyelerindeki bu değişen artış değişken böbrek DDAH aktivitesinden dolayı meydana geldiği düşünülmektedir.

ADMA HD ile ortadan kaldırılabilir. Diyaliz ADMA seviyelerinde, diyaliz sonrasında tekrar yüksek patolojik değerlere hızlı şekilde dönen büyük dalgalanmalara neden olur. ADMA değerleri evre 1 KBH'dan itibaren gittikçe artar ve kronik HD hastalarında en yüksek değerlere ulaşır. 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(146,147).

2.2.12 Yüksek Duyarlılıklı CRP (hs CRP)

CRP 5 alt birimden oluşan, 125.000 molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde interlökin-6 (IL-6)'nın kontrolü altında sentezlenir. Bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. İnflamasyon, infeksiyon, malignansi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum serum CRP düzeylerinde artışa yol açar. CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde kullanılmasına rağmen son yıllarda KVH'ın teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır.

Aterosklerozisin inflamatuvar komponentlerinin anlaşılmasında CRP'nin önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, KVH'nın teshisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas olarak ölçümüne gerek vardır. Bu amaçla hsCRP ölçüm metodları geliştirilmiştir.

Yüksek duyarlılıklı CRP seviyelerinin aterosklerozis ve damarsal ölümlerin en güçlü ön görücülerinden birisi olduğunu, prognostik değerinin LDL-kolesterolden değerli olduğunu düşündürmektedir. CRP'nin bu ön görücü değerinin altındaki mekanizma kendisinin ED'na neden olması olabilir. Bu şekilde, güncel çalışmalar CRP'nin eNOS mRNA'yı azaltabildiği, Endotelin-1'i (ET-1) artırabildiği ve çeşitli adezyon moleküllerinin, kemoatraktan kemokinlerin etkisini arttırarak, bir proinflamatuvar ve proaterosklerotik fenotip ortaya çıkarabildiği gösterilmiştir. Klinik çalışmalar hsCRP'nin sağlıklı görünen kişilerde ileride gelişecek KVH için güçlü ve bağımsız bir risk belirteci olduğunu göstermiştir. İnflamasyona ve aterosklerotik lezyonların gelişimine duyarlı olan CRP, KVH'da ve KBH'da morbidite ve mortalitede bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir(148,149). 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. Erişkin KBH hastalarında birçok çalışmada CRP düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve KİMK ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir(148).

2.2.13 Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı (KİMK)

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerden sonra yapılan çalışmalarda, aterosklerozis gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, ultrasonografik olarak KİMK ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteryel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır(150,151). İntima-media kalınlığı ilk olarak 1986'da Pignoli ve ark.(152) tarafından ölçülmüştür. 1990'lı yıllardan itibaren karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri ve büyüklüklerinin kolay görüntülenebilmesi nedeniyle, KİMK aterosklerozis tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır(150,153).

Üremik hastalarda da aterosklerozisin erken bir belirleyicisi olarak KİMK kullanılmaktadır. KİMK ölçümü subklinik ateroskleroziste kullanılabilecek

noninvaziv ve ucuz bir yöntemdir. Son yıllarda B-mode ultrasonografi ile KİMK ölçümünün ve plak varlığının tespitinin koroner kalp hastalıklarının ortaya konulması için kullanılan elektrokardiyogram ve egzersiz testleri kadar diagnostik olduğu ve KİMK ile gelişebilecek koroner olaylar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Aterosklerozis, karotid arterlerde özellikle internal karotid arterin proksimal kısmında görülmekte ve bifurkasyona yakın bölgelerde lezyonlar yoğunlaşmaktadır(154).

Kronik böbrek hastalığında da KİMK ile ADMA veya hs-CRP arasında ve KİMK ile sol ventrikül duvar kalınlığı arasında belirgin pozitif ilişki gösterilmiştir(155).

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, 13.02.2008 tarih ve 79 sayılı karar ile alınmıştır.

Çalışmaya en az 6 aydır hemodiyaliz tedavisi alan SDBY'li 71'i kadın, 49'u erkek 120 hasta (yaş ortalaması 57.8 ± 1.4 yıl) (Grup 1) ve 23 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması 41.5 ± 1 yıl) (grup 2) alındı. Sağlıklı gruptaki kişilerde herhangi bir hastalık öyküsü yoktu ve hiçbir ilaç kullanmıyorlardı. Çalışmaya alınan hastaların SDBY etyolojileri; 39 hastada diyabetik nefropati, 32 hastada hipertansif nefroskleroz, 18 hastada kronik glomerülonefrit, 11 hastada postrenal obstrüksiyon, 5 hastada polikistik böbrek hastalığı, 4 hastada amiloidozis, 3 hastada kronik pyelonefritis, 2 hastada renovasküler hastalık vardı, 6 hastanın ise etyoloji tespit edilemedi. Tüm hastalar haftada 3 gün 4 saat süre ile standart HCO_3 'lü hemodiyaliz tedavisi alıyordu. Hastaların çalışma başlangıcında anamnezleri alındı, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların KBH hastalık süreleri, hemodiyaliz tedavi süreleri, sigara alışkanlıkları not edildi. Hastalar DM, HT, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı (anjina, MI), kalp yetmezliği, aritmi, akciğer hastalığı (KOA, astım bronşiale, asbestozis, mesleki AC hastalığı), serebrovasküler hastalık (TIA, epilepsi vs.), endokrinolojik hastalık açısından sorgulandı. Hastaların kullandığı ilaçlar (ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokörleri, aldesteron antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, alfa ve beta blokörler, nitratlar, statin, digoxin, antiplateletler, anti asit, anti fosfat, eritropoetin ve darbopoetin, D vitamin preparatları, antikoagülan, antidiyabetikler, vitamin preparatları) kaydedildi. Hastaların TA değerleri olarak her iki koldan son 3 haftada diyaliz öncesi ölçülen 12 ölçümün ortalama değerleri alındı. Vücut Kitle İndeksleri (VKİ): Ağırlık (kg) / boy (m^2) formülüne göre hesaplandı.

Tüm hastalardan tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler (Na, K, Ca, fosfor, Ca x P değeri, glukoz, BUN, Cr, ürik asit, lipid profili (T. kolesterol, LDL-C, HDL-C, trigliserit), albümin, ALT, ALP, PTH), ferritin, CRP, hsCRP, homosistein, hepatit markerleri, kan gazı, nPCR ve Kt/V oranları hesaplandı.

Laboratuvar inceleme için gerekli venöz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben sabah hemodiyaliz öncesi alındı. Laboratuvara buz kalıbı üzerinde taşındı ve 2000 devir / dk 10 dk'da santrifüj edilerek – 80°C de saklandı. HsCRP, Roche / Hitachi Modular P analizörüyle modüler sistem cihazında çalışılmıştır. Homosistein İmmulite 2000 Homocystein / Siemens Medical Solutions Diagnostic / USA kiti kullanılarak, Competitive Immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Serum ADMA konsantrasyonlarının kantitatif ölçümü, kompetitif ELİSA (Enzyme Linked İmmunosorbent Assay) yöntemiyle, İmmunodiagnostik Human ADMA (İmmunodiagnostik AG, Bensheim, Germany) kiti kullanılarak ölçüldü.(156)

Hasta ve kontrol grubunun tümüne ekokardiyografi işlemi yapıldı. İşlem Acuson-Siemens (Sequoia-C256) cihazı ile 3.5 MHz transdüser kullanılarak yapılmıştır. Hastalar Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin standartizasyonuna göre sol lateral dekübit pozisyonda incelenmiştir. M-mode ve cross-sectional çalışmalar için standart görüntüler elde edilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon ölçümü biplan Simpson's metodu ve Teichols methodu kullanılarak gerçekleştirildi. İncelemelerin hepsi kaydedilmiştir. Alınma kriteri olarak ekokardiyografik görüntü kalitesi iyi olan hastalar alınmıştır. Tüm hastaların ejeksiyon fraksiyon (EF) değerleri % 35'in üzerindeydi. Tüm hastalar için sol ventrikül hipertrofisi olup olmadığı kaydedilmiştir.(157,158)

Hasta ve kontrol grubunun tümünde Karotis Arter İntima-Media kalınlık ölçümü aynı cihaz ile, Toshiba SSA - 240 (Toshiba, Tokyo, Japonya) Ultrasound ile 7.5 MHz'lik lineer dizilimli trasducer kullanılarak sırt üstü pozisyonda yatan hastada baş hafif ekstansiyonda iken her iki ana karotis arterin bifurkasyonunun yaklaşık 1 cm proksimalinden bilateral olarak anterior ve posterior duvarda intima tabakası görüldüğünde 3 ölçüm alınmıştır ve random olarak alınan bölgenin elde edilen üç ölçüm değerinin aritmetik ortalaması kullanılmıştır. Ayrıca karotid arterde aterosklerotik plak varlığına da bakılmıştır. Plak sayısı ve plak genişlikleri not edilmiştir.

Hasta grubunda dispne yakınması ile birlikte fizik muayenede artmış juguler venöz basınç, S3 gallo, akciğerlerde dinlemekle inspiyum sonu kreptan raller varlığı, PA AC grafisinde intersitisyel ödem, pulmoner venöz konjesyon, perihiler dolgunluk, hipertansiyon varlığı dikkatlice not edilmiştir. Hastaların

ekokardiyografik olarak kalp boşlukları ölçülmüş, perikardiyal effüzyon varlığı not edilmiştir. Kardiyo Torasik İndeks (KTİ) ölçümleri yapılmıştır. $KTİ > 0.48$ olan, fizik muayenede ve ekokardiyografik bulgularla hipervolemi belirtileri tespit edilen hastalar hipervolemik grup (Grup0) olarak, $KTİ < 0.48$ olan ve hipervolemi açısından anlamlı bulgular olmayan hastalar normovolemik grup (Grup 1) olarak kabul edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında değişkenler karşılaştırıldıktan sonra hipervolemik ve normovolemik grupların karşılaştırılması yapılmıştır.

3.1 Çalışmadan dışlanma nedenleri

Bazal Kt/V değeri son 6 ayın ortalaması 1.2'den daha düşük olan hastalar, aktif enfeksiyon bulguları olan, malignitesi olup aktif tedavi alan veya anstabil hastalar, son 6 hafta içinde akut koroner veya akut serebrovasküler olay geçiren, dekompanse karaciğer hastalığı olan, New York Kalp Birliği sınıf 3 veya 4 kalp yetmezliği tanısı olan, son 1 ay içinde cerrahi girişim, yanık veya ağır travma geçiren hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.2 Çalışmadan çıkarılma nedeni

Hastanın çalışmadan çıkma talebi.

3.3 İstatistik

Hesaplamalarda Sigma Stat 3.1, SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normallik dağılımı için Shapiro Wilk Testi uygulandı. Normal dağılan değişkenler için 2'den fazla grup karşılaştırılması için Varyans analizi ve Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi kullanıldı. İki grup karşılaştırılması için bağımsız örneklerde T testi ve değişkenler ortalama \pm standart hata olarak verildi. Normal dağılmayan değişkenler için 2'den fazla grup karşılaştırılması için Kruskal Wallis Testi ve Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi kullanıldı. İki grup karşılaştırılması için Mann Whitney U Testi ve değişkenler medyan (% 25 - % 75) olarak verildi. Çapraz tabloların analizinde Ki-kare istatistikleri hesaplandı. Değişkenler arası ilişkilerin saptanmasında ise Spearman ve Pearson korelasyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 120 kişilik hasta grubu, hipervolemik 61 kişi ve normovolemik 59 kişi olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hasta grubu, 23 kişilik kontrol grubu, hipervolemik ve normovolemik gruplarda çalışmaya alınan değişkenlerin (yaş, diyaliz süresi, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı, VKI, Ca x P, ürik asit, total kolesterol, LDL, trigliserit, HDL, albumin, ferritin, PTH, CRP, hsCRP, homosistein, ADMA, Kt/V, nPCR, KTI, HCO₃, EF, sistolik iç çap (SİÇ), diastolik iç çap (DİÇ), septum, sol ventrikül kitlesi (Kitle), sol atrium iç çapı (SoA), sağ atrium iç çapı (SaA), sol ventrikül hipertrofisi (SVH), sistolik TA (STA), diastolik TA (DTA) ve KİMK) birbirileri ile olan ilişkileri korelasyon analizleri ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar aşağıda verilmiştir. $p<0.05$ anlamlı, $p<0.01$ oldukça anlamlı, $p<0.001$ ileri düzeyde anlamlı olarak değerlendirildi.

4.1 Tüm hastaların korelasyon analizi sonuçları

Yaş:

- Ca x P ile r: -0.357, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Albumin ile r: -0.438, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- PTH ile r:-0.222, $p<0.05$, anlamlı negatif ilişki
- CRP ile r:0.344, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Kt / V ile r:0.302, $p<0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- EF ile r: -0.227, $p<0.05$, anlamlı negatif ilişki
- STA ile r:-0.185, $p<0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki
- DTA ile r:-0.188, $p<0.05$, anlamlı negatif ilişki

Diyaliz Süresi:

- Sigara ile r: 0.191, $p<0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- T.Kolesterol ile r: -0.189, $p<0.05$, anlamlı negatif ilişki
- PTH ile r:0.288, $p<0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- nPCR ile r:0.189, $p<0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Sigara:

- Albumin ile r: 0.411, $p<0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- SVH ile r: 0.183, $p<0.05$, anlamlı pozitif ilişki

KAH:

- Albumin ile r: -0.196, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- CRP ile r: 0.287, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- KTI ile r: 0.187, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- EF ile r: -0.264, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki
- SVH ile r: 0.201, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.315, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

ADMA:

- HCO₃ ile r:0.193, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

VKI:

- T.Kolesterol ile r:0.291, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- LDL ile r:0.219, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- TG ile r:0.366, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HDL-C ile r: -0.194, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- DiÇ ile r: 0.201, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.539, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Ca x P:

- Ürik Asit ile r: 0.312, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- Albumin ile r: 0.285, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- PTH ile r: 0.214, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- nPCR ile r: 0.200, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Ürik Asit:

- PTH ile r: 0.202, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

T.Kolesterol:

- HDL ile r: 0.229, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.605, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- LDL ile r: 0.815, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- TG ile r: 0.473, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

LDL:

- PTH ile r: -0.224, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- SoA ile r: 0.515, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Trigliserit:

- HDL ile r: -0.358, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- STA ile r: 0.215, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- DTA ile r: 0.217, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

HDL:

- Kt / V ile r: 0.209, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- DTA ile r: -0.188, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

Albumin:

- Ferritin ile r: -0.211, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- CRP ile r: -0.336, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Kt / V ile r: -0.219, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

Ferritin:

- Kt / V ile r: 0.217, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

PTH:

- nPCR ile r: 0.327, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

CRP:

- EF ile r: -0.184, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- Septum ile r: 0.300, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

hsCRP:

- Yaş ile r: 0.286, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- KAH ile r: 0.193, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- LDL ile r: 0.267, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- Albumin ile r: -0.290, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki
- CRP ile r: 0.715, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Homosistein:

- T.Kolesterol ile r: 0.184, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- LDL ile r: 0.192, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Kt / V ile r: -0.253, $p < 0.01$ oldukça anlamlı negatif ilişki

nPCR:

- Kt / V ile r: 0.303, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: -0.303, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki

Kt / V:

- DIC ile r: -0.222, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

KT İ:

- EF ile r: -0.188, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

EF:

- SİÇ ile r: -0.655, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki

SVH:

- Kitle ile r: 0.451, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

SİÇ:

- DIC ile r: 0.749, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.467, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- SaA ile r: 0.685, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.663, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

DİÇ:

- Kitle ile r: 0.611, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- SaA ile r: 0.685, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.541, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Septum:

- Kitle ile r: 0.589, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- STA ile 0.227, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Kitle:

- SaA ile r: 0.679, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

SaA:

- SoA ile r: 0.541, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

KIMK:

- Yaş ile r: 0.391, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KAH ile r: 0.389, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- SVH ile r: 0.202, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- VKI ile r: 0.184, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- LDL ile r: 0.221, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Albumin ile r: -0.190, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

- CRP ile r: 0.293, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- hsCRP ile r: 0.232, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Homosistein ile r: 0.210, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- EF ile r: -0.279, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- DIÇ ile r: 0.222, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Septum ile r: 0.249, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.268, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

STA:

- DTA ile r:0.845, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

4.2 Hipervolemik hastaların korelasyon analizi sonuçları

Yaş:

- Ca x P ile r: -0.501, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Albumin ile r: -0.419, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki
- PTH ile r: -0.257, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- CRP ile r: 0.361, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- hsCRP ile r: 0.360, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.630, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- KIMK ile r: 0.356, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

Diyaliz Süresi:

- Ca x P ile r: 0.279, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- PTH ile r: 0.310, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

VKI:

- Total Kolesterol ile r: 0.352, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- LDL ile r: 0.255, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- TG ile r: 0.419, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- Septum ile r: 0.357, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.790, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

ADMA:

- KTİ ile r: -0.387, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki

Ca x P:

- CRP ile r: -0.325, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- hsCRP ile r: -0.292, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

Total Kolesterol:

- LDL ile r: 0.805, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- TG ile r: 0.502, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- PTH ile r: -0.321, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- Homosistein ile r: 0.373, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.854, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

LDL:

- PTH ile r: -0.397, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki
- hsCRP ile r: 0.302, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Homosistein ile r: 0.324, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.670, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

TG:

- HDL ile r: -0.487, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

Albumin:

- CRP ile r: -0.317, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- hsCRP ile r: -0.264, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- SaA ile r: -0.628, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- KIMK ile r: -0.380, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki

PTH:

- Homosistein ile r: -0.302, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- nPCR ile r: 0.352, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: -0.708, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

CRP:

- hsCRP ile r: 0.731, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.648, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- KIMK ile r: 0.332, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

Homosistein:

- Kt / V ile r: -0.361, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki
- SoA ile r: 0.662, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

nPCR:

- Kt / V ile r: 0.379, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: -0.451, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki
- Septum ile r: -0.283, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- SaA ile r: -0.772, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki

Kt / V:

- HCO₃ ile r: 0.311, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: -0.708, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

KTİ:

- SİÇ ile r: 0.325, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- DIÇ ile r: 0.385, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

EF:

- SİÇ ile r: -0.647, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- SaA ile r: -0.630, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

SİÇ:

- DIÇ ile r: 0.745, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.513, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- SaA ile r: 0.660, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.715, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

DIÇ:

- Kitle ile r: 0.702, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- SaA ile r: 0.808, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.626, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Septum:

- Kitle ile r: 0.654, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Kitle:

- SaA ile r: 0.744, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

SoA:

- KIMK ile r: 0.763, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

4.3 Normovolemik hastaların korelasyon analizi sonuçları

Yaş:

- Albumin ile r: -0.483, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- Ferritin ile r: 0.309, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- CRP ile r: 0.289, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Kt / V ile r: 0.462, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- KIMK ile r: 0.406, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

Diyaliz Süresi:

- Total Kolesterol ile r: 0.261, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

VKI:

- Total Kolesterol ile r: 0.261, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- TG ile r: 0.327, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

ADMA:

- KTI ile r: -0.475, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

Ca x P:

- HDL ile r: -0.315, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- Albumin ile r: 0.346, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- nPCR ile r: 0.283, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Total Kolesterol:

- LDL ile r: 0.835, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- TG ile r: 0.446, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- HDL ile r: 0.382, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

LDL:

- HDL ile r: 0.307, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Albumin:

- Ferritin ile r: -0.404, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki
- PTH ile r: 0.420, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- CRP ile r: -0.366, $p < 0.01$, oldukça anlamlı negatif ilişki
- hsCRP ile r: -0.319, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- Homosistein ile r: 0.266, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Kt / V ile r: -0.274, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

Ferritin:

- Kt / V ile r: 0.365, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

PTH:

- hsCRP ile r: -0.278, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- Homosistein ile r: 0.290, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- nPCR ile r: 0.298, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

CRP:

- hsCRP ile r: 0.701, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Septum ile r: 0.381, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

hsCRP:

- Septum ile r: 0.275, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

nPCR:

- KTİ ile r: 0.277, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- SIÇ ile r: -0.307, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

KTİ:

- Septum ile r: 0.300, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.364, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

EF:

- SIC ile r: -0.641, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- KIMK ile r: -0.311, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

SIÇ:

- DIÇ ile r: 0.747, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.423, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- SaA ile r: 0.765, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

DIÇ:

- Septum ile r: -0.286, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- Kitle ile r: 0.541, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Septum:

- Kitle ile r: 0.490, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

SaA:

- SoA ile r: 0.717, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

4.4 Kontrol grubunun korelasyon analizi sonuçları

VKI:

- GFR ile r: 0.459, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Ferritin ile r: 0.468, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.617, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.522, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- DTA ile r: 0.592, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

Ca x P:

- Ferritin ile r: -0.458, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

BUN:

- Cr ile r: 0.425, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.434, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Cr:

- Ürik Asit ile r: 0.573, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- Albumin ile r: 0.428, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Homosistein ile r: 0.448, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- SİÇ ile r: 0.503, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.539, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

GFR:

- TG ile r: 0.586, $p < 0.01$, çok anlamlı pozitif ilişki
- Ferritin ile r: 0.636, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- CRP ile r: 0.428, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Ürik Asit:

- LDL ile r: 0.485, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- TG ile r: 0.567, $p < 0.01$, çok anlamlı pozitif ilişki

Total Kolesterol:

- LDL ile r: 0.893, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- TG ile r: 0.431, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- HDL ile r: -0.473, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- Albumin ile r: 0.457, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.426, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

LDL:

- TG ile r: 0.448, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- HDL ile r: -0.556, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki
- Albumin ile r: 0.584, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- Ferritin ile r: 0.464, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

HDL:

- Kitle ile r: -0.482, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

Albumin:

- Homosistein ile r: 0.509, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

Ferritin:

- CRP ile r: 0.496, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- HCO₃ ile r: 0.477, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.421, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.640, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

CRP:

- hsCRP ile r: 0.857, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

HCO₃:

- SoA ile r: 0.603, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki

EF:

- SİÇ ile r: -0.478, $p < 0.05$, anlamlı negatif ilişki

SİÇ:

- DİÇ ile r: 0.763, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Kitle ile r: 0.585, $p < 0.01$, oldukça anlamlı pozitif ilişki
- SoA ile r: 0.473, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

DİÇ:

- Kitle ile r: 0.738, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

SaA:

- SoA ile r: 0.527, $p < 0.05$, anlamlı pozitif ilişki

STA:

- DTA ile r: 0.740, $p < 0.001$, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Çalışmaya 71’i erkek, 49’u kadın toplam 120 kişilik hasta grubu (Grup 1), 7’si erkek, 16’sı kadın toplam 23 sağlıklı kontrol grubu (Grup 2) alındı. Hasta grubunun ortalama yaşları 57.8 ± 1.4 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 41.5 ± 1 yıl olarak saptandı. Hasta grubunun VKİ 24.88 ± 0.44 , kontrol grubunun VKİ ise 25.98 ± 0.77 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları arasında anlamlı fark varken ($p < 0.001$), VKİ arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında sigara içimi açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

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

	Grup 1	Grup 2	P
Hasta sayısı (n)	120	23	
Cinsiyet (K/E)	49 / 71	16 / 7	$P < 0.05$
Yaş (yıl)	57.8 ± 1.4	41.5 ± 1	$P < 0.001$
Sigara (İçen / İçmeyen)	38 / 82	6 / 17	ad
Diyaliz süresi (ay)	47.08 ± 3.57		
VKI (kg/m^2)	24.88 ± 0.44	25.98 ± 0.77	ad
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121 ± 1.3	111 ± 2.4	$P < 0.01$
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	74 ± 0.7	69 ± 1.9	$P < 0.05$

Tablo 4.2 Hasta ve kontrol grubu arasında değişkenlerin karşılaştırılması.

	Hasta N= 120	Kontrol N= 23	P
Yaş(yıl)	57.8 ± 1.4	41.5 ± 1.0	p<0.001
VKİ(kg/m ²)	24.88 ± 0.44	25.98 ± 0.77	ad
Hb(gr/dl)	11.39 ± 0.13	13.73 ± 0.28	p<0.001
BUN(mg/dl)	109.92 ± 2.14	13.13 ± 0.53	p<0.001
Fosfor(mg/dl)	6.24 ± 0.16	3.36 ± 0.10	p<0.001
T.kolesterol(mg/dl)	164.03 ± 3.85	197.70 ± 6.65	p<0.001
STA(mmHg)	121 ± 1.3	111 ± 2.4	p<0.01
	Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)	
DTA(mmHg)	73 (70-80)	70 (60-80)	p<0.05
Glu(mg/dl)	101 (85-143)	86 (84-89.5)	p<0.001
Ca(mg/dl)	9.2 (8.7-9.6)	9.7 (9.35-9.90)	p<0.01
Ca x P	56.12 (47.85-68.16)	30.22 (27.90-35.43)	p<0.001
PTH(pg/ml)	225 (107-439)	44.91 (38.82-50.16)	p<0.001
Cr(mg/dl)	6.7 (5.0-8.1)	0.8 (0.7-0.9)	p<0.001
Ürikasit(mg/dl)	5.22 (2.97-6.20)	4.9 (3.85-5.40)	ad
TG(mg/dl)	162 (130-237)	112 (99-147)	p<0.001
HDL(mg/dl)	38 (32-46)	47 (43.5-54)	p<0.001
LDL(mg/dl)	82 (64-102)	115 (95-125)	p<0.001
Albumin(g/dl)	3.9 (3.8-4)	4.8 (4.55-4.90)	p<0.001
Ferritin(ng/ml)	659 (495-838)	51.71 (15.6-68.90)	p<0.001
ADMA(umol/L)	0.444 (0.300-0.649)	0.050 (0.050-0.246)	p<0.001
KIMK(mm)	0.85 (0.60-1.10)	0.55 (0.52-0.65)	p<0.001
CRP(mg/dl)	5.7 (1.8-22.3)	0.255 (0.181-0.409)	p<0.001
hsCRP(mg/L)	5.1 (2-12.4)	1.4 (1-3.05)	p<0.001
Homosistein(umol/L)	8.41 (6.66-13.3)	9.38 (7.90-11.45)	ad
HCO ₃ (mmol/L)	29.6 (27.9-30.6)	22.9 (20.85-24.65)	p<0.001
EF(%)	65 (59-72.5)	71 (70-72)	p<0.01
Septum	11.5 (10-12.7)	9 (8.3-9.45)	p<0.001
Kitle	226 (189-280)	155 (137-199)	p<0.001

Çalışmamıza alınan 120 kişilik hasta ve 23 kişilik kontrol grubu arasında öncelikle ortak parametreler arasındaki ilişki karşılaştırıldı (Tablo 4.2). Hasta ve kontrol grubu arasında normal dağılan değişkenlerin değerleri ortalama \pm SH olarak verildi, normal dağılmayan değişkenlerin sonuçları ise medyan değer olarak verilmiştir. 2 grup arasında VKİ, ürik asit ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

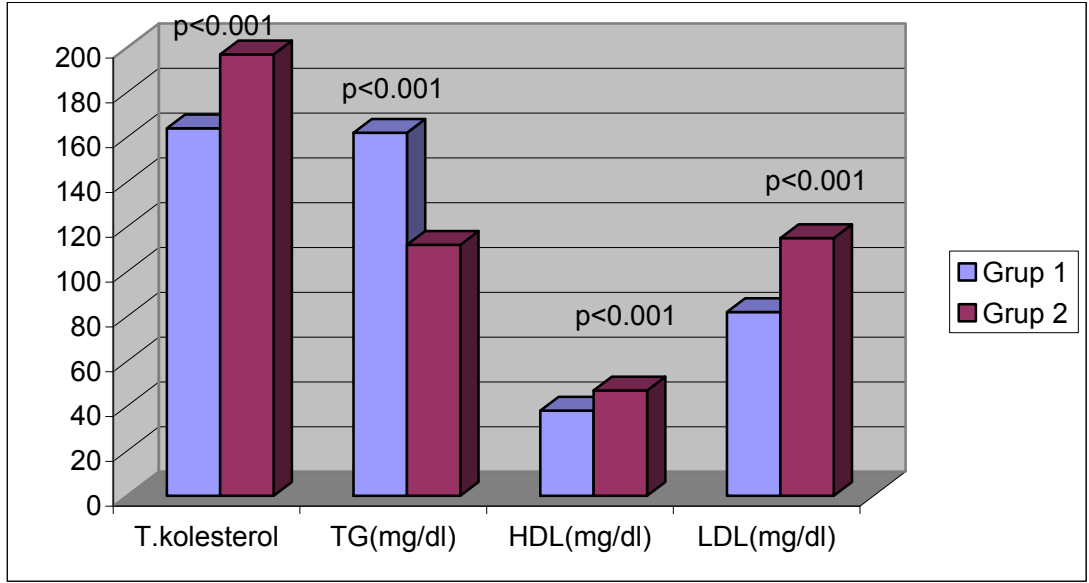
Gruplar arasında diyastolik TA değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Sistolik TA, Ca, ejeksiyon fraksiyonu değerleri arasında oldukça anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Sistolik TA değeri hasta grubunda yüksek bulunurken Ca ve ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubunda yüksek tespit edilmiştir.

Gruplar arasında yaş, Hb, glukoz, BUN, Cr, albümin, fosfor, Ca x P değeri, parathormon, HCO₃, total kolesterol, HDL ve TG değerleri arasında ileri düzeyde anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Yaş, BUN, Cr, fosfor, Ca x P, PTH ve TG düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$).

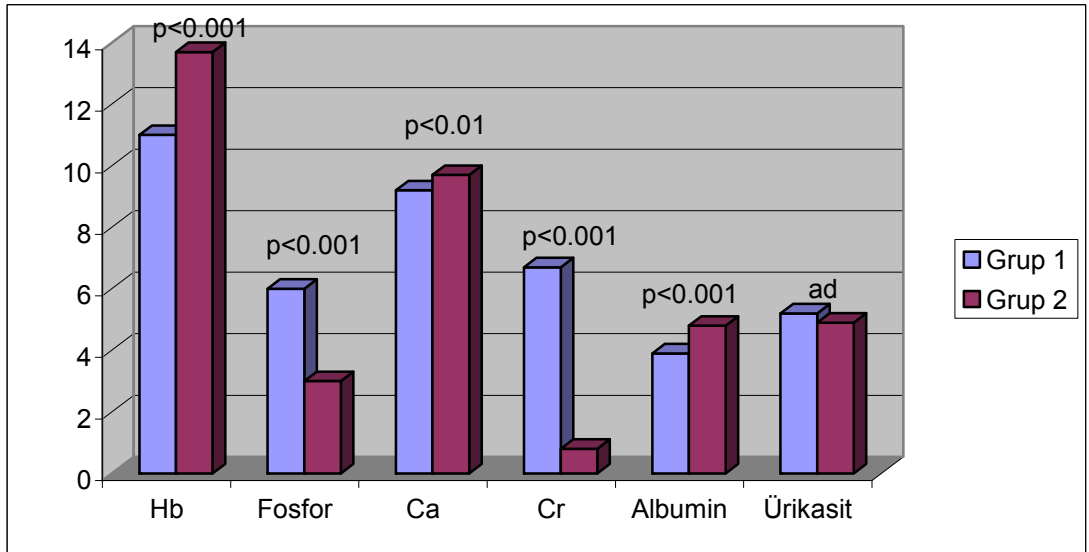
Hb, albümin, total kolesterol, HDL ve LDL değerleri kontrol grubunda hasta grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Ferritin, kardiyak septum ve kitle hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$).

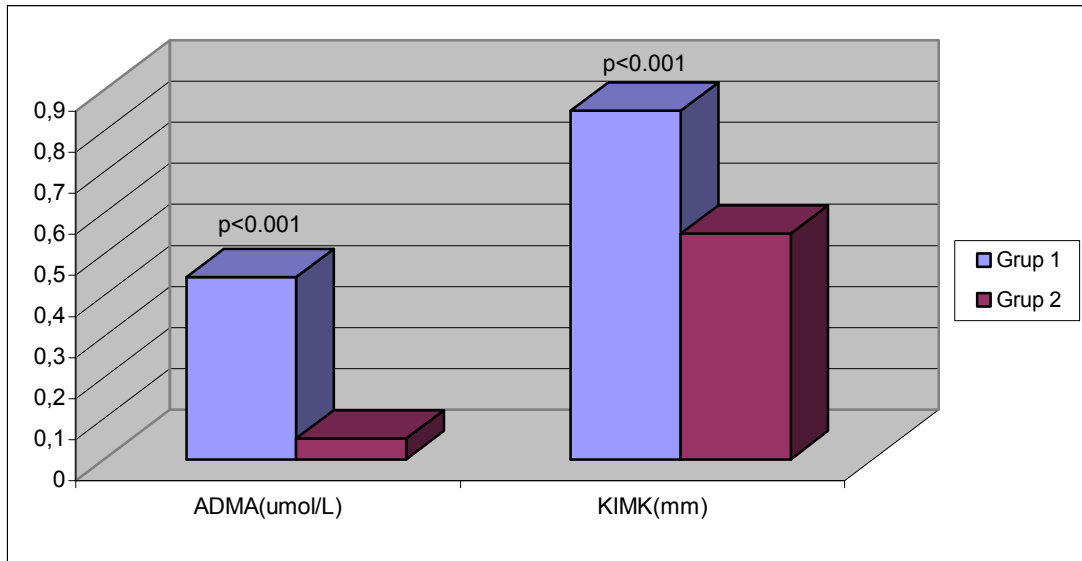
ADMA düzeyi, karotis intima media kalınlığı, CRP, hsCRP ölçüm istatistikleri hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$).



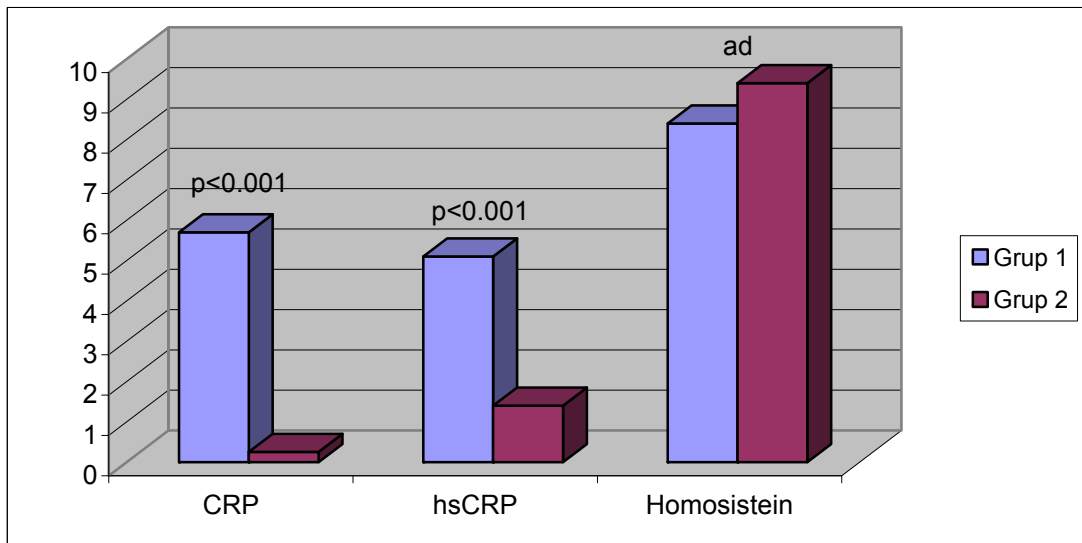
Şekil 4.1 Hasta (Grup 1) ve Kontrol (Grup 2) gruplarının Lipid profili açısından karşılaştırılması.



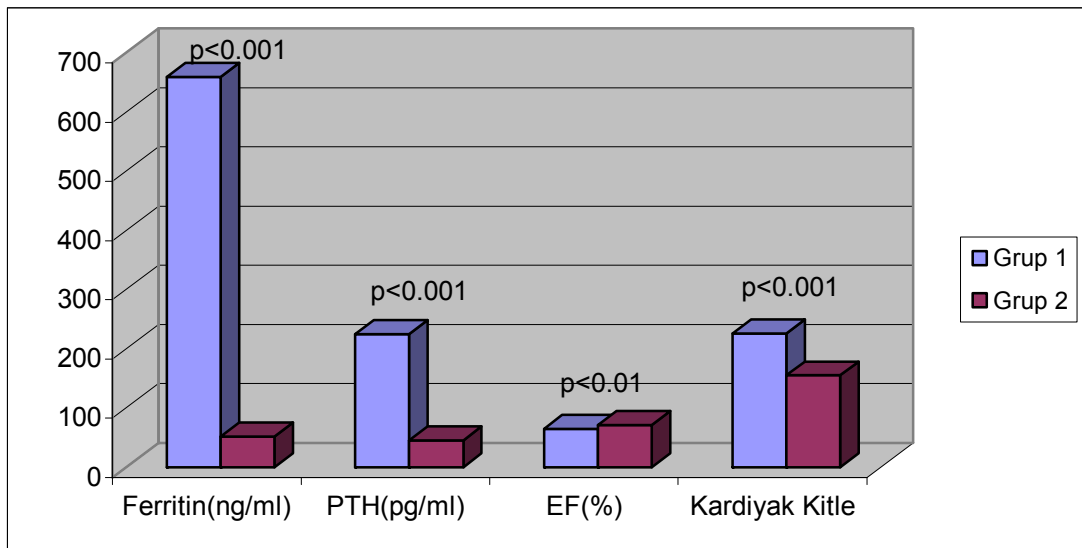
Şekil 4.2 Hasta (Grup 1) ve Kontrol (Grup 2) gruplarının Hb, Ca, Fosfor, Kreatinin, Albumin ve Ürik Asit değerlerinin karşılaştırması.



Şekil 4.3 Hasta (Grup 1) ve Kontrol (Grup 2) gruplarının ADMA ve KIMK değişkenlerinin karşılaştırması.



Şekil 4.4 Hasta (Grup 1) ve Kontrol (Grup 2) gruplarının CRP, hsCRP ve Homosistein değişkenlerinin karşılaştırması.



Şekil 4.5 Hasta (Grup 1) ve Kontrol (Grup 2) gruplarının Ferritin, PTH, EF ve Kitle değerlerinin karşılaştırması.

Çalışmamıza alınan 120 kişilik hemodiyaliz tedavisi alan KRY'li hasta grubu hipervolemik (Grup1), 59 kişi ve normovolemik (Grup 1), 61 kişi olarak iki gruba ayrıldı. Normovolemik grupta 36 erkek, 23 kadın hasta yer alırken, hipervolemik grupta 35 erkek, 26 kadın hasta vardı ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grupların VKİ açısından aralarında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Hipervolemik gruptaki hastaların ortalama yaşları 58.8 ± 2.1 yıl, normovolemik grubun ortalama yaşları 56.7 ± 1.9 yıl bulundu ($p>0.05$). Her 2 gruptaki hastaların ortalama diyaliz tedavi süreleri 36 aydı ($p>0.05$). Her 2 grupta da sigara kullanma alışkanlığı arasında istatistiksel olarak bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Hipervolemik grupta diyastolik ve sistolik tansiyon arteriyel değerleri normovolemik gruba göre daha yüksekti fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). (Tablo 4.3) Her 2 grup arasında kullandıkları ilaçlar (Eritropoetin, kalsitriol, ACE inhibitörleri, beta blokör, kalsiyum kanal blokörleri, statin, ASA, antiasit, antifosfat) açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). (Tablo 4.4) Her 2 grup arasında yandaş hastalıklar profili açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). (Tablo 4.5)

Tablo 4.3 Hipervolemik ve Normovolemik hastaların demografik özellikleri

	Normovolemik (n=61)	Hipervolemik (n=59)	P
Yaş (yıl)	56.7 ± 1.89	58.8 ± 2.17	T= -0.716, ad
Diyaliz Süresi (ay)	36 (20-50)	36 (19-62.5)	U= 1729, ad
Cinsiyet	E:36	E:35	Ki kare= 0.164, ad
	K:23	K:26	
Sigara	İçen:20	İçen:18	Ki kare= 0.103, ad
	İçmeyen:39	İçmeyen:43	
VKI (kg/m ²)	24.82 ± 0.61	24.94 ± 0.65	T= -0.133, ad
DTA (mmHg)	73 (70-80)	76 (70-80)	U= 1621, ad
STA (mmHg)	120.4 ± 1.9	121.7 ± 2	T= -0.490, ad

Tablo 4.4 Hipervolemik ve Normovolemik gruplarda ilaç kullanımının karşılaştırması.

	Normovolemik	Hipervolemik	P
EPO	Alan:47	Alan:51	ad
	Almayan:12	Almayan:10	
Kalstriol	Alan:9	Alan:18	ad
	Almayan:50	Almayan:43	
ACE İnhibitörü	Alan:0	Alan:1	ad
	Almayan:59	Almayan:60	
Beta Blokör	Alan:9	Alan:5	ad
	Almayan:50	Almayan:56	
Kalsiyum KB	Alan:4	Alan:4	ad
	Almayan:55	Almayan:57	
Statin	Alan:8	Alan:3	ad
	Almayan:51	Almayan:58	
ASA	Alan:38	Alan:36	ad
	Almayan:21	Almayan:25	
Antiasit	Alan:43	Alan:48	ad
	Almayan:16	Almayan:13	
Antifosfat	Alan:57	Alan:52	ad
	Almayan:2	Almayan:9	

Tablo 4.5 Hipervolemik ve Normovolemik gruplar arasında yandaş hastalık karşılaştırılması.

	Normovolemik	Hipervolemik	Test sonuçları
HT	Var:50	Var:43	ad
	Yok:9	Yok:18	
PAH	Var:14	Var:15	ad
	Yok:45	Yok:46	
KAH	Var:28	Var:31	ad
	Yok:31	Yok:30	
AC Hastalığı	Var:10,	Var:12	ad
	Yok:49	Yok:49	
CVO	Var:6	Var:6	ad
	Yok:53	Yok:55	
DM	Var:19	Var:22	ad
	Yok:40	Yok:39	

Tablo 4.6 Hipervolemik ve Normovolemik hastaların karşılaştırılması (normal dağılan değişkenler)

	Normovolemik	Hipervolemik	P
Yaş (yıl)	56.7 ± 1.89	58.8 ± 2.17	ad
VKİ (kg/m ²)	24.82 ± 0.61	24.94 ± 0.65	ad
Hb (g/dl)	11.3 ± 0.19	11.42 ± 0.18	ad
Hct (%)	34.5 ± 0.45	34.98 ± 0.51	ad
MCV (fl)	96.1 ± 0.86	95.7 ± 0.80	ad
Platelet	239813 ± 9082	232475 ± 7322	ad
Fosfor (mg/dl)	6.48 ± 0.22	6.02 ± 0.23	ad
Ca x P	59.31 ± 2.09	56.08 ± 2.36	ad
BUN (mg/dl)	107 ± 2.4	112 ± 3.4	ad
Cr (mg/dl)	6.9 ± 0.25	6.6 ± 0.29	ad
Ürik Asit (mg/dl)	4.8 ± 0.22	4.5 ± 0.25	ad
T.Kolesterol (mg/dl)	162.3 ± 6.1	165.7 ± 4.7	ad
LDL(mg/dl)	83.4 ± 4.4	85 ± 4.1	ad
HDL (mg/dl)	37.5 ± 1.4	40.7 ± 1.7	ad
Ferritin (ng/ml)	707.5 ± 35.9	720 ± 38.1	ad
ADMA (umol/L)	0.41 ± 0.044	0.69 ± 0.57	p<0.001
Homosistein(umol/L)	8.9 ± 0.48	10.5 ± 0.67	p<0.05
nPCR	1.16 ± 0.04	1.71 ± 0.06	ad
Kt/V	1.42 ± 0.03	1.49 ± 0.04	ad
HCO ₃ (mmol/L)	29.25 ± 0.32	29.53 ± 0.31	ad
EF (%)	66.9 ± 1.35	63.35 ± 1.35	ad
Septum	11.43 ± 0.22	12.45 ± 0.99	ad
Kitle	236.57 ± 10.07	237.89 ± 12.56	ad
KTİ	43.2 ± 0.54	50.6 ± 0.82	p<0.001
STA (mmHg)	120.4 ± 1.9	121.7 ± 2	ad

Tablo 4.7 Hipervolemik ve Normovolemik hastaların karşılaştırılması (normal dağılmayan değişkenler).

	Normovolemik	Hipervolemik	P
	Medyan (%25 - %75)	Medyan (%25 - %75)	
Diyaliz Süresi (ay)	36 (20-50)	36 (19-62.5)	ad
Lökosit	6440 (4900-7790)	6670 (5900-8085)	ad
Na (mEq/L)	138 (135-139)	138 (135-139)	ad
K (mEq/L)	4.2 (3.7-4.9)	4.4 (3.8-4.9)	ad
Ca (mg/dl)	9.2 (8.8-9.5)	9.2 (8.5-9.7)	ad
Glu (mg/dl)	101 (85-143)	104 (89-141)	ad
TG (mg/dl)	162 (132-230)	159 (132-216)	ad
Albumin (g/dl)	3.9 (3.8-4)	3.9 (3.7-4.1)	ad
ALT (U/L)	12 (10-16)	12 (9-17)	ad
PTH (pg/ml)	249 (99-438)	240 (119-550)	ad
CRP (mg/dl)	5 (1.8-16)	6.8 (1.9-20.5)	ad
hsCRP (mg/L)	5.1 (2-15.4)	4.6 (1.75-10.15)	ad
KIMK (mm)	0.85 (0.65-1.05)	0.95 (0.72-1.12)	ad
DTA (mmHg)	73 (70-80)	76 (70-80)	ad

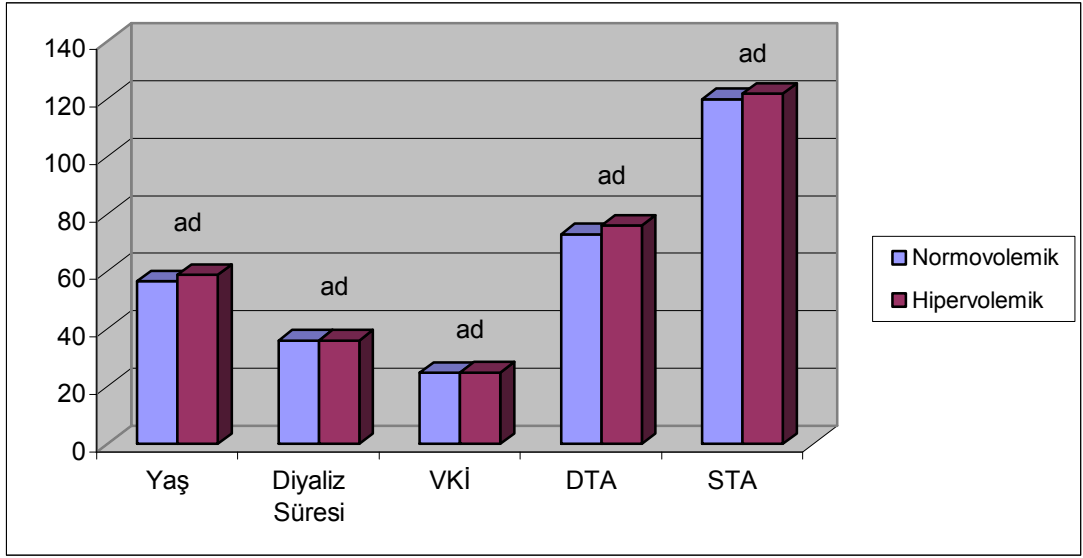
Çalışmamıza alınan 120 kişilik hasta grubu hipervolemik 59 ve normovolemik 61 kişi olarak iki gruba ayrıldı ve gruplar arasında ortak parametreler karşılaştırıldı (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7).

Gruplar arasında yaş, VKİ, Hb, hematokrit, lökosit sayısı, Na, K, Ca, fosfor, Ca x P düzeyi, PTH, albümin ürik asit, BUN, Cr, glukoz, lipid profili (T.Kolesterol, LDL, HDL, TG), nPCR, Kt/V ve HCO₃ düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). EF değerleri arasında sayısal farklılık olmasına rağmen (Normovolemik grupta 66.9 ± 1.35 , hipervolemik grupta ise 63.35 ± 1.35) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.067$).

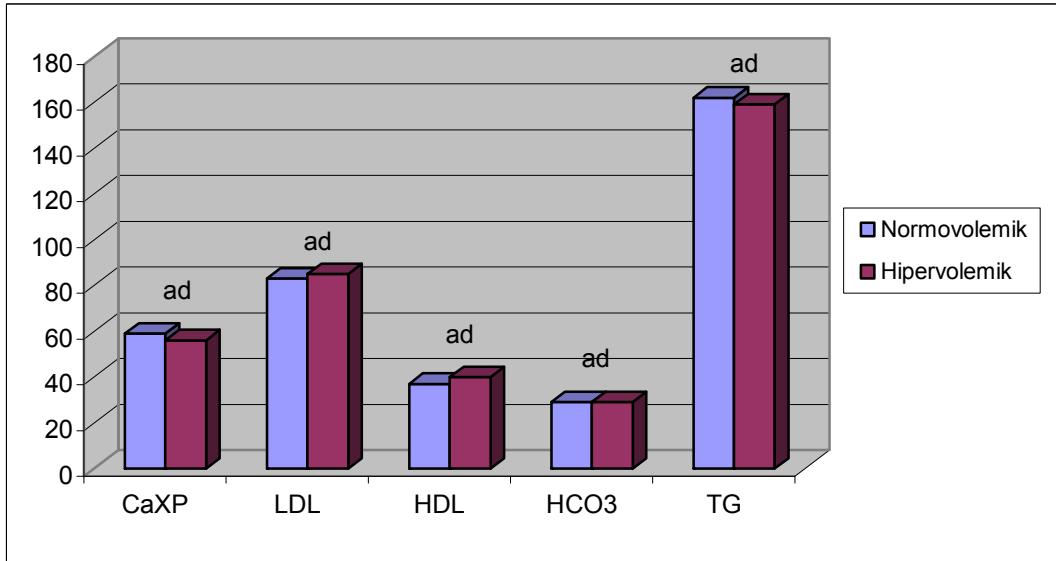
Gruplar arasında ferritin, Kitle düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında CRP, hsCRP ve KİMK ölçüm düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen ($p>0.05$) hipervolemik grupta KİMK ölçüm düzeyi normovolemik gruba göre daha yüksek saptandı (hipervolemik grupta 0.95 (0.72-1.12), normovolemik grupta ise 0.85 (0.65-1.05)). Aynı şekilde CRP düzeyleri için de gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiş olmasına rağmen hipervolemik grupta normovolemik gruba kıyasla daha yüksek saptandı (hipervolemik grupta 6.8 (1.9-20.5), normovolemik grupta ise 5 (1.8-16)).

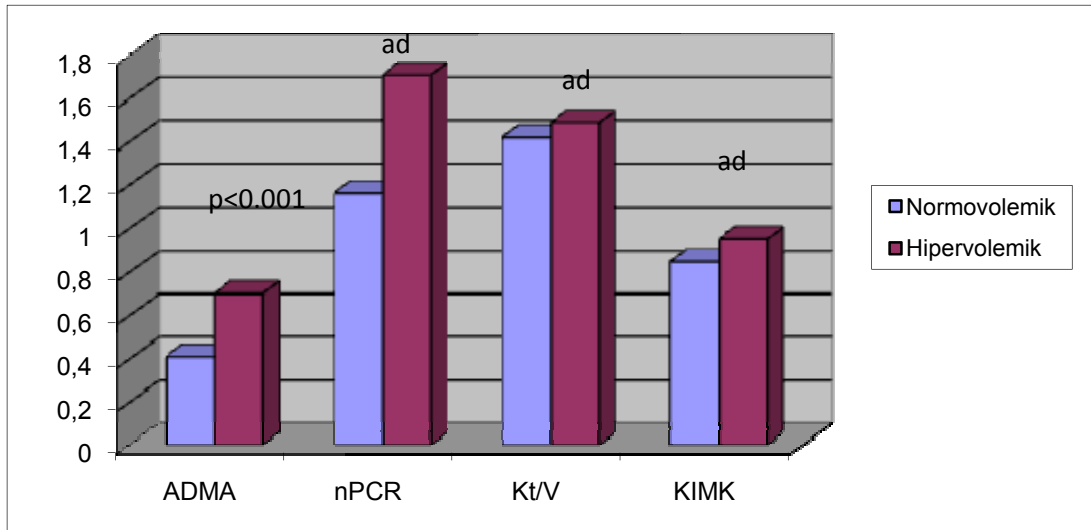
Gruplar arasında ADMA, KTİ düzeyleri ölçümleri arasında ileri derecede anlamlı olarak farklılık saptandı ($p<0.001$). Homosistein düzeyleri arasında da anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Hipervolemik grupta homosistein düzeyi 10.5 ± 0.67 saptanmışken normovolemik grupta ise homosistein düzeyi 8.9 ± 0.48 saptandı.



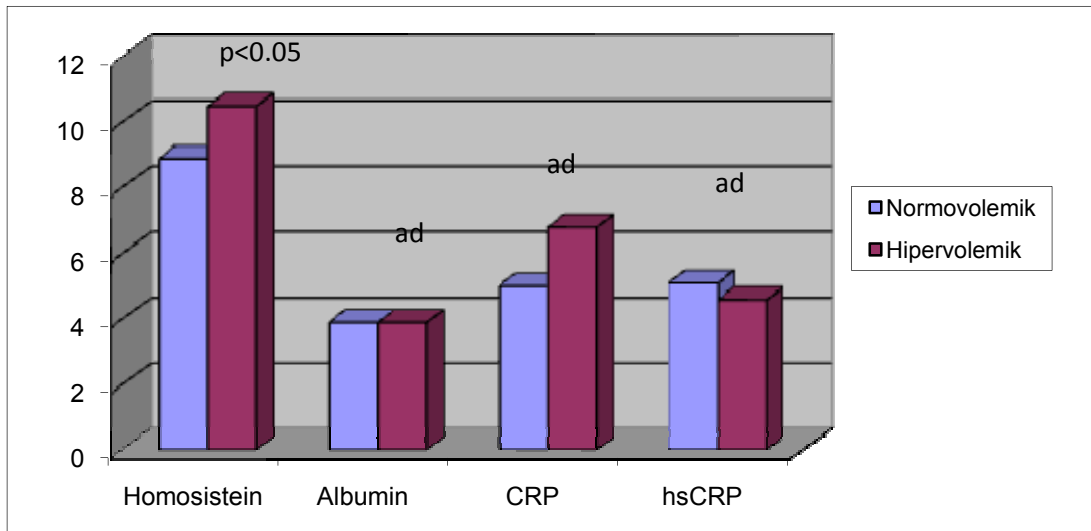
Şekil 4.6 Normovolemik ve Hipervolemik grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.



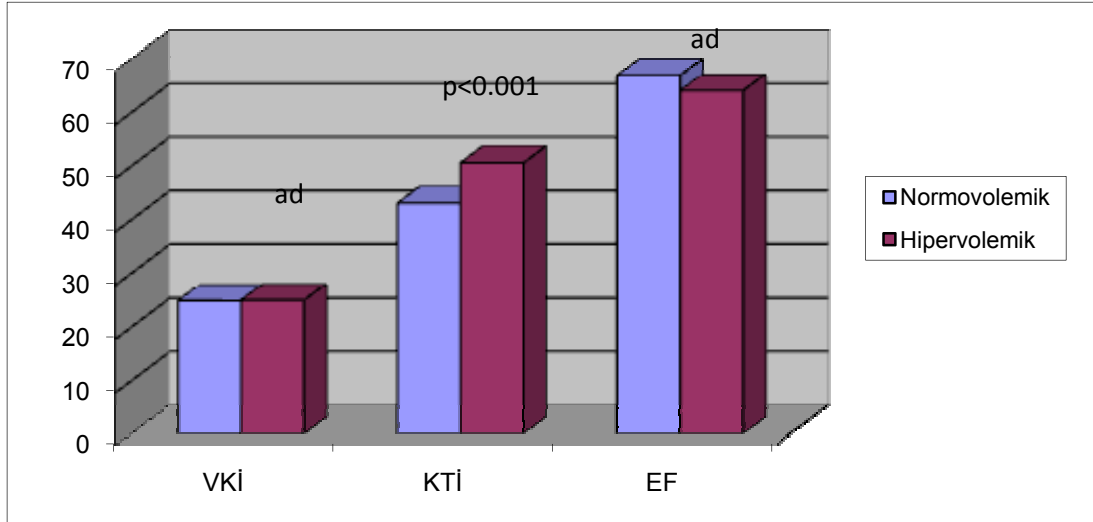
Şekil 4.7. Normovolemik ve Hipervolemik gruplarının CaXP, HCO3, LDL, TG, HDL düzeylerinin karşılaştırması.



Şekil 4.8 Normovolemik ve Hipervolemik grupların ADMA, nPCR, Kt/V ve KİMİK düzeylerinin karşılaştırması.



Şekil 4.9. Normovolemik ve Hipervolemik grupların Homosistein, Albümin, CRP, hsCRP düzeylerinin karşılaştırması.



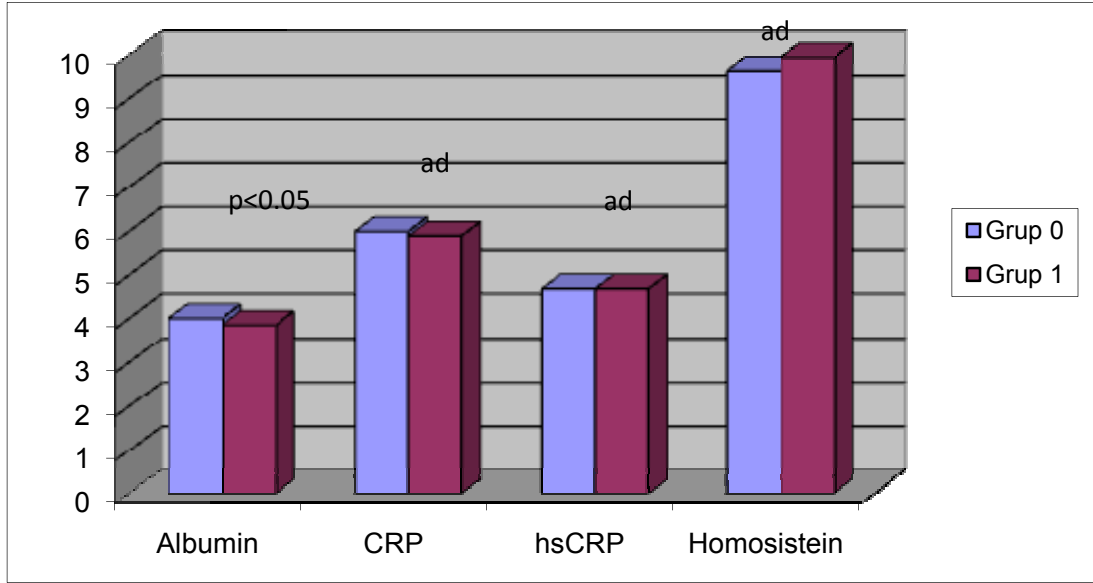
Şekil 4.10 Normovolemik ve Hipervolemik grupların VKİ, KTİ ve Ejeksiyon Fraksiyon değerlerinin karşılaştırması.

120 kişilik hasta grubu diyabetik nefropatisi olmayan (Grup 0) 79 kişi ve diyabetik nefropatisi olan (Grup1) 41 kişi olarak 2 gruba ayrıldı (Tablo 4.8). İki grup arasında cinsiyet, hemodiyaliz tedavi süresi, sigara kullanımı, nPCR, Kt/V, STA, DTA, Ca x P, ürik asit, LDL, ferritin, EF, Kitle, CRP, hsCRP, homosistein, ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

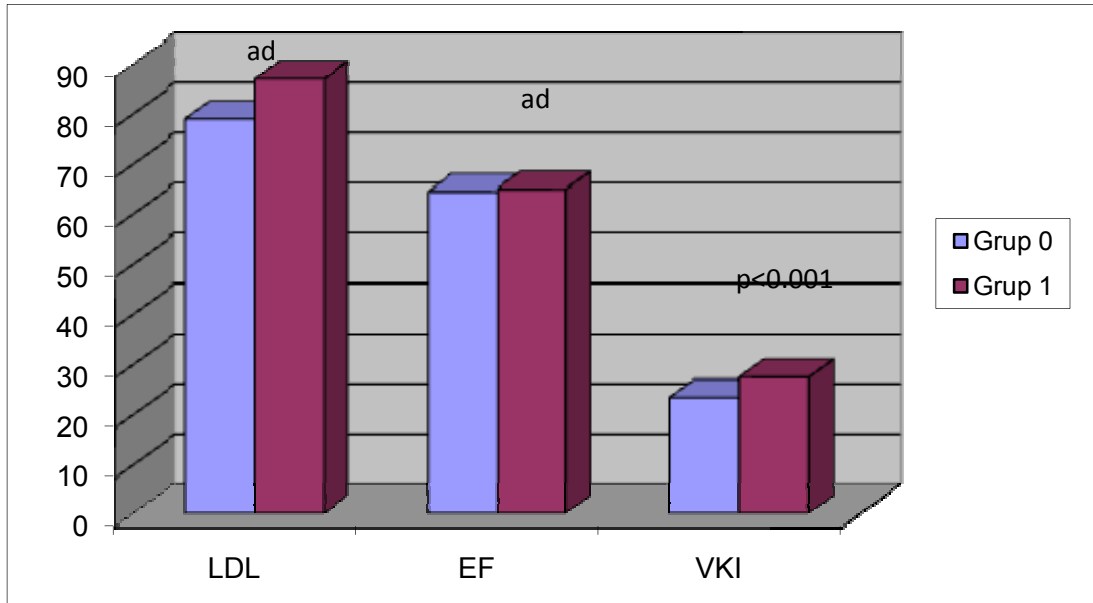
Diyabetik ve nondiyabetik gruplar arasında yaş ve albümin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p>0.05$). Diyabetik gruptaki hastaların yaş ortalamaları non diyabetik gruba göre daha ileri iken, albümin düzeyleri daha düşük bulundu. Diyabetik grupta KİMK non diyabetik gruba göre oldukça anlamlı ($p<0.01$), VKİ ise ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$) yüksek saptandı.

Tablo 4.8 Diyabetik ve Nondiyabetik gruplar arasında ortak parametrelerin karşılaştırılması.

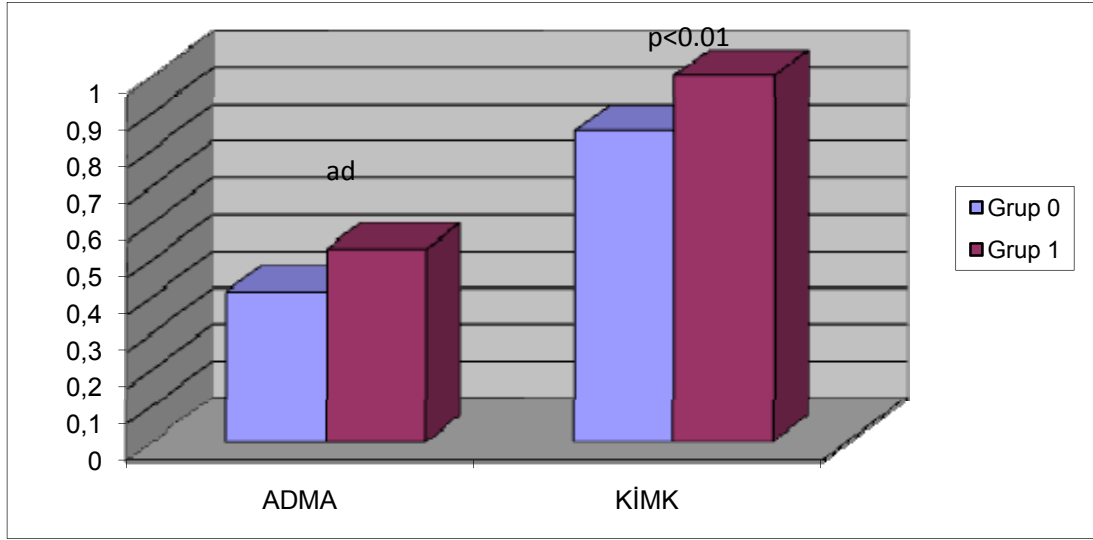
	Grup 0 (Nondiyabetik)	Grup 1 (Diyabetik)	P
Yaş (yıl)	55.53 ± 1.90	62.17 ± 1.95	p<0.05
Cinsiyet	E:50, K:29	E:21, K:20	ad
STA (mmHg)	120.6 ± 1.6	122 ± 2.5	ad
DTA (mmHg)	74 ± 0.9	75 ± 1.3	ad
VKI (kg/m ²)	23.51 ± 0.49	27.5 ± 0.74	p<0.001
Ca x P	56.9 ± 1.89	59.04 ± 2.86	ad
Ürik Asit (mg/dl)	4.72 ± 0.21	4.65 ± 0.29	ad
Ferritin (ng/ml)	714.43 ± 35.6	713.50 ± 34.18	ad
Homosistein (umol/L)	9.65 ± 0.55	9.94 ± 0.65	ad
nPCR	1.69 ± 0.04	1.67 ± 0.05	ad
Kt/V	1.46 ± 0.36	1.46 ± 0.32	ad
Kitle	229.89 ± 10.28	251.64 ± 12.14	ad
	Medyan (%25 - %75)	Medyan (%25 - %75)	
ADMA (umol/L)	0.413 (0.262-0.641)	0.529 (0.337-0.658)	ad
KİMK (mm)	0.85 (0.6-1.02)	1.0 (0.8-1.15)	p<0.01
LDL (mg/dl)	79 (62-100)	87 (73-104)	ad
EF (%)	64.5 (60-73)	65 (57-71)	ad
Albumin (g/dl)	4 (3.8-4.1)	3.85 (3.6-4)	p<0.05
CRP (mg/dl)	6 (1.65-20.50)	5.9 (2.55-15.05)	ad
hsCRP (mg/L)	4.7 (1.85-11.05)	4.7 (2.25-12.95)	ad



Şekil 4.11 Diyabetik ve Nondiyabetik gruplar arasında Albümin, CRP, hsCRP ve Homosistein düzeylerinin karşılaştırması.



Şekil 4.12 Diyabetik ve Nondiyabetik gruplar arasında LDL, EF ve VKİ düzeyleri arasındaki karşılaştırma.



Şekil 4.13 Diyabetik ve Nondiyabetik gruplar arasında ADMA ve KİMK düzeyleri arasındaki karşılaştırma.

Hastalar, KAH olmayan 61 kişi (36 E, 25 K) ve KAH olan 59 kişi (35 E, 24 K) 2 gruba ayrıldı. Her 2 grubun cinsiyet, sigara içimi, DTA, STA değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastalar ortak değişkenlikler açısından karşılaştırıldı. Her 2 grup arasında ferritin, homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). KAH olan grupta serum ADMA düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Albümin, hsCRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). KAH olan grupta hsCRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek, albümin düzeyi ise anlamlı olarak düşük saptandı. Gruplar arasında EF ve CRP düzeyleri açısından oldukça anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). KAH olan grupta CRP düzeyi yüksek, EF ise düşük saptandı. KİMK, KAH olan grupta KAH olmayan gruba kıyasla ileri derecede anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.9 Koroner Arter Hastalığı (KAH) olan ile KAH olmayan gruplar arasında ortak parametrelerin karşılaştırması.

	KAH Olmayan Grup	KAH Olan Grup	P
EF	67.98 ± 8	62.1 ± 12	p<0.01
Ferritin (ng/ml)	688 ± 291	740 ± 280	ad
STA (mmHg)	122.3 ± 2.1	119.8 ± 1.7	ad
	Medyan (%25 - %75)	Medyan (%25 - %75)	
ADMA (umol/L)	0.415 (0.290-0.696)	0.457 (0.329-0.642)	ad
Albümin (g/dl)	4 (3.8-4.1)	3.8 (3.75-4)	p<0.05
PTH (pg/ml)	249 (138-500)	209 (100-392.5)	ad
CRP (mg/dl)	3.6 (1.5-8.7)	10.2 (3.55-20.9)	p<0.01
hsCRP (mg/L)	3.7 (1.6-7.7)	6.6 (2.55-15.65)	p<0.05
Homosistein (umol/L)	8.83 (6.05-12.6)	8.36 (7.24-11.4)	ad
KİMK (mm)	0.75 (0.6-0.95)	1.05 (0.8-1.2)	p<0.001
DTA (mmHg)	76 (70-80)	73 (70-80)	ad
Cinsiyet	E:36, K:25	E:35, K:24	ad
Sigara	İçmeyen=39 İçen:22	İçmeyen:43 İçen=16	ad

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı, artan insidansı ve prevalansı, yüksek maliyeti ve kötü klinik sonuçları açısından dünya genelinde bir halk sağlığı problemidir. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalar, KVH gelişme riski açısından yüksek riskli grupta yer alırlar. Koroner arter hastalığı ve SVH görülme oranları yüksektir. SDBY olan hastaların % 40'ında KAH, % 75'inde SVH bulunmaktadır. Ayrıca, KBH'da, ölümün bağımsız belirleyicilerinden biri olan konjestif kalp yetersizliği gelişme sıklığı da yüksektir(159).

Son Dönem Böbrek Yetmezliği hastalarında mortalitenin en önemli nedeni aterosklerotik vasküler komplikasyonlardır(5). KVH nedeniyle ölüm hızı SDBY'li hastalarda normal popülasyona göre 45 yaş altında yüz kat, 45 yaş üstünde ise on kat daha yüksektir(23,24).

Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli aracı moleküllerden biri NO'tir. Aterogenezin gelişiminde rol oynayan monosit adezyonu, trombosit agregasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca vasküler süperoksit radikallerinin salınımını ve LDL oksidasyonunu da inhibe ettiği bilinen NO sentezinin bozulması ile vasküler dilatasyon ve kan akımı azalmakta ve aterosklerozisin başlamasında ve progresyonunda NO inhibisyonu önemli rol oynamaktadır(160).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinen hipertansiyon, dislipidemi ve diyabetin yanısıra; plazma homosistein düzeyi, ADMA, hs-CRP düzeyleri gibi yeni tanımlanan bazı faktörlerin de KBH olan hastalarda aterosklerozis gelişimine katkıda bulunduğu ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (117).

Bu maddelerden en önemlisi kuşkusuz NO'in endojen inhibitörü olan ADMA'dır. SDBY olan HD hastalarında yüksek ADMA düzeylerinin KİMK ile ilişkili bulunması ADMA düzeyleri ile ED ilişkisini göstermiştir.

C-reaktif protein, KVH'larda ve KBY'de morbidite ve mortalitede bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte CRP ölçümlerinin yapılan çalışmalar sonucunda KVH riskini yansıtmakta yetersiz olduğu özellikle aterosklerotik olaylarda (Mİ, inme, vasküler hastalıklar) hsCRP düzeyinin belirlenmesinin daha duyarlı bir yöntem olduğu belirtilmiştir(116).

Albumin negatif inflamasyon belirleyicisidir. KBY'li hastalarda serum albumin düzeyi düşmektedir ve albumin düzeyindeki bu azalmanın önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinmektedir(138). KBH'da düşük serum albumin seviyeleri ile aterosklerozis arasında güçlü pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir(161).

Yaptığımız literatür taramalarında kronik böbrek hastalığında ADMA düzeyi ile aterosklerozis, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler olaylar, glukoz intoleransı, ve mortalite ilişkisinin çoğu çalışmalarda irdelendiğini gördük(6,10,127,145). Kronik böbrek hastalığında dirençli hipertansiyon gelişimi ve hipertansiyon için genel önlemlerin yetersiz kaldığı bilinmektedir. Uygulanan ilaç tedavileri dışında diyaliz hastalarında kardiyovasküler olay sıklığını azaltmak için diüretik tedavisi, volüm kısıtlaması ve ultrafiltrasyon zorunlu hale gelmektedir. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda diyaliz etkinliğini kısıtlayan, mortalite ve morbidite artışında önemli bir etken olan hipervolemi ile ADMA ilişkisini içeren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda serum ADMA düzeyi ile aterosklerozis ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki ile birlikte ADMA hipervolemi ilişkisini irdelenmeye çalıştık.

Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özelliklerinin arasında farklılık olması çalışmamız için bir dezavantajdır. Fakat ADMA ve diğer inflamasyon belirteçleri yönünden anlamlı olduğu bilinen boy, kilo, VKİ, sigara kullanım sıklığı yönünden fark saptanmadı. Çalışmamızın bir diğer sınırlayıcı faktörü de hastaların tek merkezden alınmış olmasıdır. Çalışmayı gerçekleştirirken ülkemizde yürürlükte olan diyaliz hastaları için paket program dolayısı ile bazı tetkiklerin yapılmasında zorluklarla karşılaştık. Hasta grubu içinde yapılan alt analizlerde (diyabeti olan ve olmayan, hipervolemik ve normovolemik, KAH olan ve olmayan) gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, DTA, STA, lipid profili (LDL, T.Kolesterol, TG, HDL), kullandıkları ilaçlar ve yandaş hastalıklar açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Plazma Asimetrik Dimetilarginin ilk olarak 1992 yılında Vallans ve arkadaşları tarafından tanımlanan, insan kan ve idrarında tespit edilen endojen bir moleküldür. Vallance ve ark.'nın (130) (1992) hipotezine göre, böbrek yetmezliği görülen hastalarda ADMA'nın artışı vasküler NO oluşumu üzerinde inhibitör etki gösterir. Bu inhibitör etki ise koroner arter ve aterosklerozis gibi KVH'lar için

tetikleyici rol oynamaktadır. Bu buluş daha sonraki çalışmalara ışık tutmuştur. Yılmaz ve ark'nın (147) yaptıkları bir çalışmada ADMA düzeyleri KBH'da yüksek olarak saptanmış ve böbrek nakli sonrasında hastalarda ADMA düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda ED ile ilişkisini iyi bildiğimiz hastalıklarda KVH göstergesi olarak kullanılacak invaziv olmayan belirteçlerin saptanması yönündeki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. ADMA da bu belirteçlerden biri olarak rutin kullanılan belirteçler arasına girmeye adaydır.

2008 yılında Csiky (162) tarafından yapılan araştırmada elde edilen bulgulara göre, SDBY görülen hastalarda, HD sırasında ADMA seviyesinde önemli ölçüde azalma olduğu tespit edilmiştir. Ancak diyaliz sonrası veriler ile karşılaştırıldığında ADMA seviyesinin diyaliz öncesine göre az olmakla birlikte yine de yüksek olduğuna ilişkin bir sonuç elde edilmiştir. ADMA diyalizle serumdan temizleniyor olmakla birlikte serumdan ADMA temizlenmesinde asıl etkili olan yol ADMA'nın DDAH enzimi ile parçalanmasıdır. Bu nedenle diyalizle serumdan temizlense dahi kısa sürede tekrar düzeyleri yükselecektir.

Olgu kontrol ve prospektif gözlemsel çalışmalar yüksek serum ADMA seviyeleri ile major kardiyovasküler olay sıklığı arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu konu ile ilgili literatür oldukça geniş olup sonuçlar benzerdir(5,6,10). Miyazaki ve ark.'nın (138) koroner ve periferik arter hastalığı semptomları olmayan ve herhangi bir tedavi almayan 116 sağlıklı olguda serum ADMA düzeyleri ile yaş, ortalama arteriyel kan basıncı ve glukoz intoleransı arasında ilişki olduğunu gösterdikleri çalışmada ADMA düzeyleri ile KİMK'ı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış ve bu bulgu ADMA'nın aterosklerozun bir göstergesi olabileceği şeklinde yorumlanmış. Biz de çalışmamızdaki hastalarda, aterosklerozisin çok güvenilir belirteci olan KİMK ölçümünü yaptık. Literatür ile uyumlu olarak hastalarda inflamasyon belirteçleri ve serum ADMA düzeylerinin kardiyovasküler etkilerini KİMK ölçüm korelasyonu ile değerlendirdik.

Zoccali ve ark'nın (116) 90 HD hastasında yaptıkları bir çalışmada ADMA, CRP, KİMK arasındaki ilişki incelenmiştir. Başlangıç KİMK'ları normal olan hastalar 1 yıllık periyotta izlemiş, plazma ADMA ve CRP düzeylerinin KİMK progresyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda

ADMA düzeylerinin kardiyovasküler olay ve mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olduğu ve SDBY’de aterosklerozun ciddiyeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Yine Zoccali ve ark’nın (143) 225 HD hastasının ortalama 33.4 aylık takibinde, 120 major kardiyovasküler olay (fatal ve nonfatal) ve 53’ünün kardiyovasküler bir sebepten kaynaklandığı toplam 83 ölüm olgusunu kaydettikleri prospektif bir çalışmada yaş ve plazma ADMA düzeylerinin kardiyovasküler olay ve herhangi bir sebepten ölüm için bağımsız bir prediktif (önceden belirleyici özelliği olan) değeri olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada plazma ADMA düzeyi sağlıklı gruba göre HD hastalarında anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş ve ADMA düzeyinin %75 persantilden daha yüksek olduğu grupta tüm nedenlere bağlı mortalite oranında diğer gruplara göre 3 kat kadar artış tespit edilmiştir. Bu çalışmada serum ADMA düzeyi fibrinojen ve albümin düzeyi ile korele bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ADMA düzeyleri ve inflamasyon belirteçleri olarak bilinen CRP, hsCRP, homosistein, albümin düzeyleri çalışılmış, karşılaştırma analizleri yapılırken bu veriler ekokardiyografik bulgularla desteklenip araştırma dahada zenginleştirilmiştir.

Kielstein (137) (1999) ve Schmidt (160) (1999) HD hastalarında yaptıkları çalışmada, HD hastalarının serumlarındaki ADMA seviyesini, kontrol grubu serumlarındaki ADMA seviyesine göre 4–6 kat kadar yüksek tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda HD tedavisi alan 120 hastanın serum ADMA seviyeleri kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 23 bireyin ADMA seviyeleri ile kıyaslandığında literatür taramasıyla uyumlu olarak yüksek tespit edilmiştir (8.88 kat yükseklik). ADMA düzeyi ile birlikte KİMK, CRP, hsCRP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek, albümin düzeyleri ise düşük tespit edilmiştir. Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ADMA düzeyi ile birlikte KİMK, CRP, hsCRP’nin yüksek, albüminin düşük saptanması bize kronik renal yetmezlikli hastalarda serum ADMA düzeyinin ateroskleroz gelişmesinde, ED’da önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ayrıca ADMA’nın kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde ADMA düzeyi ile KİMK, CRP, hsCRP, homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu bulgu bize aterosklerozda serum ADMA düzeyinin diğer inflamasyon belirteçlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu

göstermiştir. Hemodiyaliz hastalarında ADMA'nın inflamasyon, aterosklerozis ve kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabilceği kanısındayız. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında homosistein düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde ise homosisteinin KİMK, T.kolesterol, LDL ile ilişkili olduğu görüldü. Bu bulgu homosisteinin diyaliz hastalarında ateroskleroz sürecinde önemli olduğunu göstermektedir. Fakat homosistein ile diğer inflamasyon belirteçleri arasında korelasyon saptanmaması nedeniyle homosisteinin de ADMA gibi ateroskleroz oluşumunda bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Hastalarda ölçülen KİMK düzeyleri, yapılan korelasyon analizlerinde yaş, homosistein, CRP, hsCRP, sol ventrikül kitlesi, SVH, KAH varlığı ve LDL düzeyi ile korele olduğu tespit edildi. Bu durum KRY'te KİMK'nın aterosklerozis, inflamasyon belirteci olduğunu ve KVH varlığı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilen KİMK, CRP, hsCRP, LDL, albümin düzeylerinin HD hastalarında anlamlı farklı olarak tespiti literatür ile uyumlu tespit edilmiştir.

Hastalarda yapılan korelasyon analizinde yaş CRP, hsCRP ve KİMK ile pozitif korelasyon gösterirken; EF ve albümin ile negatif korelasyon gösteriyordu. Bu durum HD hastalarında yaşlanma süreci ile birlikte ateroskleroz ve inflamasyonun ilerlediğini göstermektedir. Sigara kullanımı ile SVH arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiş olup, bu durum bize diyaliz hastalarında sigara kullanımı kontrolünün hayati önem taşıdığını göstermektedir.

Çalışmamızın hasta grubu alt analizlerinde KAH öyküsü olan grup ile KAH öyküsü olmayan grup karşılaştırmasında KAH olan grupta albümin, CRP, hsCRP, EF, KİMK düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu saptandı. KAH olan grupta serum ADMA düzeyi KAH olmayan gruba göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Serum homosistein düzeyleri arasında ise farklılık saptanmadı. Bu bulgular diyaliz hastalarında KAH varlığının serum CRP, hsCRP, KİMK ve ADMA düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular bize literatürde belirtilenlerle uyumlu olarak diyaliz hastalarında KAH varlığının göstergeleri olarak ADMA, KİMK, CRP, hsCRP, albümin düzeylerinin önemli olduğunu ve bu belirteçlerin KAH varlığının dolaylı göstergeleri olarak kullanılabilceğini göstermiştir.

Üremik hastalarda SVH kronik basınç veya volüm yüküne bir adaptasyon olarak gelişir ve başlangıçta yararlı bir cevaptır. Ancak zamanla koroner perfüzyon rezervi azalır, diyastolik sol ventrikül fonksiyonu bozulur. Bu anormal diyastolik fonksiyon kollagen birikimi ve sonrasında sol ventrikül kitlesi artışına neden olur. Üremik hastalardaki SVH'nin en önemli nedeni olarak gördüğümüz hipervolemi çalışmamızın ana ilgi odağı olmuştur. Hipervolemi tedavisi ve kontrolü ile hastalarda diyaliz etkinliğinin arttırılacağı, hipertansiyon gibi mortalite arttırıcı faktörün kontrol altına alınacağı ve hastaların yaşam kalitesinin artacağı bir gerçektir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sol ventrikül kitlesi ölçüldü. Çalışmaya katılan hasta grubunda sol ventrikül kitlesi kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Hipervolemik grupta da normovolemik gruba göre sol ventrikül kitlesinde artış tespit edildi. Yapılan çalışmalarda SVH'nin kronik renal yetmezlikte kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitede major risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bilinen SVH risk faktörleri olan anemi, hipoalbuminemi, hiperparatiroidi, kronik hipervolemi, hiperhomosisteinemi yanında yeni bir potansiyel risk faktörü de ADMA'dır. Nitrik oksit sentetazı inhibe eden ADMA'nın hipertansiyona yol açarak SVH'ne katkıda bulunacağı savunulmuştur. SVH diyaliz hastalarında zararsız bir adaptasyon değil önemli bir risk faktörüdür ve prognozu olumsuz etkiler(163). SVH uzun süreli hipertansiyonda KAH'nın önemli bir göstergesidir. Ani ölüm ve kardiyak olayların gelişim riski SVH varlığında birkaç kat daha yüksektir. SVH gelişimi için önemle üzerinde durulan hipervolemi ve ADMA düzeyleri arasındaki ilişkinin varlığı kuşkusuz merak uyandıran bir konudur. ADMA hipervoleminin nedeni mi yoksa hipervoleminin bir sonucu mu olduğunun tespiti ileriki dönemlerde bu konuya ilgi gösteren araştırmacılar için merak konusu olmaya devam edecektir.

Zoccali ve ark'nın (164) 198 SDBY'li hastayı içeren bir çalışmada serum ADMA düzeyi SVH'si olan hastalarda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş. Böylece ADMA'nın sistolik disfonksiyonu olan hastalarda normal sistolik fonksiyonu olan hastalara göre daha yüksek olduğunu, EF ile ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada sistolik disfonksiyon, sol ventrikül EF < % 45 olarak kabul edilmiş. Serum ADMA düzeyi, konsantrik SVH olan hastalarda ekzantrik SVH olan ve SVH

olmayan hasta gruplarına göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş. ADMA sol ventrikül kitlesi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

Yine Zoccali ve ark'nın (165) diyaliz tedavisi alan 254 hasta ile yaptıkları bir çalışmada asemptomatik diyaliz hastalarında sol ventrikül sistolik disfonksiyonun sık olduğu tespit edilmiştir. Ekokardiyografik olarak SVH tespit edilen, sol ventrikül kitlesi yüksek olan hastalarda serum ADMA, STA, CRP düzeyleri yüksek, serum albümin düzeyleri ise düşük saptanmıştır. Kardiyovasküler olay sıklığı ve serum ADMA düzeyi arasında ilişki saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda EF kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, sol ventrikül kitlesi, septal kalınlık, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, sistolik ve diyastolik TA kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Bu bulgular literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir(164,165). Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde hastaların KİMK'lerinin EF, sol ventrikül kitlesi, SVH varlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. ADMA düzeyleri SVH olmayan, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmasına rağmen hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde ADMA düzeyleri ile SVH varlığı, EF ve sol ventrikül kitlesi arasında ilişki saptanmadı. Bu durum bize SVH ve sistolik disfonksiyon için ADMA'nın diğer aterosklerozis ve inflamasyon belirteçlerinden bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Vinod Achan ve arkadaşları tarafından (166) 2003 yılında yapılan bir çalışmada 12 sağlıklı normotansif erkek hastaya düşük doz ADMA intravenöz infüzyon şeklinde verilmiş. Hastaların kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output ve sistemik vasküler rezistansları istirahat ve egzersiz sonrası değerlendirilmiştir. Düşük doz ADMA infüzyonu sonrasında hastaların kalp hızlarında ve kardiyak outputta düşme, kan basıncı ve sistemik vasküler rezistansta artış tespit edilmiştir. ADMA infüzyonu ile üriner dimetilamin atılımının arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışma ile ADMA'nın endotelial NOS'ı inhibe ettiği gösterilmiş olup NO inhibisyonu sonucu endotel disfonksiyonuna, hipertansiyon, kardiyovasküler disfonksiyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca ADMA düzeylerinin sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir.

Nitrik Oksit bağımlı azalmış vazodilatasyon ED ve aterosklerozisin erken göstergesidir. Çoğu çalışmada gösterildiği gibi ADMA sadece aterosklerozisin

ciddiyeti ile korele değil aynı zamanda kardiyovasküler mortalite artışı için de bir risk faktörüdür. Azalmış NO aktivitesi aterosklerozis nedeniyle kan basıncı ve renovasküler rezistans artışı ile de ilişkili bulunmuştur.(12)

Yetmezliğe giden kalp normal böbreklerde sıvı tutulmasını uyarırken, HD hastalarında yetmezliğe doğru giden böbrekler daha sonrasında kalbe zarar veren volüm fazlalığına neden olur. İyi volüm kontrolü sağlanan merkezlerde pratik olarak KKY gözlenmez. Bu merkezlerde fiziksel aktivite daha fazladır, hipertansiyon ve kardiyak dilatasyon görülme sıklığı çok daha düşüktür. HD hastalarında periferik ödem veya artmış venöz basınç yokluğu hipervolemiyi dışlamasa da, varlığı önemli bir bulgudur. Basit bir göğüs radyogramının kardiyak anomaliyi saptamada ve akciğerleri değerlendirmedeki değeri vazgeçilmezdir. En çok bilgi veren parametre ise kardiyotorasik indekstir. Ekokardiyografi ise kalbin fonksiyonu ve yapısı hakkında kantitatif bilgi sağlayan standart referans yöntemdir. Diyaliz hastalarında hipervolemiye bağlı olarak kalp bölmelerinde genişlemeler oluşacaktır. Bu durum ilk olarak sol atrium, sol ventrikül ve diyastol sonu çap artışı ile kendini gösterecektir. London ve ark.(167) tarafından 1993 yılında yapılan bir çalışmada normalin üst sınırındaki kalp bölümlerinin diyaliz hastalarında sık olduğu ve değişik serilerde % 20-50 arası sıklıkta belirgin dilatasyon olduğu vurgulanmıştır. Diyaliz hastalarında sol atriumun dilatasyonu siktir ve bu durum volüm yüklenmesi ile ilişkilidir. Çünkü ultrafiltrasyon ile atriyumun çapı sol ventrikülün durumuna bağımlı olarak akut olarak azalır. Belirgin dilatasyonu ve ılımlı hipertrofisi olan hastalar kötü prognoza sahipken, orta derecede sol ventrikül dilatasyonu yüksek ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur.

Normal böbrek işlevi olan hastalarda, kan basıncı (HT tedavisi) veya volüm yükünün (bozuk kapak onarımı) azaltılması SVH'ni geriletebilmiştir. Bu nedenle diyaliz hastalarında da SVH uygun tedavi ile düzeltilebilir. Fakat çoğu çalışmada SVH'ni geriletmede başarı sağlanamamış hatta diyaliz hastalarındaki SVH'nin kaçınılmaz olarak ilerleyen bir durum olduğu kabul edilmiştir. Volüm genişlemesinin düzeltilmesindeki yetersizlik SVH'nin devam ediyor olmasını açıklayabilir. Bu görüş volüm kontrolünü kolaylaştıran günlük diyalizlerin sonuçlarıyla desteklenmiştir. Antihipertansif ilaçlar kesildiğinde sol atrium ve ventrikül çaplarında azalmanın eşlik ettiği kan basıncında düşme dikkati çekmiştir(164). Özkahya ve ark (168) tarafından

yapılan çalışmada yoğun ultrafiltrasyon ile kan basıncı düşürülen 15 hipertansif diyaliz hastası 3 yıl süre ile izlendiğinde sol ventrikül kitlesinde belirgin olarak azalma ile birlikte kalp boyutlarında da düzelme sağlanmıştır. SVH'deki azalma kalbin diyastolik kompliyansını düzeltir ve ultrafiltrasyon esnasındaki kan basıncındaki ani düşme tehlikesi azalarak volüm kontrolü kolaylaşır. Volüm yükünün azalması en az kan basıncının düşüşü kadar önemlidir, bu iki durum birbirini etkiliyor gözükmektedir. Bu bilgiler ışığında diyaliz hastalarında SVH ile korele olduğu bilinen ADMA düzeylerinin hipervolemi ile ilişkisi merak uyandıran bir konu olmuştur. Diyaliz hastalarında hipertansiyonun en önemli nedeninin hipervolemi olduğu bilinmektedir ayrıca hipertansiyonun dolayısı ile hipervoleminin diyaliz hastalarında SVH ile ilişkisi de literatürde açıkça vurgulanmıştır. SVH ile ilişkisi iyi bilinen ADMA ve hipervolemi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların olmamasını bu alanda bir eksiklik olarak değerlendiriyoruz

Literatür taramalarımızda HD hastalarında endojen NO inhibitörü ADMA ile hipertansiyon ilişkisini araştıran birçok çalışmaya rastlanmış olup bu çalışmalarda hipertansiyon, SVH, sol ventrikül disfonksiyonu ve ADMA arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmuştur(112,156,160). HD hastalarında hipertansiyon etyolojisinde çok önemli yer tutan hipervolemi ile ED ve ADMA ilişkili yayınlara rastlanmamıştır. Çalışmamızın primer amacı HD hastalarında önemli sorunlardan biri olan hipervoleminin ADMA, ED ile ilişkisini göstermektir.

Çalışmamızda HD hastaları hipervolemik ve normovolemik olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksi, HD tedavi süresi, DTA, STA açısından farklılık tespit edilmedi. Her 2 grupta sigara kullanım sıklığı ve malnutrisyon bulgusu olarak kabul edilen albümin değerleri arasında da farklılık saptanmadı. Gruplar arasında SVH etyolojisinde önemli olan anemi açısından yine farklılık saptanmadı. HD hastalarında aterosklerozis gelişiminde önemi bilinen kalsifikasyon göstergesi olan Ca x P değerleri açısından farklılık saptanmadı. Gruplar arasında lipid profili (LDL, TG, T.Kolesterol, HDL) düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Her iki grup arasında yandaş hastalıklar ve kullandıkları ilaçlar açısından farklılık saptanmadı. İnflamasyon belirteçleri olan CRP, KİMK düzeyleri hipervolemik grupta normovolemik gruba göre daha yüksek tespit edildi fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı tespit bulunmadı. Ejeksiyon fraksiyonu

hipervolemik grupta normovolemik gruba göre daha düşüktü fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sol ventrikül kitlesi ve septum kalınlıkları hipervolemik grupta normovolemik gruba göre daha yüksek seviyedeydi fakat bu değerlerde istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hipervolemik grupta serum ADMA düzeyleri normovolemik gruba göre ileri düzeyde anlamlı farklı saptandı ($p<0.001$). Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen KTİ ölçümü ve fizik muayene bulguları ile hipervolemik olarak kabul edilen grupta normovolemik gruba göre serum ADMA düzeylerinin anlamlı yüksek saptanması ADMA düzeylerinin hipervolemi ile ilişkisini net olarak göstermektedir.

Hipervolemik grupta serum homosistein düzeyi normovolemik gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Korelasyon analizinde hipervolemik grupta serum ADMA düzeylerinin CRP, hsCRP, homosistein, KİMK ile korelasyon göstermemesi ADMA seviyesinin hipervolemi ile ilişkisinin inflamasyondan bağımsız olduğunu göstermektedir. HD hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek olan inflamasyon belirteçlerinin hasta grubu alt analizinde hipervolemik grupta normovolemik gruba göre anlamlı yüksekliği saptanmazken ADMA düzeylerinin sırası ile HD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre ve hipervolemik grupta normovolemik gruba göre ileri düzeyde anlamlı yüksek saptanması oldukça önemlidir. Bu bulgular doğrultusunda serum ADMA düzeyi aterosklerozis göstergesi olduğu gibi hipervolemi belirteci olarak kullanılabilir mi? Bu soruya gelecekte daha geniş katılımlı çalışmalarla cevap bulunacağı kanısındayız.

Sol atrium iç çapı ile KİMK arasında çok anlamlı düzeyde ilişki saptanması hipervolemik hastalarda KİMK'nın aterosklerozisin ve kardiyovasküler mortalite risk artışının göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Sol ventrikül kitlesinin hipervolemik parametreler olan SİÇ, DİÇ, septum kalınlığı ile de korele olduğu tespit edilmiştir.

ADMA artışının insulin direnci gelişimine katkıda bulunabileceği yönünde görüşler mevcuttur (169). Tip 2 DM hastalarında plazma ADMA düzeyi üzerine yapılan çalışmalarda karışık sonuçlar saptanmıştır. Örneğin, Krzyzanowska ve ark.(170) tip 2 diabetli hastalarda artmış ADMA düzeylerini rapor ederken, Pavia ve ark.(171) tip 2 diabetli hastalarda azalmış ADMA düzeyleri saptamışlardır ve bu

sonucun hastalarındaki artmış glomerüler filtrasyon hızı ve kötü glisemik kontrole bağlı olabileceğini savunmuşlardır. Sonraki yıllarda yayınlanan bir makalede ise tip 2 diyabetli hastalarda artmış ADMA düzeyinin miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve tüm nedenlerden ölüm gibi kardiyovasküler olaylar açısından güçlü bir gösterge olduğu ortaya koyulmuştur(172).

Çalışmamızdaki hastalar diyabeti olan ve olmayan gruplar olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında cinsiyet, STA, DTA, Ca x P değeri, nPCR, Kt/V, LDL düzeyleri ve sigara kullanma alışkanlıkları açısından anlamlı fark saptanmadı. Diyabetik gruptaki hastaların yaşları ve VKİ'leri nondiyabetik gruba göre daha yüksek tespit edildi. Gruplar arasında ejeksiyon fraksiyonu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Sol ventrikül kitlesi diyabetik grupta daha fazla tespit edilmesine rağmen aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetik grupta homosistein ve ADMA düzeyi nondiyabetik gruba göre daha yüksekti fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabetik grupta albümin düzeyi nondiyabetik gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük, KİMK ise diyabetik grupta non diyabetik gruba göre oldukça anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. HD hastalarında, diyabetik gruptaki serum albümin düzeylerinin non diyabetik gruba göre daha düşük, KİMK, ADMA, homosistein düzeylerinin ve sol ventrikül kitlesinin daha yüksek olması aterosklerozis ve kardiyovasküler riskin diyabetik grupta daha ciddi olduğunu göstermektedir. Diyabetik grupta yaşın nondiyabetik gruba göre daha ileri olması çalışmamızın sınırlayıcı bir faktörü olmuştur. Bu bulgular ışığında hemodiyaliz hasta grubunda KBH etyolojisi ile bağlantılı olarak da aterosklerotik hastalık ciddiyetinin farklılık gösterdiğini söyleyebiliriz. Diyabetik nefropati tüm diğer renal yetmezlik nedenlerinden daha ciddi olarak değerlendirilmelidir kanısındayız.

Sonuç olarak endojen NOS inhibitörü olan ADMA'nın kronik renal yetmezlikli hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda endotel disfonksiyonu ve aterosklerozis göstergesi olduğunu, KVH riski belirlemede önemli bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz. ADMA düzeyleri ile inflamasyon belirteçleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Fakat hemodiyaliz hastalarında ADMA ile birlikte inflamasyon belirteçlerinde yüksek saptanması nedeniyle ADMA'nın aterosklerozis gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceği söylenebilir. Bununla

birlikte ADMA'nın tüm bu istenmeyen klinik durumların nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu konusu tüm çalışmalara rağmen net değildir. Kronik renal yetmezlikte volüm kontrolünün önemi vazgeçilmezken serum ADMA düzeyi hipervolemi ile dolayısı ile de kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu ve bu ilişkinin diğer inflamasyon belirteçlerinden daha anlamlı olduğu ortaya çıkmıştır. KBH'da hipervolemi belirteci olarak kullanılmasını tavsiye ettiğimiz ADMA düzeyi ile hipervolemi ilişkisini araştırarak daha kapsamlı, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. ADMA düşürücü tedavilerin geliştirilmesi ve kullanıma geçmesi ile renal yetmezlikteki mortalitenin tüm önlemlere ek yarar getireceği kanısındayız.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza hemodiyaliz tedavisi almakta olan 120 kişilik SDBY'li hasta grubu ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 23 kişilik sağlıklı kontrol grubu alındı.

- 1) Hemodiyaliz tedavisi alan hasta grubunda ADMA düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.001$). Bu bulgu bize ADMA'nın kronik böbrek hastalığında endotel disfonksiyonu belirteci olabileceğini göstermektedir.
- 2) Hasta grubunda ADMA düzeyi ile birlikte CRP, hsCRP, KİMK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek ($p<0.001$), albümin ise ileri düzeyde anlamlı düşük tespit edildi ($p<0.001$). Bu durum ADMA'nın kronik böbrek hastalığında aterosklerozis gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.
- 3) Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde ADMA düzeyi ile KİMK, CRP, hsCRP, homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu bulgu bize aterosklerozda serum ADMA düzeyinin inflamasyon belirteçlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.
- 4) Hasta grubu ile kontrol grubu arasında homosistein düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Fakat hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde homosisteinin KİMK, T.kolesterol, LDL ile ilişkili olduğu görüldü. Bu bulgu homosisteinin diyaliz hastalarında ateroskleroz sürecinde önemli olduğunu göstermektedir.
- 5) Sigara kullanımı ile SVH arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiş olup diyaliz popülasyonunda sigara kullanımının kontrolü önem taşımaktadır ($p<0.05$).
- 6) KAH olan grupta serum ADMA düzeyi KAH olmayan gruba göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$)
- 7) KAH olan grupta CRP, hsCRP, KİMK düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.001$) Bu durum bize diyaliz hastalarında KAH belirteci olarak CRP, hsCRP, KİMK ve ADMA'nın kullanılabileceğini göstermektedir.

- 8) Hasta grubunda EF kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p<0.01$), sol ventrikül kitlesi, septal kalınlık, kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$) tespit edildi..
- 9) Korelasyon analizinde ADMA düzeyleri ile SVH varlığı, EF ve LV kitlesi arasında ilişki saptanmadı. Bu durum bize SVH ve sistolik disfonksiyon için ADMA'nın inflamasyondan bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.
- 10) Hipervolemik grupta serum ADMA düzeyleri normovolemik gruba göre ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$). Bu bulgu bize hemodiyaliz hastalarında ADMA düzeylerinin hipervolemi ile ilişkili olduğunu ve mortalite ve morbidite için hipervoleminin ciddi bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.
- 11) Korelasyon analizinde hipervolemik grupta serum ADMA düzeylerinin CRP, hsCRP, Homosistein, KİMK ile korelasyon göstermemesi, ADMA seviyesinin hipervolemi ile ilişkisinin inflamasyondan bağımsız olduğunu göstermektedir.
- 12) Hipervolemik grupta serum homosistein düzeyi normovolemik gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0.05$).
- 13) Diyabetik grupta albümin düzeyi nondiyabetik gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük ($p<0.05$), KİMK ise diyabetik grupta non diyabetik gruba göre oldukça anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$). ADMA, sol ventrikül kitlesi ve homosistein düzeyi ise diyabetik grupta nondiyabetik gruba göre daha yüksek bulundu fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Bu bulgularla hemodiyaliz hastalarında diyabetik grupta kardiyovasküler risk tüm diğer etyolojilerden daha ciddidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment .http://www.who.int/entity/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf
2. El Nahas AM, Bello AK. Chronic Kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331-40.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye 2004 Yılı İstatistik Yıllığı, Mayıs 2005
4. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12
5. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-152.
6. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63(suppl 85):S105-S110.
7. Foley RN, Patrick PS: Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998;11:239-245
8. 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.
9. Wahbi N, Dalton R N, Turner C, Denton M, Abbs I, Swaminathan R. Dimethylarginines in chronic renal failure. *J Clin Pathol* 2001; 54: 470-473.
10. Kielstein JT, Cooke JP. Should we measure asymmetric dimethylarginine in patients with coronary artery disease? 2007 Feb;53(2):161-3.
11. 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.

12. Jan T. Kielstein, MD; Stefanie M. Bode-Böger, MD, MPH; Jürgen C. Frölich, MD; Eberhard Ritz, MD; Hermann Haller, MD; Danilo Fliser, MD. Asymmetric Dimethylarginine, Blood Pressure, and Renal Perfusion in Elderly Subjects. *2003;107:1891*.
13. John P. Cooke. Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction? *Thrombosis, and Vascular Biology. 2000;20:2032*
14. Yılmaz İlker M, Eyileten T, Yenicesu M, Kronik Böbrek Hastalığında Yeni Bir Oyuncu: Asimetrik Dimetilarginin (ADMA). *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji BD, Ankara. 2007; 16 (3) 93-101*.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron 1976;16:31-41*
16. 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*
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann IntMed 130:467-70,1999*
18. 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*
19. Akpolat T, Utaş C. Kronik Böbrek Yetmezliği; *Epidemiyoloji. Türk Nefroloji Derneği, Hemodiyaliz El Kitabı 2001; 3-10*
20. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, et al. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med 321:1074-1079,1989*
21. US Renal Data System. *USRDS 2001 Annual Report, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes, and Digestive and Kidney Disease. Bethesda, MD, 2001*
22. *Türk Nefroloji Derneği Registry Raporları, 2005*

23. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S112-19.
24. Port FK: Morbidity and Mortality in Dialysis Patient: *Kidney Int.* 1994;46:1728-1737
25. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-90
26. Pastan SO, Mitchell 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.
27. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S5-13
28. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;325:163-7.
29. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
30. Owen WF, Madore F, Brenner BM. An observational study of cardiovascular characteristics of long-term end-stage renal disease survivors. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:931-6.
31. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Abbott KC. Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients in the United States. *Kidney Int.* 2002 Nov;62(5): 1799-805
32. 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

33. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
34. 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.
35. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: Value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987;294:1651-4.
36. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, on behalf of the UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–32.
37. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Cognitive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-90
38. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl.1):S79-S83,2004
39. Johnson DW: Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency. *Intern Med J* 34-50-57,2004
40. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1918-27
41. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047
42. Frei B, Forte TM, Ames BN. et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133
43. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of

endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149

44. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75
45. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: The United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int* 2003;63:1462-7
46. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3): S120-41.
47. 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.
48. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 2001;21:146-56.
49. 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.
50. Agarwal R. Systolic hypertension in hemodialysis patients. *Semin dial* 2003;16:208-13
51. 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.
52. Chen YC, Chen HH, Yeh JC, Chen SY. Adjusting dry weight by extracellular volume and body composition in hemodialysis patients. *Nephron* 2002;92:91-6.
53. Luik AJ, v d Sande FM, Weideman P, Cheriex E, Kooman JP, Leunissen KM. The influence of increasing dialysis treatment time and reducing dry

weight on blood pressure control in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Nephrol* 2001;21:471-8.

54. Medication use among dialysis patients in the DMMS. United States Renal Data System. Dialysis Morbidity and Mortality Study. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2 Suppl 1):S60-8.
55. Bakris GL. Systemic diseases and the heart-Chronic renal disease. In: Crawford MH, DiMarco JP, editors. *Cardiology*. Spain: Elsevier; 2001. 8.1.1-8.1.12.
56. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43 (5 suppl 2):1-290
57. Moist LM, Pork FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, Hulbert-Shearon T, Jones CA, Bloembergen WE: Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:556-564
58. 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.
59. Rader DJ, Cain W, Zech LA, et al. Variation in lipoprotein (a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein (a) isoform is determined by the rate of lipoprotein (a) production. *J Clin Invest* 1993; 91: 443-447.
60. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al. The association between serum Lp (a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986; 62: 249-257.
61. Barbagallo CM, Averna MR, Sparacino V, et al. Lipoprotein (a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation. *Nephron* 1993; 64: 560-564.
62. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5: 92-6.
63. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S142-56.

64. 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
65. Harper SJ, Bates DO. Endotelial permeability in uremia. *Kidney Int.* 2003;63 (Suppl 84):S41
66. 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
67. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dislipidemias in patientswith kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41 (4 suppl 3):i-iv,S1-91
68. 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
69. 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
70. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundations- Dialysis Outcomes Quality Iniative. *Am J Kidney Dis* 1997;30(suppl 3):S192-240
71. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis* 1995;25-S3
72. Zehnder C, Zuber M, Sulzer M, et al. Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventrikular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1992;61:21.
73. Metivier, Pathophysiology of anemia and focus on the heart and blood vessels. *Nephrology Dialysis and transplant.* 2000;15. suppl.3 14-18

74. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:250-6.
75. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin level in hemodialysis with asymptomatic cardiomyopathy *Kidney Int* 2000;58:1325-35
76. Portoles J, Torralbo A, Martin P, et al. Cardiovascular effect of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:541-8
77. 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
78. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure- an evolving disorder. *Kidney Int* 1993;43:436-42.
79. Sherrard DJ. Renal osteodistrofi. In: Henrich WL. *Diyaliz Prensipleri ve Uygulaması*. Lippincott Williams & Wilkins, Eczacıbaşı (çeviri), 3. Baskı, Maryland, 2004, s 381- 92.
80. 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
81. Salgueira M, Del Toro N, Moreno-Alba R, Jimenez E, Arreste N, Palma A, Vascular calcification in the uremic patient: a cardiovascular risk. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 85): 119-121.
82. Andress DI. New therapies raise new issues for lowering parathyroid hormone levels in uremic patients. *Seminars in Dialysis* 1999; 12: 282-284.
83. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S, Borgatti PP, Ciaccheri M, Diacinti D et al. Role of aging, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 335-340.

84. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C et al. Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: Role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-2040.
85. Hüting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 1994; 105: 383-388.
86. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, Rutsky EA, Fraser RG. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med* 1988; 85: 651-657.
87. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphataemia-a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2085-2087.
88. 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.
89. Lacour B, Roullet JB, Liagre AM et al. Serum lipoprotein disturbances in primary and secondary hyperparathyroidism and effects of parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 422-429.
90. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 37:854-858.
91. Liang K, Oveisi F, Vaziri ND,. Role of secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 626-630.
92. 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.
93. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG. Intact parathyroid hormone (PTH) is directly related to mortality in hemodialysis. Abstract Poster Session: PTH. American Society of Nephrology Conference, Toronto 2000.

94. Silberberg JS, Barre P, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-290.
95. Eknoyan G, Lewin A, Levi NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42-4 Suppl 3:1-201
96. Andrew G, Boston and Lori Lathiop: Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease. *Kidney Int* 1997;22:10-20.
97. Arnesen E, Refsum HM, Bonna KH: Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24: 704-709.
98. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-881.
99. Andreas V, Manuela F, Gabriela W: Major determinant of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney International* 1998;53: 1775-82.
100. Anne B. Guttermsen, Per M. Deland: Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with CRF. *Kidney International* 1997;52; 495-502
101. Margret Arnadottir, Bjorn Hutberg: Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. *Kidney International*. 1998;54: 1380-4.
102. Jane Y. Yeun: The role of Homocysteine in ESRD. *Seminars in Dialysis* 1998;11:95-101.
103. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease and mortality: an integrated view of point. *Am J Kidney Dis* 1998;32: 834-841.
104. 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.
105. 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.
106. Don BR, Kaysen GA. Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2000; 13: 249-259.
 107. Wang AY, Woo J, Wang M, et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1927-1936.
 108. 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.
 109. 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.
 110. 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.
 111. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911.
 112. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
 113. 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.
 114. 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.

115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Eng J Med* 1995;333:251-253.
119. Lüscher TF. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Myocard Ishcemia* 7,1995 (suppl:1): 515-520.
120. Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *Am J Hypertens*, 2001; 14(Suppl): 258S-63S.
121. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:23–37.
122. 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
123. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, et al. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of camp-dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol.* 1994;267:C1405–C1413.
124. 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

125. Marletta, MA., "Nitric oxide synthase structure and mechanism" *The J. Biol. Chem.*, 268 (17): 12231-4 (1993).
126. 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.
127. Vallance P, Chan NN. Endotelial function and nitric oxide:clinical relevance.*Heart* 2001;85:342-50
128. Cooke, JP., "Does ADMA cause endothelial dysfunction?", *Arteriosc.Thromb. Vasc. Biol.*, 20: 2032.-2037 (2000).
129. Suwaidi, JA., Hamasaki, S., Higano,. S.T., "Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction", *Circulation.*, 101: 948–954 (2000).
130. 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
131. 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
132. 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
133. 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).
134. Goonasekera, G.C., Rees, D.D., Woolard, P., Friend, A., Shah, V., Dillon, M.J., "Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents", *J. Hypertens.*, 15: 901–909 (1997).

135. 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).
136. Zoccali C, Kielstein JT, Asymmetric dimethylarginine: a new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(3):314-320
137. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, et 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
138. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99(9):1141-1146
139. 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).
140. Böger, R.H., Bode-Böger, S.M., Szuba, A., Tangphao, O., Tsao, P.S., Chan, J.R., Blaschke, T.F., Cooke, J.P., “Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia”, *Circulation.*, 98: 1842–1847 (1998).
141. Bucala, R., Makita, Z., Koschinsky, T., Cerami, A., Vlassara, H., “Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo”, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90 (14): 6434-8 (1993).
142. Vidal MJ, Romero JC, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release. *Eur J Pharmacol.* 1988; 149: 401-402
143. 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.

144. 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
145. Rattazzi M, Puato M, Faggin E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *Nephrol.* 2003; 16: 11-20
146. Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep.* 2006; 58: 159-178.
147. 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
148. 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
149. 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
150. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101:E16-22.
151. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O’Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1164-79.

152. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-406.
153. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18L-21L.
154. Bierman EL, Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL(eds) In: *Harrison's Principles of Internal Medicine, Thirteenth Edition*.1994. PP: 1106-1116
155. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658
156. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, et al. Determination of ADMA using a novel ELISA assay. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1377-83
157. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072–1083.
158. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al: Recommendations for quantitation of the left ventricle by 2-D echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–367.
159. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003; 325:209-13.
160. Schmidt, R.J., Domico, J., Samsell, L.S., Yokota, S., Tracy, T.S., Sorkin, M.I., Engels, K., Baylis, C., "Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients", *Am. J. Kidney Dis.*, 34: 228-234 (1999).
161. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, Cheung AK (HEMO Study group). Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 721–727

162. Csiky, B., Sulyok, E., Lakatos, O., Wittmann, I., Martens- Lobenhoffer, J., Bode-Boger, S.M., “Response of asymmetric dimethyl arginine to hemodialysis associated hypotension in end stage renal disease patients”, *Nephron. Clin. Pract.*, 108(2): 127-34 (2008)
163. Buoncristiani U, Fagugli RM, Pinciaroli MR et al. Reversal of left ventricular hypertrophy in uremic patients treated with daily hemodialysis. In: *Clinical hypertension in nephrology*. Karger, Basel ed. 1996:152-6
164. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine(ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney int* 2002;62:339-45
165. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS: Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15: 1029–1037, 2004
166. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R & Valence P, (2003) Asymmetric dimethylarginine caused hypertension and cardiac dysfunction in human and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 23:1455-1459
167. London GM, Marchais SJ, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy and arterial alteration in end-stage renal disease. Hemodynamic factors. *Kidney int.* 1993; 43 (suppl.4):42-9
168. Özkahya M, Ok E, Cirit M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1489-93
169. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome?. *Diabetologia* 2002; 45: 1609-1616.
170. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total

homocysteine in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2006;189: 236-240.

171. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Plasma concentrations of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003; 52: 303-307.
172. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Schernthaner G. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1834-1839.