

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEMODİYALİZ VE
ULTRAFİLTRASYONUN ENDOTEL FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NALAN GÜLŞEN ÜNAL**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEYHUN KÜRŞAT**

MANİSA, 2004

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığa başladığım günden itibaren, eğitimimiz için gerekli koşulları sağlayan, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Bülent KILIÇCIOĞLU'na, uzmanlık tezimin her aşamasında ilgilie, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Seyhun KÜRSAT'a, ayrıca ihtisasım boyunca bana emeği geçen tüm öğretim üyeleri ve değerli hocalarım; Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ertan ÖZDEMİR, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri, Sayın Doç. Dr. Ülkü ERGENE ve Sayın Yard. Doç Dr. Mine MISKIOĞLU'na, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Bilgin ÖZMEN, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Zeliha HEKİMSOY'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR ve Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Murat SARUÇ'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Cengiz KIRMAZ, Sayın Yard. Doç. Dr. Timur PIRILDAR ve Sayın Yard. Doç. Dr. Gamze GÖKSEL'e, Tüm branşlardaki uzmanlarıma, özellikle yardımları için Uzm. Dr. Papatya BAYRAK ve Uzm. Dr. Lokman KORAL'a, Mesai paylaştığım doktor, hemşire ve tüm sağlık çalışanlarıma, Ve son olarak her zaman yanımda olan aileme, eşime ve anlayışı için minik DOĞA'ya, teşekkür ederim.

Dr. Nalan Gülsen Ünal

KISALTMALAR

ABD: akıma bağılı dilatasyon
ADMA: asimetrik dimetilarjının
ACE: anjotensin dönüştürücü enzim
AT: anjotensin
ATP: adenzin trifosfat
BPH: benign prostat hipertrofi
cAMP: siklik adenzin monofosfat
DM: diabetes mellitus
ED: endotel distonksiyonu
EDHF: endotel kökenli hiperpolarize edici faktör
eNOS: endotelial nitrik oksit sentetaz
ET: endotelin
FGF: fibroblast büyüme faktörü
GLUT: glukoz taşıyıcısı
HD: hemodiyaliz
HT: hipertansiyon
ICAM: intercellüler adezyon molekülü
IF α : interferon α
IL: interlekin
iNOS: induktenebilir nitrik oksit sentetaz
KAH: koroner arter hastalığı
KBY: kronik böbrek yetmezliği
KVH: kardiyovasküler hastalıklar
L-NMMA: L-monometilarjının
NO: nitrik oksit
NOS: nitrik oksit sentetaz
nNOS: nöronal nitrik oksit sentetaz
PAI: plazminojen aktivatör inhibitörü
PDGF: platelet kökenli büyüme faktörü
PECAM: platelet endotelial hücre adezyon molekülü
PGI₂: prostasiklin
SDBY: son dönem böbrek yetmezliği
TGF β : transforming growth faktör β
TNF α : tümör nekroz faktör α
t-PA: doku plazminojen aktivatörü
UF: ultrafiltrasyon
VCAM: vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1. Endotel Nedir?	2
2. Endotel hücre özellikleri ve fonksiyonları	5
3. Endotel disfonksiyonu	12
4. Endotel disfonksiyonunun noninvaziv yolla gösterilmesi	12
5. Endotel disfonksiyonu, son dönem böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz	15
III. GEREÇ VE YÖNTEM	19
IV. BULGULAR	20
V. TARTIŞMA	30
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	33
VII. ÖZET	34
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	36
IX. KAYNAKLAR	38

noninvaziv ABD ölçümü ile karşılaştırmayı amaçladık. Biz tez çalışmamızda, kronik HD hastalarında izole HD'ın, HD + UF'nin ve izole UF'nin bazal değerlere göre, endotel fonksiyonu üzerine olan etkilerini kullanılmaktadır (4,5).

deyişle akıma bağlı dilatasyonunun ölçümü, noninvaziv bir yöntem olarak arter parametrelerinin yardımı ile endotel bağımlı vazodilatasyonun diğer bir kısıtıdır. Son yıllarda endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde, pratik olarak düzeltildiği bilinmektedir ancak bu konuda yapılan çalışmalar oldukça düzeltilmesi, KVH riskinin azaltılması ile bağlantılıdır (1). HD'ın ED'nu kısmi önemli rol oynayan bir faktör olarak değerlendirilmektedir (3). ED'nun regülasyonunda, antitrombotik ve antikoagülan dengenin sürdürülmesinde sonrasında günümüzde, salgıladığı mediyatörler aracılığıyla vasküler tonüs tabaka olarak tanımlanan vasküler endotel, hız kazanan çalışmalar 20. yüzyıl başlarında tüm kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan pasif bir gösterge (2).

oluşumu ve progresyonuna katkıda bulunan en önemli ve erken fizyolojik faktör salınımındaki yetersizliktir (1). ED, ateroskleroz patogenezinde plak ED'nun en önemli fonksiyonel sonucu ise, endotel bağımlı relaksasyon predispozisyon yarattığı saptanmıştır (1) (Şekil 1, 2). düz kas hücrelerinin proliferasyonuna, lökosit adezyonuna ve tromboza bozukluğu saptanmıştır, bu endotelial hasarın, arteriyel duvardaki hatta plak oluşmadan önce, en erken basamakta endotel fonksiyon lipid depozitleridir. In vitro çalışmalarda, klinik bulgular ortaya çıkmadan ve çocukluk çağında başlar, ilk histolojik belirtisi sistemik arterlerin intimasındaki Ateroskleroz, iskemik KVH'a yol açan başlıca nedendir. Aterosklerotik proses KVH, KBY'ne bağlı hemodiyaliz hastalarında en sık ölüm nedenidir.

1. GİRİŞ

Son 20 yıldır vasküler endoteliumun aktif parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğu ve vasküler tonus regülasyonu ile vasküler homeostazın devamı için vazgeçilmez olduğu kanıtlanmıştır (3,11). Sağlıklı vasküler endotelin, NO'nin de dahil olduğu, salgıladığı mediyatörler aracılığı ile vazodilatör, antitrombotik, antienflamatuar ve antikoagülan özellikleri vardır (12). Bir taraftan temelde antiplatelet, antikoagülan ve fibrinolitik özellikler sergilerken, diğer taraftan (hasarlanmanın ya da aktivasyonun ardından) prokoagülan işlevler ortaya koyma yeteneğindedir. Endotel hücreleri enfeksiyon etkenler, hemodinamik faktörler, plazma mediyatörleri ve sitokinler ile aktive olabirler (6). Bu özellikleri ile ateroskleroz gelişiminde çok önemli bir role sahiptirler (3).

NORMAL ENDOTEL FONKSİYONLARI

1980' de Furchgott ve Zawadzki, endotelde sentezlenen endotel kaynaklı gevşetici faktörü tanımlayarak, önemli bir kardiovasküler düzenleyici olduğunu vurgulamışlardır (7). En son Palmer ve ark.'nın, NO'nin endotel kaynaklı gevşetici faktör olduğunu göstermesi ile, bu konuyla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (8,9,10).

20. yy başlarında pasif bir tabaka olarak tanımlanan endotelin, 1970'li yıllarda Moncada ve Vane tarafından trombosit agregasyonunu engelleyen ve vasküler relaksasyona sebep olan, prostasiklin salgıladığı belirlenmiştir (7).

Damar duvarının ana hücresel elemanları; endotel hücreleri ve düz kas hücreleridir. Endotel hücreleri tüm damar sistemini döşeyen tek sıralı bir katman oluştururlar. Yapisal ve fonksiyonel bütünlükleri vasküler homeostaz ve dolaşım fonksiyonunun korunması için esastır. Damar endotel, kan-doku ilişkisinde aktif katılımı olan, çok yönlü multifonksiyonel bir dokudur (6).

1)- ENDOTEL NEDİR?

II. GENEL BİLGİLER

Özette vasküler endotel;

1- Hemodinamik değişiklikler ve dolaşım kaynaklı fiziksel ve kimyasal sinyaller ile uyarıldığında, geçitli vazodilatör, trombo-regülatuar maddeler, sinyal molekülleri ve büyüme faktörleri sentezler ve salgılar.

2- Antikoagulan, antitrombotik, fibrinolitik işlevleri vardır ve bu sayede nonadeziv bir tabaka oluşturarak kan akımının düzgün akışını sağlar.

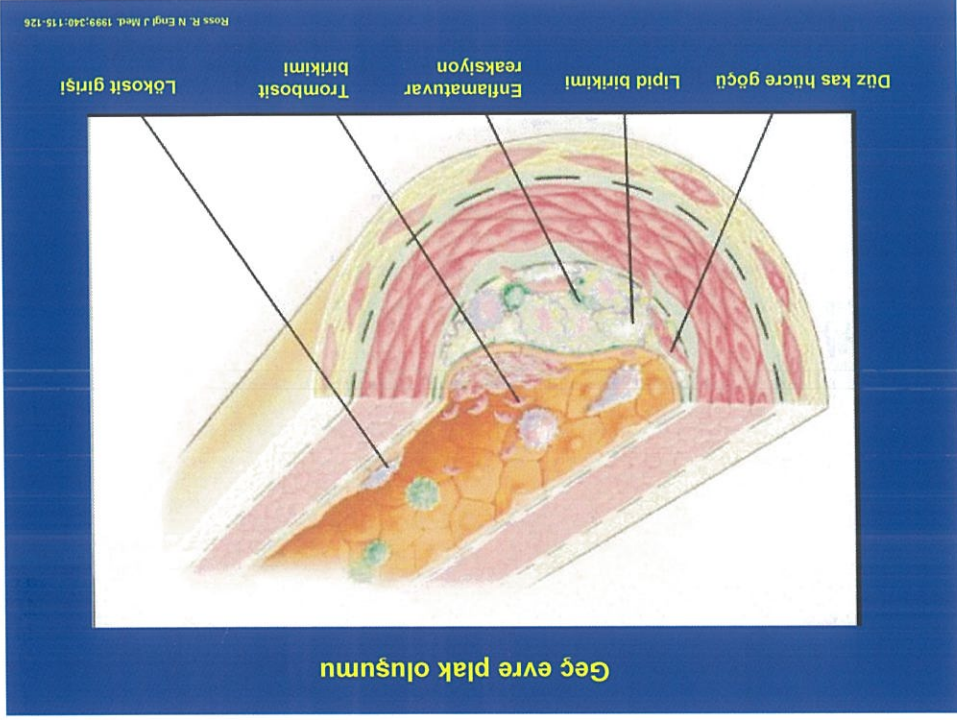
3- Dolaşımdaki lipoprotein ve eikozonoidlerin metabolizmasına yardımcı eder.

4- Yüksek molekül ağırlıklı protein ve lipoproteinlerin gevre dokuya geçişinde selektif bir bariyer olarak iş görür.

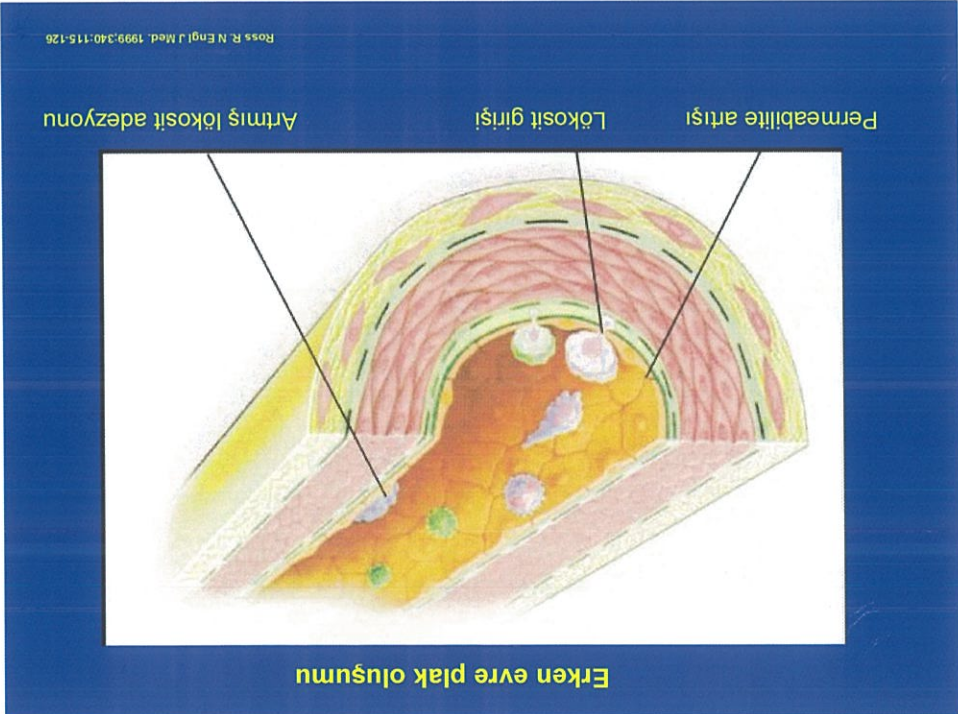
5-Vasküler büyüme, lökosit adezyonu ve immüno-lojik regülasyonda rol alır.

6- Damar duz kas tonüsünü, uyarılara yanıt olarak kontrol eder. Bu durum bir dizi membran reseptörü, kompleks intrasellüler yollar ve geçitli kasıcı-gevşetici faktörlerin sentezi ve salınımını kapsar (13).

Şekil 2. Aterosklerozda geç evre plak oluşumu.



Şekil 1. Aterosklerozda erken evre plak oluşumu.



➤ Prostasiklin : Bir prostanoid türevi olan PGI₂, sikloksijenaz yolu ile araşidonik asitten sentezlenir. Prostasiklinin primer salınım yeri vasküler endotel hücreleridir. Vazodilatör aktivitesi, vasküler düz kas hücrelerinde, bazı spesifik reseptörlerin ekspresyonu ile sağlanır. Bu reseptörlerin eksprese edilmediği damarda, endotel bağımlı vazodilatasyona katılmaz. Prostasiklin, reseptörü aracılığıyla, düz kas hücrelerinde cAMP düzeyini

Endotel hücrelerinin önemli bir görevi, antitrombotik bir yüzey sağlayarak, kan akımını kolaylaştırmasıdır. Endoteleden salınan majör antitrombotik maddeler; NO ve PGI₂'dir. Sinerjistik olarak cAMP düzeyini artırır ve trombosit agregasyonunu inhibe ederler (18).

AYARLANMASI VE HAZIRLANMASI

2- ANTİKOAGÜLAN, ANTİTROMBOTİK, FİBRİNOLİTİK MOLEKÜLLERİN

Aminoasitler için çok sayıda transport sistemi olmakla beraber, bunların içinde en önemli olanı sistem y⁺ katyonik aminoasit taşıyıcısıdır. NO'nin substratı olan L- Arginin, bu taşıyıcı sayesinde taşınır. Tümör nekroz faktör- α ve bazı diğer sitokinler L-Argininin transportunu uyarak, NO yapımını artırabilir (17). Vasküler permeabilite, hem parasellüler (sıkı bağlantılar), hem de transsellüler mekanizmalara bağlı olmakla birlikte, ödem gelişimi esas olarak sıkı bağlantıların işlev bozukluğu ile ilgilidir.

Endotel, kandaki molekül ve hücrelerin damar duvarından serbest geçişine karşı önemli bir bariyerdır. Gerekli makromoleküllerin damar duvarına geçişini sağlamak için, endoteilin özel taşıma sistemleri vardır. Glukoz transportu için endotel hücrelerinden eksprese edilen, glukoz taşıyıcısından GLUT-1 ve GLUT-4 oldukça önemlidir. (16). Endotel hücrelerinde en çok GLUT-1 izoformu bulunmaktadır.

1-PERMEABİLİTE BARIYERİNİN SÜRDÜRÜLMESİ (14,15)

2)- ENDOTEL HÜCRE ÖZELLİKLERİ VE FONKSİYONLARI:

➤ Doku faktörü: Endotel tarafından stimüle edilir. Stimülasyonu sonucunda masif fibrin birikimi ve trombosit depolanması tesbit edilmiştir. Normal koşullarda endotel hücreleri, doku faktörü eksprese etmezler. Ancak trombin, sitokin veya lipopolisakkaritler ile uyarılan endotel hücrelerinde, doku

➤ Von Willebrand faktör (Faktör VIII-v WF) : Endotel hücrelerinden, endotel hücre hasarı ve trombin aracılığı ile salınır. Trombositlerin subendotelial dokulara adezyonundan sorumludur. Ağır endotel distonksiyonunun bir göstergesi olabileceğine dair çalışmalar vardır (22,23).

3-TROMBOTİK MOLEKÜLLERİN HAZIRLANMASI

➤ Plazminojen aktivatörü (t-PA): Endotel hücrelerinden sentezlenen endojen fibrinolitik aktivitesi olan bir faktördür. Yarılma ömrü 2-3 dakikadır (21).

➤ Doku faktör yolu inhibitörü: Doku faktörü-faktör VIIa-faktör Xa kompleksindeki, faktör X'a bağlanarak trombin yapımını inhibe eder.

➤ Antitrombin III: Endoteleden eksprese edilen zayıf bir koagülasyon inhibitörüdür. Ancak heparin ve benzeri moleküller sayesinde etkisi belirgin olarak artar. Antitrombin III aktivasyonu, trombin yapımını inhibe eder (20).

➤ Trombomodülin: Intravasküler koagülasyonun düzenlenmesinde önemli görevi olan transmembran bir glikoproteindir (19). Yüksek afinite ile en önemli prokoagülan enzim olan, trombine bağlanarak Protein C'yi aktifler. Bu mekanizma trombinin etkilerini kısıtlayan en önemli mekanizmalardan birisidir. Protein S varlığında aktive protein C, faktör VIIIa ve faktör X'yi inhibe ederek trombin oluşumunu engeller (39-41).

artırarak, ATP duyarlı potasyum kanalları vasıtasıyla hücre membranını hiperpolarize ederek, kasılmayı inhibe eder.

NOS, L-Arginin analogları ile inhibe olur (7). NOS aktivasyonu endotel hücreleri için kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. NOS, kalsiyumdan bağımsızdır ve bir çok hücre geçişinde bulunur. NOS tarafından üretilen asırlı NO sentezi, abartılı fizyolojik yanıtı neden olabilir. Sitokinler tarafından regüle edilir. TNF α ve IF α , NOS salınımını artırır ancak, IL-4, IL-8, IL-10 ve TGF β , NOS salınımını azaltır. NO yapımı, endotele bağımlı vazodilatasyonun temelini oluşturur. Bu etki koroner, sistemik, mezenterik, pulmoner ve serebral arterlerde meydana gelir (36). NO, endotelde sentezlenerek damar düz kas hücrelerine difüzyonla girer, sitozolik guanilat siklazı stimüle ederek, cGMP yolu ile vazodilatasyona neden olur. Ayrıca damar lümenine salınan NO trombotiklerin ve lökositlerin endotele adezyonunu inhibe eder. Ek olarak prostasiklinle birlikte, trombotik agregasyonunu engeller ve damar düz kas hücrelerinin büyümesini inhibe

NOS tip3: Endotelial (eNOS) olmak üzere 3 tipe ayrılır.

NOS tip2: İndüklenebilir (iNOS),

NOS tip1: Nöronal (nNOS),

Arginin, guanidin ve N-terminallinden NOS tarafından sentezlenir.

➤ NO: Vasküler tonüste önemli rolü olan güçlü bir vazodilatördür. L- edici faktör.

B) Vazodilatörler: NO, prostasiklin, bradikinin, endotel kaynaklı hiperpolarize

fonksiyonu için major belirleyici konumdadır (34-36).

➤ Serbest oksijen radikalleri: Endotel hücreleri, endotelial agonistlere yanıt olarak, oksijenden türeyen serbest radikaller ve Hidrojen peroksit salgılar. Süperoksit anyonları, NO'yu kimyasal olarak inaktive eder. Endotel

Boylelikle AT 2 nin direk vazokonstriktör etkisi azaltılmış olur. AT 2, damar aktivasyonu ile uyartılan protein kinazlar aracılığı ile, DNA sentezini artırarak damar düz kas hücre proliferasyonu ve hipertrofiğine neden olur (34).

> Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör (EDHF): Endotel hücrelerinde asetilkolin ve diğer endotel bağımlı vazodilatörlerin membranı hiperpolarize ederek, düz kaslarda gevşeme yaptığı gözlenmiştir. Bu etkiye NO ve prostasiklininden farklı, başka bir faktörün etki ettiği gözlenerek, bu faktöre

vazodilatasyona neden olur (39).

> Bradikinin: Kinin ailesinin üyesi olup doku hormonudur. Kallikrein tarafından aktive ve ACE tarafından inaktive edilir. KVH'nin oluşum patogeneğinde önemlidir. Fosfolipaz A₂ aktivasyonu ile, membranda vazodilatör mediyatörler sentezlenir ve bu şekilde indirek olarak

bilinmektedir (39).

> Prostasiklin: İlk defa 1976'da Moncada ve Vein tarafından saptanmıştır (38), araşidonik asitten sikloksigenaz yolu ile oluşur, vazodilatör etkisini damar düz kasındaki spesifik reseptörleri aracılığıyla ATP bağımlı potasyum kanallarını stimüle ederek oluşturur. Ayrıca NO salınımını artırdığı da

arttırarak düzenler (37).

normal kan basıncını NO salınımının mediatörü olan bradikinin yıkımını vazokonstriksiyonla, sistemik arteriyel kan basıncı artışına neden olur. ACE, homeostazi için, bazal NO salınımı gerekir. NOS üzerinden NO inhibisyonu, ve trombin ile istenmeyen koagülasyon önlenmiş olur. İnsan kan basıncı serotonin aracılığı ile vazodilatasyonu inhibe eder. Trombosit kaynaklı ürünler bağımlı relaksasyonu uyarır ve endotel hücrelerinin varlığı, tromboksan A₂ ve salınan maddeler, NO salınımını uyarır. Trombosit agregasyonu endotele koagülasyon sırasında oluşan trombindir. Trombosit agregasyonu sırasında histamin gibi) veya trombositler tarafından salınan mediyatörler ve (vazopressin, katekolaminler gibi), damar duvarındaki otakoidler (bradikinin, NO salınımını uyaran endojen maddeler; dolayışimdaki hormonlar salınımını uyabilir.

eder. Nörohumoral mediyatörler spesifik endotel reseptörleri üzerinden NO

ise VEGF'dir. Endotel hücreleri VEGF'yi sentezlerler ve yüzeylerinde FGF ve uyarabilme gücüne sahiptir. Endotele spesifik ilk tanımlanan büyüme faktörü fibroblastların uyarılması ve anjiogenez için gerekli tüm basamakları migrasyonu ve proliferasyonunu uyarır. FGF, yara alanında makrofa ve tarafından yapılabılır. PDGF, fibroblast, düz kas hücreleri, monosit gibi, aktive makrofa, endotel, düz kas hücreleri ve geçitli tümör hücreleri PDGF, plateletlerin alfa granüllerinden aktivasyonla serbestleştirildikleri büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü.

➤ Büyüme stimulatorleri: Platelet kökenli büyüme faktörü, fibroblast

6- HÜCRE BÜYÜMESİNİN DÜZENLENMESİ

oyunlar (43).
sentezlediği; IL-1, IL-6, IL-8 ile immün sistem aktivasyonunda önemli rol histokompatibilite molekülleri ekspresyone ederek ve adezyon moleküllerinin endotel hücreleri, T lenfositlere antijen sunurken class I ve II major enfiamatuar ve immünojik patolojilerin temelini oluşturur (42,43). Vasküler gelişen endotel hasarı ile bozulur. Lökositlerin endotele bağlanması geçitli yapılarının artmasıyla, lökositlerin endotel hücrelerine adezyonu sonucu ayrıca integrinler ve selektinler) geçitli durumlarda (ateroskleroz, HT, DM gibi) adezyon moleküllerinin (Immunoglobulin süperalesi; ICAM, VCAM, PECAM, Fizyolojik koşullarda sürdürülen anti ve pro-enfiamatuar denge, hücre (41).

fizyolojik ve patolojik durumlarda (enfiamasyon gibi) oluştuğu bilinmektedir oluşan bir sistem tarafından endotel ve kan hücreleri arasındaki etkileşimin adezyon molekülleri olarak bilinen ve geçitli proteinler ve reseptörlerden Sağlıklı endotelin antideziv ve antikoagulan özellikleri vardır. Hücre

5- ENFLAMASYON VE İMMÜNİTENİN DÜZENLENMESİ

uyaranlarla aynı olup kalsiyum bağımlıdır (40).
endotel kökenli hiperpolarize edici faktör adı verilmiştir. Araşidonik asitlin p450 metaboliti olduğu düşünülmektedir, yapımı NO salınımını stimüle eden

8- DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİNLERİN OKSİDASYONU

7- EKSTRASELLÜLER MATRİKS YAPIMI: PROTEOGLİKAN, KOLLAGEN

Fibroblast proliferasyonunu düzenleyen büyüme faktörlerinin çoğu, ekstrasellüler matris yapımını da uyandır. Örneğin kollagen sentezi lökosit, fibroblast ve endotel hücrelerinden salgılanan büyüme faktörleri (PDGF, FGF ve TGF- β) ve sitokinleri (IL-1, TNF α) içeren çok sayıda moleküle uyandırır (6).

TGF- β , farklı etkilere sahiptir. Plateletleri, endotel, T hücrelerini ve aktive makrofajları içeren çeşitli hücre tiplerinden, inaktif biçimde salgılanıp, proteolitik olarak parçalanarak (örneğin, plazmin ile) fonksiyonel olur. Hücre kültüründe çoğu epitel hücre tipi için inhibitör ise de, mezenkim hücre proliferasyonunda değişik etkilere sahiptir. Düşük konsantrasyonlarda PDGF sentez ve sekresyonunu uyandır ve böylece indirek mitojeniktir, yüksek konsantrasyonlarda PDGF reseptör ekspresyonunu bloke ettiğinden, büyüme inhibitörüdür. TGF- β , ayrıca fibroblast kemotaksisini ve hücrelerden kollagen, fibronektin yapımını uyandırır, aynı zamanda metalloproteinazlarla ekstrasellüler matrisin degradasyonunu inhibe eder (6).

➤ Büyüme inhibitörleri: Heparin, TGF- β .

VEGF'ye ait reseptörleri bulundurlar. Proliferasyona neden olmalarının ötesinde, endotel hücrelerini bazal membranı parçalayan proteinazları salgılamaya yönerir, endotel hücre göçünü ve göç alan endotel hücre popülasyonundan direk vasküler tüp oluşumunu uyandır (44).

Aterosklerozun erken tanı ve tedavisi üzerine yoğunlaştığı son dönemlerde, vasküler endotel ve düz kas fonksiyonlarının ultrasonografik olarak brakial arterde akıma bağlı vazodilatasyonun (ABD) ve dilatı nitrogliserin sonrası endotelden bağımsız vazodilatasyonun noninvasiv

4)- ENDOTEL DİSFONKSİYONUN NONİNVASİV YOLLA GÖSTERİLMESİ

Endotel disfonksiyonu risk faktörleri HT, hiperkolestoremi, DM ve sigara, endotel disfonksiyonu için risk faktörleridir, ancak neden ne olursa olsun, bu mekanizmada NO ve NOS sisteminin çok önemli rolü vardır (47,48). Endotel hücrelerinde bulunan NOS enziminin görevi, L-Arginini NO'ye dönüştürmektir. NO ise, vasküler tonusta önemli rol alan güçlü bir vazodilatördür. Gerek NO aktivitesi, gerekse NOS enziminin aktivitesi oksidatif stres durumunda azalır. Oksidatif stres, ortamda toksik süper oksitlerin birikmesi sonucu gelişen durumu ifade eder. Oksijen serbest radikallerinin, endotel kökenli NO yıkımında sorumlu oldukları gösterilmiştir. Kardiovasküler risk faktörleri ortaya çıktığında bozulan homeostatik denge nedeniyle vazokonstriksiyon, HT, hücre adezyonu, tromboz, düz kas hücre proliferasyonu ve damar duvarında lipid birikimi gelişir, bu süreç aterosklerotik plak oluşumu ile sonuçlanır (49).

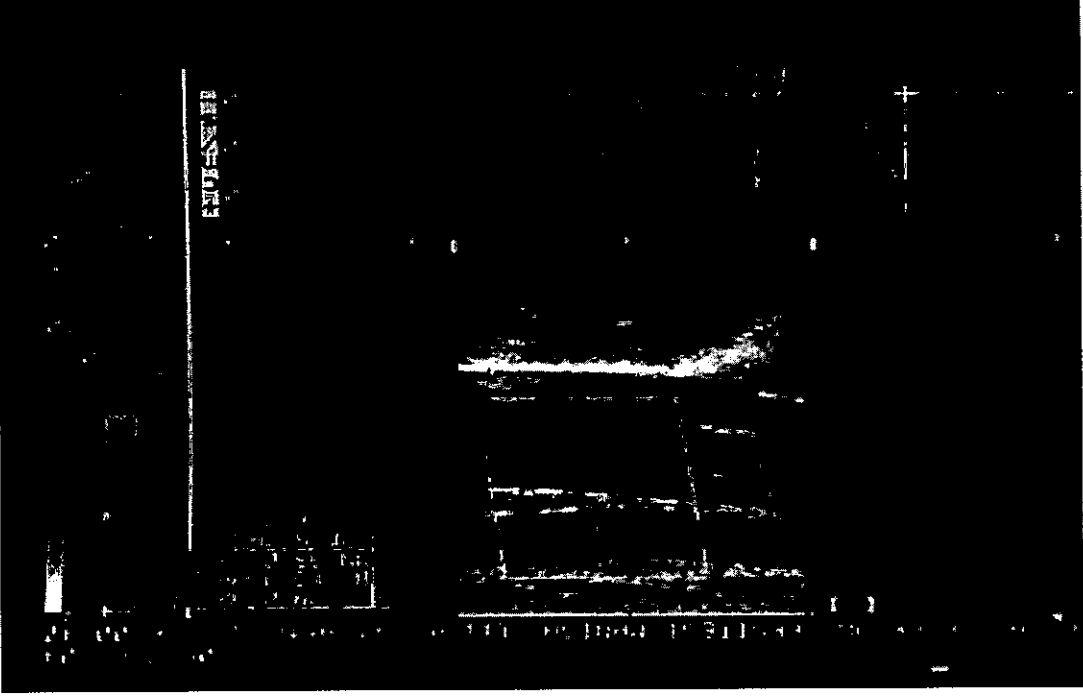
Damar hastalıkları patogeneğinde çok önemlidir. Endotel disfonksiyonunu uyaran faktörler; enflamatuvar zedelenme ve septik şoka da neden olabilen sitokin ve bakteriyel ürünleri, ateroskleroz patogeneğinde kritik rolü olan hemodinamik stresleri ve lipid ürünlerini kapsarlar (6). Endotel disfonksiyonu, aterosklerozis patogeneğinde en erken olaydır (3,12) ve disfonksiyonel endotel hücrelerinin zamanla adezyon ve protrombotik molekülleri, büyüme faktörlerini ve diğer ürünleri salgılaması ile vazodilatör fonksiyonun azalması, enflamatuvar hücre, platelet adezyonu ve koagülasyon aktivitesinde artış ile karakterizedir (3,12,45,46).

3)- ENDOTEL DİSFONKSİYONU

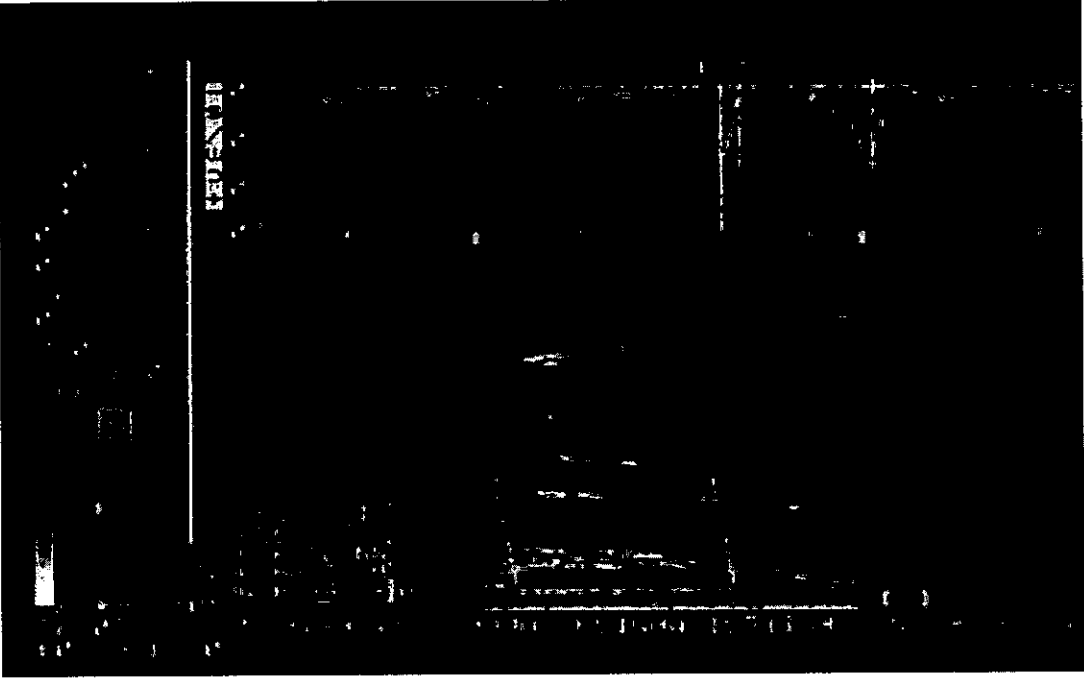
değerlendirilmesi, ED için kullanışlı ve geçerli bir yöntemdir (5,50,51). Ayrıca arteriyel parametreler ile erken aterosklerotik değişiklikleri yansıtan endotel distonksiyonu 3 farklı metod ile değerlendirilebilir.

1-Karotis sisteminde intima media kalınlığının ölçümü
2-Arteriyel duvar sertliğinin (stiffness) ölçümü
3-Büyük süperfisiyal arterlerde (Brakiyal arter gibi) ABD ölçümü
ABD, endotelden salınan NO düzeyini yansıtmaktadır. Hiperemi fazında ABD, vazodilatasyon sonrası brakiyal arterde ölçülen sistolik gapın, bazal sistolik gapa oranla artışının yüzdesi olarak hesaplanmaktadır (51-53) (Şekil 3,4).

Şekil 4. Hastaların post iskemik brakial arter parametrelerinin doppler ultrasonografi ile ölçümü



Şekil 3. Hastaların iskemisi öncesi ile brakial arter parametrelerinin doppler ultrasonografi ile ölçümü



5) ENDOTEL DİSFONKSİYONU, SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ VE HEMODİYALİZ

KBY ve HD hastalarında yaş, cinsiyet ve coğrafik özellikler açısından aynı özellikler gösteren genel popülasyona göre ateroskleroz gelişimine bağlı iskemik KVH sıklığı ve buna bağlı ölümler artmıştır (54-60).

ED, ateroskleroz gelişiminde kilit rol oynar (54,3,11) ve aterosklerotik prosesin erken döneminde oluşması nedeniyle, kardiyovasküler morbiditenin göstergesi olarak kabul edilmiştir (4). VWF, p-selentin gibi dolaylıda artmış endotel disfonksiyon göstergeleri ile, artmış KVH riski arasında çok yakın bir ilişki vardır (3,54). KBY'de artmış kan akımına karşın, vazodilatör cevapta bozulma ve prediyalitik dönemde ED göstergelerindeki artış, ED kantitartandır (3,54). Ancak KBY'de ED'nun şiddeti ile renal hasarlanmanın derecesi arasındaki ilişki daha önce yapılan pek çok çalışmaya rağmen hala açık değildir (3,54).

KBY'de HT ve dislipidemi gibi bilinen KVH risk faktörleri sık olmasına karşın, artmış oksidatif stres, anemi, hiperhomosisteinemi ve hiperparatroidi gibi üremik sendromun diğer bulguları da, ED'na katkıda bulunur (54,61,62).

SDBY ve HD hastalarında azalmış plazma NO biyoaktivitesi, NOS inhibitörü olan ADMA'nın, artmış plazma konsantrasyonu mevcuttur. Bu ED ve artmış KVH'lara bağlı mortalite riski ile ilişkilidir (59,63-66). ED'nun, KVH'da prognostik değeri gösterilmiştir ve ED'nun düzeltilmesi ile KVH riskinin azalması birbiri ile bağlantılıdır (1). Avrupa Diyaliz Transplantasyon Cemiyetinin raporunda kronik diyaliz hastalarında, yaş, cinsiyet ve coğrafik özellikler açısından aynı özellikler gösteren genel popülasyona göre kardiyovasküler mortalitenin 20 kat arttığı ifade edilmiştir (67), bu artışın, böbrek yetmezliği olmayan diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık mortalite riskinin 3 kat arttığı göz önüne alınır, ne denli önemli olduğu anlaşılmaktadır. Yaklaşık 30 yıl önce kronik diyaliz hastalarında akselere ateroskleroz tanımlanmış ve süregelen çalışmalarda bunun desteklemiştir (68).

Akselere aterosklerozda prediyaliz dönemi HT, dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi risk faktörleri oldukça önem taşır ve genel popülasyona oranla daha sık gözlenir. Birçok diyaliz hastası prediyaliz dönemde az ya da çok vasküler lezyona sahiptir (69).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ateroskleroz için risk faktörleri:

1-HT: SDBY olan hastaların büyük kısmı diyaliz öncesi dönemde hipertansiftir (70). Kronik HD hastalarında HT ile aterosklerotik değişiklikler arasındaki ilişki daha önce tanımlanmıştır (71) ve HT kontrolü ile iskemik KVKH insidansının azaldığı gösterilmiştir (72).

2-Kan akımı değişiklikleri: Kan akım hızının artması endotelin makromoleküllere karşı geçirgenliğini artırarak endotelial hasar oluşturarak aterosklerozla eğitim yarattığı düşünülmekle beraber bu konudaki çalışmalar yetersizdir.

3-Metabolik ve humoral değişiklikler:

a- Lipid metabolizması değişiklikleri: Böbrek yetmezliğinde oluşan dislipidemiden lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserit lipaz aktivitelerinin azalması sorumlu tutulmaktadır (73). KBY hastalarında serum trigliserit ve lipoprotein a yüksekliliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü mevcuttur. Okside lipoproteinlerin diğer lipoproteinlere göre daha aterosjenik oldukları bilinmektedir ve diyaliz hastalarında okside lipoprotein düzeyi artmıştır (73).

b- Glukoz metabolizması değişiklikleri: KBY'de bazal insülin seviyeleri yüksektir (74) ve hiperinsülinizm KAH için bir risk faktördür (75)

c-Hiperhomosisteinemi: Genel popülasyonda ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilen hiperhomosisteinemi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) otooksidasyonunu artırarak ve vasküler tromboza eğilim yaratarak endotel üzerine toksik etki gösterir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, diyaliz öncesi dönemde ve diyalize girdikten sonra yüksek homosistein düzeyleri saptanmıştır (73).

4-Sigara içiciliği: Genel popülasyonda olduğu gibi KBY'li hastalarda da bir

risk faktörüdür (76).

5-Diğer faktörler

a-Kalsiyum fosfor metabolizması: KBY'li hastalardaki sekonder hiperparatroidizmle bağlı değişen kalsiyum ve fosfor dengesi, oluşmuş aterosklerozda rol oynayabileceği bildirilmiştir (77).

b-Sitokinler: Biyoyumşuz diyaliz membranları nedeniyle aktive olan trombotik ve monositlerin salgıladığı, IL-1 gibi proaterojenik etkisi olduğu bilinen bazı sitokinlerin aterosklerozda rol oynayabileceği bildirilmiştir (77).

c-Diğer nedenler (östrojen eksikliği, vitamin E eksikliği, vitamin B6 eksikliği, viral enfeksiyonlar): Östrojenlerin LDL oksidasyonunu engelleyerek aterosklerozu azalttığı bildirilmiştir. SDBY'de sık görülen, östrojen eksikliğinin oluşturduğu proaterojenik etki genel popülasyondaki gibidir (70).

Günümüzde kabul gören görüşe göre, ateroskleroz risk faktörlerinin bizzat kendilerinden değil, neden oldukları etkilerin meydana getirdiği ED sonucunda gelişmektedir (49,70).

Postmortem çalışmalarda, diyaliz hastalarında aynı yaş grubunda böbrek yetmezliği olmayan hastalara göre, femoral ve karotis arterde daha fazla aterosklerotik değişiklikler saptanmış olup, kronik hemodiyaliz hastalarında normal popülasyonla karşılaştırıldığında karotis arter intima media kalınlığı artmıştır (76,78).

Böbrek yetmezliğinde bazal insülin seviyesi yüksektir (74), hiperinsülinizm iskemik KVH için bağımsız bir risk faktörüdür ve diyaliz hastalarında görülen dislipidemide azalmış insülin aktivitesi önemli rol oynar (73,75). Hemodiyaliz ile insülin rezistansının düzeldiği gösterilmiştir (77).

HD hastalarında, KVH bulgusu olan; inflamasyon ve ED göstergelerinin kan düzeylerindeki artış, bu hastalarda endotel disfonksiyonunu düşündürmektedir (62).

Bilindiği üzere L-Arjininden, NOS enzimi ile endotelde oluşan endojen NO, ABD'dan sorumludur (51,52). KBY'de ve HD hastalarında, ED'nun noninvaziv bir göstergesi olan, ABD'nun azaldığı gösterilmiştir (79,80). Bu hasta

grubunda, NOS enziminin kompetitif inhibitörleri olan metilguanidin, metile olmuş L-Arjinin analogları ; ADMA ve L-NMMA akümüülasyonu olur (81,82). Gene bu hastalarda, azalmış NO aktivitesinin bir diğer sebebi de; artmış serbest oksijen radikallerinin ve okside lipidlerin NO katabolizmasını arttırmalarıdır (83,84). ADMA'nın HD ile serumdan uzaklaştırılabildiği gösterilmiştir (82,85). ED'nun HD ile kısmen düzeltildiği bilinmektedir (54). Ancak izole HD, HD+UF ve izole UF işlemlerinin, ED üzerine olan etkilerini araştıran çalışma göze çarpmamıştır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında 2002-2004 yılları arasında takip edilen 20 kronik hemodiyaliz hastası dahil edilmiştir. Hastalara, işlem öncesi çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve sözlü onayları alınmıştır. Hastalarda arteriyel parametreler yardımı ile aterosklerotik değişiklikler ve endotel fonksiyonu, 7,5 MHz linear array transducer (Siemens Sonoline Electra) yüksek-rezoluksiyonlu doppler ultrasonografi cihazı kullanılarak, büyük süperfisiyal arterlerden olan, brakiyal arter parametrelerine bakılarak, noninvaziv olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3,4).

Önkola Erka sfigmomanometre ile 200 mmHg basınç ile 5 dakikalık iskemik uygulanmıştır. İskemi öncesi ve sonrası olmak üzere ölçümler tekrarlanmıştır. Ölçümler sağ koldan yada fistül olmayan taraftan yapılmıştır. Bu değerlendirme her hastada, interdiyalitik dönemde (bazal değerler) ve hafta ortası diyaliz seansından 4 saat sonra olmak üzere; izole HD, HD+UF ve izole UF sonrası toplam 4 kez yapılmıştır (2 hastada izole UF hipotansiyon nedeniyle yapılamamıştır). Ölçümler esnasında hastalar herhangi bir vazodaktif ajan kullanmıyordu, ölçümlerden en az 12 saat önce sigara ve kafein içeren içecek alımı kesildi ve çalışma öncesi en az 8 saatlik açlık ile değerlendirilmeye alındı. Hemodiyaliz seanslarında tüm hastalara; aynı oda ısısı (20-25 derece) ve diyalizat ısısı, aynı diyalizat konsantrasyonu (Na=140 mmol/l, Ca=1.78 mmol/l, K= 2 mmol/l, Mg = 0,5 mmol/l, Bikarbonat = 34 mmol/l) ve full sentetik (polisülfan) membranlı, 1,4 m² diyalizörler kullanılarak aynı kan akımı (250 ml/min) ile aynı koşullar sağlandı. Tüm hastalar haftada 3 kez sıklığında diyalize alındı.

İstatistik analizleri için sosyal bilimler istatistik paket programı 10.0 windows versiyonu kullanıldı. Non-parametrik testler uygulandı. Dört grup arasındaki farkı saptamak üzere Friedman testi, ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon işaret testi, korelasyon analizleri için Spearman testi ve ayrıca Mann Whitney U testleri bu çalışmada kullanıldı.

IV. BULGULAR

Tablo 1. Bazal Ölçümler

	Brakial arter sistolik gap (cm)	Brakial arter postsistolik gap (cm)	Akıma Bağlı Dilatasyon (%)
Olgu 1	0,435	0,471	8,28
Olgu 2	0,376	0,433	15,16
Olgu 3	0,379	0,449	18,47
Olgu 4	0,466	0,485	4,08
Olgu 5	0,402	0,404	0,50
Olgu 6	0,343	0,353	2,92
Olgu 7	0,421	0,441	4,75
Olgu 8	0,430	0,379	-11,86
Olgu 9	0,262	0,323	23,28
Olgu 10	0,510	0,520	1,96
Olgu 11	0,412	0,422	2,43
Olgu 12	0,442	0,441	-0,23
Olgu 13	0,568	0,683	20,25
Olgu 14	0,455	0,440	-3,30
Olgu 15	0,340	0,380	11,76
Olgu 16	0,394	0,442	12,18
Olgu 17	0,460	0,481	4,57
Olgu 18	0,360	0,390	8,33
Olgu 19	0,430	0,426	-0,93
Olgu 20	0,476	0,490	2,94
Ort ± SD	0,418± 6,66 ²	0,442± 7,45 ²	6,27± 8,58

Tablo 2. Hemodiyaliz ve Ultrafiltrasyon sonrası ölçümler.

	Giriş Kilo (kg)	UF Miktarı (ml)	% UF	Giriş Sistolik TA/mmHg	Giriş Diastolik TA/mmHg	Çıkış Sistolik TA/mmHg	Çıkış Diastolik TA/mmHg	Brakial arter çap (cm)	Post iskemik çap (cm)	Akıma Bağlı Dilatasyon (%)
Olgu 1	58,5	1000	1,70	130	60	130	70	0,432	0,453	4,86
Olgu 2	82,8	1300	1,50	160	80	160	80	0,376	0,411	9,31
Olgu 3	82,5	1500	1,81	170	60	150	70	0,495	0,506	2,22
Olgu 4	89,8	800	0,89	160	90	130	70	0,525	0,529	0,76
Olgu 5	39	300	0,76	110	70	80	40	0,366	0,387	5,74
Olgu 6	46,4	900	1,90	100	60	100	60	0,356	0,389	9,27
Olgu 7	66,2	900	1,35	100	80	90	70	0,391	0,439	12,28
Olgu 8	59	2400	4,06	120	80	110	60	0,342	0,382	11,70
Olgu 9	48,15	650	1,34	120	70	90	60	0,320	0,400	25,00
Olgu 10	65,45	950	1,45	140	70	140	80	0,490	0,510	4,08
Olgu 11	38,3	1800	4,60	120	80	110	70	0,524	0,591	12,79
Olgu 12	55,7	1500	2,60	110	70	100	60	0,366	0,390	6,56
Olgu 13	64,5	750	1,16	110	70	80	40	0,531	0,643	21,09
Olgu 14	65,3	700	1,07	120	80	110	70	0,394	0,455	15,48
Olgu 15	60,6	500	0,80	180	80	140	80	0,370	0,436	17,84
Olgu 16	80,	1400	1,74	130	70	110	70	0,410	0,487	18,78
Olgu 17	91,45	750	0,82	150	90	130	90	0,406	0,439	8,13
Olgu 18	52,2	1700	3,20	120	50	100	65	0,375	0,414	10,40
Olgu 19	68,5	1500	2,10	100	60	90	60	0,453	0,503	11,04
Olgu 20	81,6	500	0,61	150	70	150	70	0,476	0,499	4,83
Ort ± SD	64,8 ± 15,9	1099 ± 529	1,77 ± 1,0	130 ± 24	72 ± 10	115 ± 24	66 ± 12	0,419 ± 6,62 ²	0,463 ± 7,06 ²	10,6 ± 6,46

	Brakial arter sistolik gap (cm)	Brakial arter poststolemik gap (cm)	Akima Bağlı Dilasyon (%)
Olgu 1	0,442	0,483	9,28
Olgu 2	0,422	0,444	5,21
Olgu 3	0,495	0,506	2,22
Olgu 4	0,521	0,524	0,58
Olgu 5	0,395	0,366	-7,34
Olgu 6	0,360	0,444	23,33
Olgu 7	0,384	0,455	18,49
Olgu 8	0,402	0,397	-1,24
Olgu 9	0,296	0,368	24,32
Olgu 10	0,500	0,520	4,00
Olgu 11	0,493	0,514	4,26
Olgu 12	0,428	0,432	0,93
Olgu 13	0,560	0,665	18,75
Olgu 14	0,404	0,428	5,94
Olgu 15	0,354	0,392	10,73
Olgu 16	0,435	0,469	7,82
Olgu 17	0,399	0,458	14,79
Olgu 18	0,360	0,439	21,94
Olgu 19	0,361	0,395	9,4
Olgu 20	0,400	0,440	10,00
Ort ± SD	0,423 ± 6,58 ²	0,460 ± 6,84 ²	9,15 ± 8,99

Tablo 3. Hemodiyaliz sonrası ölçümler.

Tablo 4. İzole UF sonrası ölçümler.

	Giriş Kilo (kg)	UF Miktarı (ml)	%UF	Giriş Sistolik TA/mmHg	Giriş Diastolik TA/mmHg	Çıkış Sistolik TA/mmHg	Çıkış Diastolik TA/mmHg	Brakial arter çap (cm)	Post iskemik çap (cm)	Akıma Bağlı Dilatasyon (%)
Olgu 1	58,9	1400	2,37	140	70	130	60	0,395	0,417	5,57
Olgu 2	83,5	1250	1,49	160	100	160	90	0,378	0,410	8,47
Olgu 3	79,8	2000	2,50	160	90	180	100	0,432	0,434	0,46
Olgu 4	89,75	1750	1,94	130	80	140	90	0,523	0,526	0,57
Olgu 5	39	400	1,00	90	60	70	40	0,351	0,400	13,96
Olgu 6	47,6	2100	4,40	110	60	110	60	0,366	0,410	12,02
Olgu 7	65,8	500	0,75	110	90	100	80	0,442	0,470	6,33
Olgu 8	54,9	2100	3,82	120	80	80	40	0,350	0,390	11,43
Olgu 9	49,35	1350	2,73	90	60	100	60	0,292	0,356	21,92
Olgu 10	66,4	1000	1,50	140	90	130	80	0,490	0,500	2,04
Olgu 11	işlem yapılmadı									
Olgu 12	54,6	700	1,20	100	70	90	70	0,430	0,380	-11,63
Olgu 13	64,7	1400	2,16	100	60	100	60	0,572	0,640	11,89
Olgu 14	64,8	1200	1,85	160	60	130	70	0,414	0,392	-5,31
Olgu 15	61,6	2300	3,73	180	80	130	80	0,356	0,378	6,18
Olgu 16	80,5	1700	2,11	110	60	120	60	0,449	0,485	8,02
Olgu 17	90,4	750	0,82	160	80	140	80	0,388	0,399	2,84
Olgu 18	52	1500	2,80	110	90	90	70	0,400	0,440	10,00
Olgu 19	işlem yapılmadı									
Olgu 20	82,6	1500	1,81	110	60	120	60	0,480	0,410	-14,58
Ort ± SD	65,9 ± 15,3	1383 ± 559	2,16 ± 1,0	125 ± 27,3	73,6 ± 13,8	116 ± 27,6	68,9 ± 15,9	0,417 ± 6,88 ²	0,435 ± 6,83 ²	5 ± 8,99

Hasta sayısı	Komorbid hastalıklar	1
	DM+KAH+Meme Ca	1
	BPH	1
	BPH+Bilateral Hidronefroz	1
	DM	1
	DM+HT	4
	DM+KAH	2
	DM+KAH+HT	2
	DM+KAH+Miyeleodisplastik sendrom	1
	DM+Nefrolitiasis	2
	Hipotirodi	1
	HT	2
	Multinodüler Guatr	1
	Nefrolitiasis	1
Toplam: 20		

Tablo 6. Komorbid hastalık dağılımı.

mevcuttu (Tablo 6).

Eşlik eden hastalıklar tarandığında, 1 hastada DM + KAH + Meme Ca, 1'inde BPH, 1'inde BPH + Bilateral Hidronefroz, 1'inde DM, 4'ünde DM + HT, 2'sinde DM + KAH, 2'sinde DM+KAH+HT, 1'inde DM + KAH + Miyeleodisplastik sendrom, 2'sinde DM + Nefrolitiasis, 2'sinde HT, 1'inde Multinodüler guatr, 1'inde nefrolitiasis ve 1'inde de hipotirodi tanıları

Yaş ortalaması \pm SD	n=20	
	8 (%40)	Erkek
	12 (%60)	Kadın
		62,95 \pm 11,51

Tablo 5. Hastaların demografik dağılımı.

Çalışmaya alınan hastaların 8'i kadın (% 40), 12'si erkek (% 60)'di. Hastaların yaş ortalaması 62,95 \pm 11,51 olarak belirlendi (Tablo 5).

Bu çalışmaya alınan hastalar eşlik eden hastalıklar açısından DM grubu ve DM olmayan grup olarak ikiye ayrıldı, Mann-Whitney U testi ile iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı için tüm hastalar tek grup olarak kabul edildi ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. DM ve non-DM grupların karşılaştırılması.

Komorbid	Hasta sayısı	Mean Rank	p^*
hst			
Bazal ABD	DM (+)	13	P=0,552
	DM (-)	7	
HD+UF ABD	DM (+)	13	P=0,501
	DM (-)	7	
HD ABD	DM (+)	12	P=0,499
	DM (-)	7	
UF ABD	DM (+)	12	P=0,851
	DM (-)	6	

Mann-Whitney U testi $p < 0,05$

	Ort ± SD	P*
Bazal ABD	6.27 ± 8.58	P=0,003
HD+UF sonrası ABD	10.60 ± 6.46	
HD sonrası ABD	9.15 ± 8.99	
UF sonrası ABD	5.00 ± 8.99	

Friedmann p < 0,05

Tablo 9. ABD ölçümlerinin 4'lü karşılaştırılması

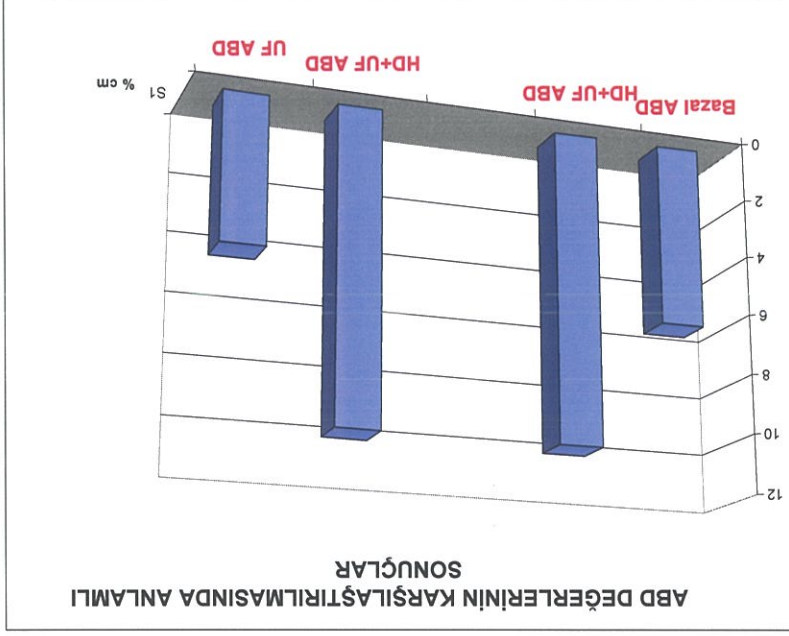
Hastaların bazal, izole HD, HD + UF ve izole UF sonrası yapılan ölçümleri ile ABD değerleri ayrı ayrı hesaplandı. 4 ölçüm sonrası ABD değerlerine Friedman testi uygulandı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (p=0,003) (Tablo 9) (Grafik 1).

Sistolik gap (cm)	Ort ± SD	p
Bazal preiskemik	0,418 ± 6,66 ⁻²	0,004
Bazal postiskemik	0,442 ± 7,45 ⁻²	
HD+UF sonrası preiskemik	0,419 ± 6,62 ⁻²	0,000
HD+UF sonrası postiskemik	0,463 ± 7,06 ⁻²	
HD sonrası preiskemik	0,420 ± 6,58 ⁻²	0,001
HD sonrası postiskemik	0,456 ± 7,84 ⁻²	
UF sonrası preiskemik	0,417 ± 6,88 ⁻²	0,047
UF sonrası postiskemik	0,435 ± 6,83 ⁻²	

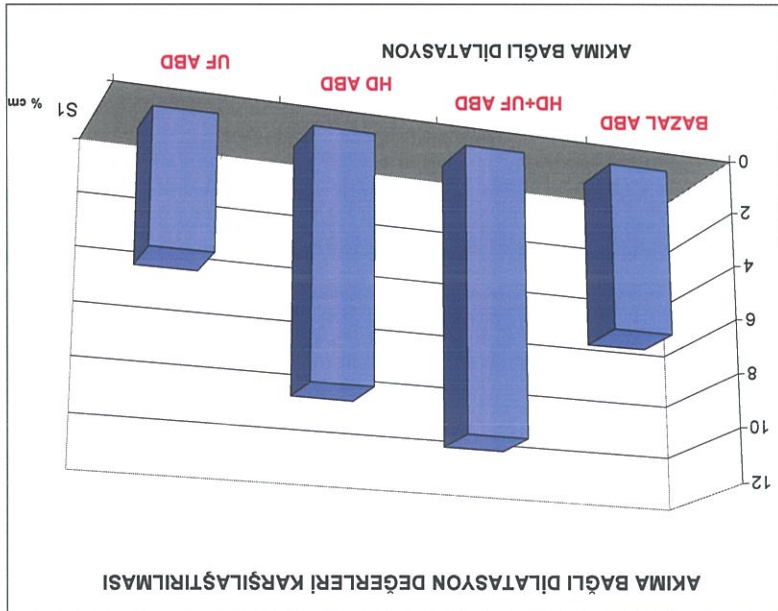
Tablo 8. Brakial arter sistolik gap artışlarının değerlendirilmesi.

Tüm gruplarda brakial arter sistolik gapının bazal değerleri ve postiskemik değerleri karşılaştırıldı, ve postiskemik sistolik gaptaki artış tüm gruplar için istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0,05) (Tablo 8).

Grafik 2. Bazal, HD+UF, izole HD ve izole UF işlemleri sonrası ABD değerlerinin ikili karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar.



Grafik 1. Bazal, HD+UF, izole HD ve izole UF işlemleri sonrası ABD değerlerinin karşılaştırılması.



	Ort ± SD	p
Bazal ABD	6.27 ± 8.58	P=0,017
HD+UF ABD	10.60 ± 6.46	
Bazal ABD	6.27 ± 8.58	P=0,243
HD ABD	9.15 ± 8.99	
Bazal ABD	6.27 ± 8.58	P=0,170
UF ABD	5.00 ± 8.99	
HD+UF ABD	10.60 ± 6.46	P=0,372
HD ABD	9.15 ± 8.99	
HD+UF ABD	10.60 ± 6.46	P=0,007
UF ABD	5.00 ± 8.99	
HD ABD	9.15 ± 8.99	P=0,053
UF ABD	5.00 ± 8.99	

Willcoxon signed test p < 0,05

Tablo 10. ABD ölçümlerinin ikili karşılaştırmaları

Fark yaratan grubu saptamak üzere ikili karşılaştırmalarda Willcoxon Signed Test kullanıldı. Bazal ABD ile HD + UF ABD değerleri ve HD+UF ABD ile izole UF ABD arasındaki ilişkinin farkı yaratan gruplar olduğu belirlendi. HD+UF'nin, bazale ve izole UF işlemine göre ED'nu daha iyi düzelttiği görüldü ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,017 ve P=0,07) (Tablo 10) (Grafik 2). Ayrıca izole HD'nin, ED üzerine olan olumlu etkisinin HD+UF işlemine göre daha az, izole UF ve bazale göre daha fazla olduğu görüldü, ancak ikili karşılaştırmalarda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p > 0,05) (Tablo 10).

	Ultrafiltrasyon yüzdesi	n	Ort \pm SD	p
HD + UF ABD	1,5'den az	11	11.32 \pm 7.71	P=0,849
	1,5'den fazla	9	9.73 \pm 4,84	
UF ABD	1,5'den az	6	3.66 \pm 8,64	P=0,779
	1,5'den fazla	12	5.68 \pm 9,46	

Tablo 11. UF miktarına göre subgrupların karşılaştırılması

İzole UF ve HD+UF yapılan hastalar kendi aralarında UF miktarı kilosunun % 1,5'undan fazla ve % 1,5'undan az olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki alt grup izole UF ABD değerleri ve HD+UF ABD değerleri ile karşılaştırıldı. ED açısından UF miktarı kilosunun % 1,5'undan az ve % 1,5'undan fazla olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (P>0,05) (Tablo 11).

Çoğu araştırmacı üremik hastalarda azalmış NO düzeyi rapor etmişlerdir, ancak HD hastalarında durum tam olarak bu şekilde açıklanamaz, zira yapılan çalışmalarda HD hastaları, NO sentezi ile ilgili hem stimülatör hemde inhibitör faktörleri içeren bir durum sergilemektedirler. Bir yandan ADMA gibi NOS inhibitörlerinin retansiyonu, azalmış NO düzeyine neden olurken (86,87), diğer yandan kan-diyalizet etkileşimi, HD'deki genel enflamatuvar durum nedeniyle artmış sitokin düzeyi ve diyalizet indüklenmiş hipotansiyon, artmış NO düzeyi ile sonuçlanır (88). HD hastalarında azalmış NO düzeyi

NOS enzimi inhibe olursa, artmış tuz tutulumu ile karşımıza çıkar (8). HT ve akselere ateroskleroz ile sonuçlanır. Sonuçta HT, eğer macula densa bu mükemmel dengenin bozulması vazokonstriksiyon, hastalık progresyonu, filtrasyon hızının normal sınırlarda sürdürülebilmesini sağlar. NO yokluğu ve devamını ve değişken tuz ekresyon düzeylerine rağmen, Glomerüler (Endotelelin 1, Anjiotensin II gibi) zit etkileri renal arterlerde vasküler tonüsün vazodilatör cevabı oluşturmaz. NO biyoaktivitesi ve vazokonstriktör ajanların NOS enzimi aracılığı ile sentezlenerek, intima medaya diffüze olarak mediyatör olduğu ortaya konulmuştur (8). Bu molekül, vasküler endotelede vasküler cevapta çok önemli rol oynayan ve klinik anlamı büyük bir

Daha önceki yıllarda, sadece uçucu bir gaz olarak bilinen NO'nun, artık Bu çalışmada amacımız bu etkileri araştırarak, birbiriyle karşılaştırmaktır. ED üzerine olan etkilerini ayrı ayrı araştırarak bir çalışmaya rastlanmamıştır. çok çalışma gözle garmaktadır ancak HD+UF'un, izole HD'in ve izole UF'un, Literatür bilgileri tarandığında HD'in ED üzerine olan etkileri ile ilgili pek büyük değer taşır.

KBY'de ve HD hastalarında ED mevcuttur (62,79,80). KVH'in en önemli mortalite sebebi olduğu bu hastalık grubunda (67,68), KVH'in erken tanı ve tedavi için büyük bir önem taşımaktadır. ED ise aterosklerotik prosesin erken göstergesidir (3,12). Bu anlamda ED'nun erken tanısı ve düzeltilmesi

V. TARTIŞMA

KBY hastalarının büyük bir kısmının prediyaliz döneminde hipertansif olduğu bilinmektedir (70). Kronik HD hastalarında HT ile aterosklerotik değişiklikler arasındaki ilişki daha önce tanımlanmış olup (94) ve HT kontrolü ile iskemik KVH insidansının azaldığı gösterilmiştir (71). Çalışmamızda, UF yapılan hastalar volüm parametrelerine göre ağırlığının % 1,5'undan daha az UF ve daha çok UF yapılanlar olarak iki subgruba ayrılarak incelendiğinde,

ek katkı sağlamaktadır. KBY olan hastalarda da, bazal dönemde en iyi düzelmeyi HD+UF'un yaptığı, ardından izole HD ve izole UF'un bazal geldiği görülmüştür. Ancak bunlar arasında istatistiksel olarak anlam ifade edenler, bazale göre HD+UF sonrası ED'ndeki düzelmeye, izole UF'a göre, HD+UF sonrası ED'ndeki düzelmeydi. HD sonrası artmış NO düzeyi ile açıklanabilen bu durum ise NOS inhibitörlerinin HD ile uzaklaştırılmasına ve heparin kullanımına (93) bağlanmıştır. Burada görülmektedir ki; HD'in ED üzerine olan pozitif etkisi, UF'a göre çok daha belirgindir ancak UF da pozitif yönde katkı sağlamaktadır.

Bizim çalışmamızda da, bazal dönemde en iyi düzelmeyi HD+UF'un yaptığı, ardından izole HD ve izole UF'un bazal geldiği görülmüştür. Ancak bunlar arasında istatistiksel olarak anlam ifade edenler, bazale göre HD+UF sonrası ED'ndeki düzelmeye, izole UF'a göre, HD+UF sonrası ED'ndeki düzelmeydi. HD sonrası artmış NO düzeyi ile açıklanabilen bu durum ise NOS inhibitörlerinin HD ile uzaklaştırılmasına ve heparin kullanımına (93) bağlanmıştır. Burada görülmektedir ki; HD'in ED üzerine olan pozitif etkisi, UF'a göre çok daha belirgindir ancak UF da pozitif yönde katkı sağlamaktadır.

Bizim çalışmamızda da, bazal dönemde en iyi düzelmeyi HD+UF'un yaptığı, ardından izole HD ve izole UF'un bazal geldiği görülmüştür. Ancak bunlar arasında istatistiksel olarak anlam ifade edenler, bazale göre HD+UF sonrası ED'ndeki düzelmeye, izole UF'a göre, HD+UF sonrası ED'ndeki düzelmeydi. HD sonrası artmış NO düzeyi ile açıklanabilen bu durum ise NOS inhibitörlerinin HD ile uzaklaştırılmasına ve heparin kullanımına (93) bağlanmıştır. Burada görülmektedir ki; HD'in ED üzerine olan pozitif etkisi, UF'a göre çok daha belirgindir ancak UF da pozitif yönde katkı sağlamaktadır.

ED açısından bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hem HD+UF , hemde izole UF subgruplarında sonuç benzerdir. Hipervolemimin HT ile sonuçlandığı göz önüne alınırsa bu durum ilgi çekicidir. Cross ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada, tekrarlayan volüm yükünün ABD değerlerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığına dikkat çekmişlerdir (90), ancak HD hastaları için bu durumun geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Buradan çıkarabileceğimiz sonuç ise, bu hasta grubunda, üremik durumun, ED üzerine volüm yükünden daha fazla zarar verdiği ancak volüm kontrolünün HD'ın etkisini güçlendirdiği olabilir.

parametrelerle yapılacak gelişmalara ihtiyaç vardır. Ayrıldığından ek katkı sağlayabilir.

ilaçların kullanılması (ACE inhibitörleri gibi), hasta övolemik olsada ED faktörlerden biri olarak görüldüğüne göre, NO biyoyararlanımını artıran 4) KBY ve HD hastalarında NO biyoyararlanımının bozulması temel gücünü artıracaktır.

3) ED'nu, ABD yanısıra, plazma Endotel fonksiyonu göstergeleri ile (NO, VWF, fibrinogen, solubl p-selaktin, ADMA vs. gibi) desteklenmesi gelişmanın hastalarındaki ED derecesi ile ilgili daha iyi bilgi verebilir.

2) Kontrol grubu ile gelişme grubunun bazal ölçümlerinin karşılaştırılması HD sonuçlar çıkarabilir.

1) Hasta sayısının az olması, istatistiksel sonuçları etkileyebilir, daha çok sayıda hasta ile yapılacak gelişmada istatistiksel açıdan daha anlamlı sonuçlar çıkarabilir.

Çalışmayı sınırlandıran durumlar ve öneriler:

Bu gelişme sonucunda, kronik HD hastalarında ED varlığı desteklenmiştir. HD+UF ise, izole HD, izole UF ve bazal değere göre ED'nu en iyi düzelterek işlem olarak saptanmıştır. Bu durum, kronik HD hastalarında HD'ın, ED'nu düzelttiği yönündeki gelişmeleri destekler niteliktedir. Volüm kontrolünün ise ED üzerine olan etkisi azdır, ancak kronik HD hastalarında interdiyalitik dönemde volüm kontrolünün iyi olmasının ED açısından ek fayda sağladığı da bu gelişmanın sonuçları arasındadır.

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmaya 2002-2004 yılları arasında Celal Bayar Üniversite Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında takip edilen 20 hemodiyaliz hastası dahil edilmiştir. Brakial arter reaktivitesi, 7,5 MHz linear array transducer (Siemens Sonoline Electra) yüksek-rezoluşyonlu doppler ultrasonografi cihazı ile değerlendirildi. Erka sfigmomanometre ile 200 mmHg basıncı ile 5 dakikalık iskemik uygulandı. İskemik öncesi ve sonrası olmak üzere ölçümler tekrarlandı. Ölçümler sağ koldan yada fistül olmayan taraftan yapıldı. Bu değerlendirme her hastada, interdiyalitik dönemde (bazal değerler) ve hafta ortası diyaliz seansından 4 saat sonra olmak üzere; izole HD, HD+UF ve izole UF sonrası toplam 4 kez tekrarlandı (2 hastada izole UF hipotansiyon nedeniyle yapılamamıştır). Ölçümler esnasında hastalar herhangi bir vazodilatör ajan kullanılmıyordu, ölçümlerden en az 12 saat önce sigara ve kafein içeren içecek alımı kesildi ve çalışma öncesi en az 8 saatlik açlık ile değerlendirilmeye alındı. Hemodiyaliz seanslarında tüm hastalara;

olarak değerlendirilmedi amaçladık.

ve izole UF işlemlerinin endotel fonksiyonu üzerine olan etkilerini, noninvaziv ve invaziv olarak değerlendirilmedi amaçladık. Bu çalışmada, kronik hemodiyaliz hastalarında, bazal, HD+UF, izole HD olması nedeniyle erken tanı ve tedavisi oldukça önem taşımaktadır.

Hemodiyaliz hastalarında, K/VH'nin ciddi mortalite ve morbidite sebebi ABD ölçümü, noninvaziv bir yöntem olarak kullanılmaktadır (5,50,51).

Son yıllarda, ED'nun değerlendirilmesinde, brakial arter parametreleri ile edilmektedir (1-4,11,12,54-60).

progresyonuna katkıda bulunan en önemli ve erken göstergesi olarak kabul edilmektedir. ED ise, ateroskleroz patogeneğinde plak oluşumu ve gösteren ve vasküler homeostazda vazgeçilmez bir organ olarak karşımıza vazodilatör, antiadeziv, antiinflamatuvar ve antikoagülan özellikler başlıca nedendir. Vasküler endotel ise, salgıladığı mediyatörler aracılığı ile nedenidir. Ateroskleroz, iskemik kardiyovasküler hastalıklara yol açan Kardiyovasküler hastalıklar, hemodiyaliz hastalarında en sık ölüm

VII. ÖZET

aynı oda (20-25 derece) ve diyalizat ısısı, aynı diyalizat konsantrasyonu (Na=140 mmol/l, Ca=1.78 mmol/l, K=2 mmol/l, Mg=0.5 mmol/l, Bikarbonat = 34 mmol/l) ve full sentetik (polisülfan) membranlı, 1,4 m² diyalizörler kullanılarak aynı kan akımı (250 ml/min) ile aynı koşullar sağlandı. Tüm hastalar haftada 3 kez sıklığında diyalize alındı.

Sonuç olarak, dört işlem sonrası ABD değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,003). Fark yaratan grupları saptamak üzere yapılan ikili karşılaştırmalarda HD+UF işlemi sonrası ABD değerleri ile ABD değerleri ve izole UF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,017) (p=0,007). Bu durum, etkin HD+UF'nin endotel fonksiyonunu izole HD yada izole UF nazaran çok daha iyi düzelttiğini göstermiş ve önemini vurgulamıştır.

Cardiovascular diseases are the most frequent mortality cause in hemodialysis patients. Atherosclerosis is the main cause which leads to ischaemic cardiovascular diseases. Vascular endothelium is the crucial organ in vascular homeostasis which shows vasodilator, antithrombotic, anti-inflammatory, anticoagulant features by means of mediators that it excretes. Endothelial dysfunction is an important early event in the pathogenesis of atherosclerosis contributing to plaque initiation and progression (1-4, 11, 12, 54-60).

Recently, measurement of endothelium dependent vasodilatation (flow mediated dilatation) and endothelium independent vasodilatation of the brachial artery has been proposed as a method to noninvasively assess vascular endothelial function and smooth muscle function, respectively (5, 50, 51).

In hemodialysis patients early diagnosis and treatment is extremely important since cardiovascular diseases are the cause of serious mortalities and morbidities.

In this study we have targeted to evaluate the effects of base, HD+UF, isolated HD and isolated UF processes on endothelial function as a noninvasive method. The study has included twenty patients who had been followed 2002-2004 in Celal Bayar University Hospital, Division of Internal Medicine, Nephrology Unit. Brachial artery reactivity evaluated by using 7,5 MHz linear array transducer (Siemens Sonoline Electra) high-resolution doppler ultrasound. A five minute ischaemic with 200 mmHg pressure was applied by using Erka sfigmomanometer. The measurements have been taken before and after ischaemia. The measurements have been taken from either right arm or without fistula. The evaluation for each patients has been redone totally four times as in intradialytic period (basal), and after four hours from dialysis treatment in mid-week, after isolate HD, HD+UF and isolate UF. During the measurements the patients have not used any vasoactive agents. Eating, smoking and drinking containing caffeine have been

VIII. SUMMARY

ceased at least twelve hours before the measurements. By using same room (20-25 degrees centigrade), same dialyzer heat and concentration (Na=140 mmol/l, K= 2 mmol/l, Mg=0,5 mmol/l, bicarbonate=34 mmol/l) and 1,4 m² dialyzer with full synthetic (polysulfan) membranes, the same condition and blood flow (250 ml/min) have been provided for all the patients in hemodialysis sessions. All the patients have been taken in hemodialysis sessions three times in a week.

As a result, when flow mediated dilatation data after four transactions were compared each other, statistically significant diversity has been determined (p=0,003). In comparison to determine the groups that cause the diversity, statistically significant diversity has been determined between flow mediated dilatation data after HD+UF applying and basal flow mediated dilatation data and isolated UF data. This shows and emphasize its importance that the volume control with effective HD+UF make the endothelial dysfunction much better compared to isolated HD and isolated UF.

- 10- Palmer RM, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L- Arginin is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;153:1251-1256
- 11- Bonetti et al. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003;23:168
- 12- Brian R Clapp, Aron D. Hingorani, et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxid bioavailability and increased oxidant stress. *European Society of Cardiol.* 2004;6:20
- 13- Lucher TF. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *J Myocard Ischemia* 1995;7(1):15-20
- 14- Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;17:1137-1140
- 15- Libby P. Molecular basis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850
- 16- Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L. Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 2003;83:183-252
- 17- Bogle RG, Macallister RJ, Whitney GSJ, Vallance P. Induction of NO monomethyl L-Arginine uptake: a mechanism for differential inhibition of NO synthases? *Am J Physiol Cell Physiol* 1995;269:C750-756
- 18- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987;92:639-646
- 19- Sadler JE. Thrombomodulin structure and function. *Thromb Haemost* 1997;78:392-395
- 20- Marcum JA, Rosenberg RD. Anticoagulant active heparinlike molecules from vascular tissue. *Biochemistry* 1984;23-1730

- 21- Chandler WL, Alessi MC, Aillaud MF, Hendersen PV. Clearance of tissue plasminogen activator (t-PA) and t-PA/PAI I complex. *Circulation* 1997;96:761-768
- 22- Lip GYH, Blann E. Von Willebrand factor. A marker of endothelial dysfunction in vascular disorders. *Cardiovasc Research* 1997;34:255-265
- 23- Manucci PM. Von Willebrand factor. A marker of endothelial damage? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1998;18:1359-1362
- 24- Nernerson Y. Tissue factor: Then and now. *Thromb Haemost* 1995;74-180
- 25- Huber K. Plasminogen activator inhibitor type-1: Basic mechanisms, regulation and role for thromboembolic disease. *J Thrombosis and Thrombolysis* 2001;11(3):183-193
- 26- Morgaglione M, Di Minno G, Grandone E et al. Abnormally high circulation levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 in patient with a history of ischemic stroke. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1994;14:1741-1745
- 27- Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor 1 and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: Evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98:2241-2247
- 28- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-415
- 29- Webb D, Vallance P. Endothelial function in hypertension. *Vascular biology of endothelin system*. Editors Webb DJ, Gray GA. Springer, NY, 1997

- 30- Wagner OF, Christ G, Wojta T. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1992;(1):166-168
- 31- Subोध V, Todd A. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology. *Cardiology in Review* 2001;9(5):250-252
- 32- Webb D, Vallance P. Endothelial function in hypertension. *Vascular biology of endothelin system*. Editors Webb DJ, Gray GA. Springer, NY, 1997
- 33- Ergul A. Hypertension in black patients, an emerging role of endothelin system in salt sensitive hypertension. *Hypertension* 1999;36:62-67
- 34- Webb D, Vallance P. Endothelial function in hypertension. *Endothelin in hypertension: A role of vascular hypertrophy?* Ed. Schiffrin EL. Springer, NY, 1997
- 35- Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153-2157
- 36- Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998;44:1809-1819
- 37- Nava E, Wiklund NP, Salazar FJ. Changes in nitric oxides release in vivo in response to vasoactive substances. *Br J Pharmacol* 1996;119:1211-1216
- 38- Moncada S, Gryglewski R, et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663-665
- 39- Gavras H, Gavras I. Endothelial function in cardiovascular disease: The role of bradykinin. *Science Pres*, 1997
- 40- Kharbanda RK, Deanfield JE. Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis*. 2001 Sep;12(6):485-491

- 41- Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;38(2):77-85
- 42- Müller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(2):77-85
- 43- Kriegerstein CF, Granger DN. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am J Hypertension* 2001;14(6):44-54
- 44- Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-152.
- 45- Goldsmith IR, Blann AD, Patel RL, Lip GY. Plasma fibrinogen, soluble P-selectin, and von willebrand factor in aortic valv disease: evidence for abnormal haemorrhology, platelet activation, and endothelial dysfunction (letter). *Heart* 2000;83:577-578
- 46- Bombelli T, Mueller M, Haeblerl A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997;77:408-423
- 47- Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153-2157
- 48- Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998;44:1809-1819
- 49- Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N England J Med* 1994;330:1431-38
- 50- Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-1319
- 51- Oflaz H, Pusuroglu H, Genchallac H, Demirel S, Bugra Z, et al. Endothelial function is more impaired in hemodialysis patients than renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003;17:528-533

- 52- Mizaki H, Matsuo H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: effect of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation* 2000 Mar 7;101(9):1002-1006
- 53- Cross JM, Donald A, Vallance PJ, Deanfield JE, Woolfson RG, MacAllister RJ. Dialysis improves endothelial function in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1823-1829
- 54- Martin J, Landray, David C, Wheeler, Gregory Y.H, Lip, David J, Newman, Andrew D, Blann, Fiona J, McGlynn, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patient with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *American Journal of Kidney Disease* 2004;43(2)
- 55- Mehmet Koc, Azra Bihorac, Mark S. Segal. Circulating endothelial cells as potential markers of the state of endothelium in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;42(4)
- 56- Simon K Austen, Jeff S Coombes and Rob G Fassett. Homocysteine and cardiovascular disease in renal disease. *Nephrology* 2003;8(6):285
- 57- Yoshihiro Takamitsu, Takeshi Nakanishi. Metabolic dysfunction in uremia. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;38(4)
- 58- Levin A. Cardiac disease in chronic kidney disease: current understandings and opportunities for change. *Blood Purif*. 2004;22(1):21-27
- 59- Pawlak K, Naumnik B, Brzosko S, Pawlac D, Mysliwiec M. Oxidative stress- a link between endothelial injury, coagulation activation, and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2004;24(1):154-161
- 60- Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, Bajo MA, Ruiz-Caravaca ML, Alvarez V, del Peso G, Herranz A, Cuesta MV, Castro MJ, Selgas R. Malnutrition-inflammation syndrome is associated with endothelial

- dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2003;19:240-245
- 61- F. Mercanoglu, A Turkmen, O. Kocaman, B. Pinarbasi, M. Dursun, f. Selcukbiricik M.S. Sever. Endothelial dysfunction in Renal transplant patients is closely related to serum cyclosporine levels. *Transplantation Proceedings*,2004;36:1357-1360
- 62- Cerini C, Dou L, Antosso F, Sabatier F, et al. P-cresol a uremic retention solute, alters the endothelial barrier function in vitro. *Thromb Haemost.* 2004;92(1):140-150
- 63- Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358(9299):2113
- 64- A.C. Mendes Ribeiro, T.M.C. Brunini, J.C. Ellory, G.E. Mann. Abnormalities in L-Arginine transport and nitric oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure. *Cardiovascular Research* 2001;49:697-712
- 65- Carmine Zoccali, Francesco Antonio Benedetto, Renke Maas, Francesca Mallamaci, et al. Asymmetrical dimethylarginine , c-reactive protein, and carotid intima media thickness in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13(2)
- 66- Carmine Zoccali, Francesco Antonio Benedetto, Renke Maas, Francesca Mallamaci, et al. Asymmetrical dimethylarginine , c-reactive protein, and carotid intima media thickness in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13(2)
- 67- Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, Ehrlich JHH, Geelings W, Landais P, Loirat C, Mallik NP, Selwood NH, Turveson G, Valderrabano F: Report on the management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant (suppl 2)*: 7-35, 1992.

- 77- DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andre R. Glucose intolerance in uremia. *J Clin Invest* 62:425-435, 1978.
- 78- Ibeis LS, Alfrey AC, Huffer WE, Crsawell PW, Anderson JT, Well R: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 66: 790-796, 1979.
- 79- Joannides R, Bakkaï EH, Roy FL, Rivault O, Godin M, Moore N, Fillastre JP, Thuillez C. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12:2623-2628, 1997.
- 80- Van Guldenher C, Lambert J, Janssen MJFM, Donker AJM, Stehouwer CDA. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 12(suppl 2):14-18, 1997.
- 81- Cantoni GL: Biological methylation. Selected aspects. *Annu Rev Biochem* 44:435-451, 1975.
- 82- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339:572-575, 1992.
- 83- Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 27:567-574, 1996.
- 84- Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* 340:1430-1432, 1992.
- 85- Arese M, Strasy M, Ruva C, Costamagna C, Ghigo D, Macalister R, Verzetti G, Tetta C, Bosia A, Bussolino F: Regulation of nitric oxide synthesis in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 10:1386-1397, 1995.

- 86- Schmidt RJ, Domico J, Samsell LS, Yokota S, Tracy TS, Sorokin MI, Engels K, Baylis C: Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 34:228-234, 1999.
- 87- Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Boger R, CREED Investigators: Asymmetric dimethylarginine. C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:490-496, 2002.
- 88- Norris M, Remuzzi G: Physiology and pathophysiology of nitric oxide in chronic renal disease. *Proc Assoc Am Physicians* 111:602-610, 1999.
- 89- Mizaki H, Matsuoka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: effect of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation* 2000 Mar 7;101(9):1002-1006
- 90- Cross JM, Donald A, Vallance PJ, Deanfield JE, Woolfson RG, MacAllister RJ. Dialysis improves endothelial function in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1823-1829
- 91- McGregor DO, Buttner AL, Lynn KL, Yandle T, Nicholls MG. Effects of long and short hemodialysis on endothelial function: A short term study. *Kidney Int* 2003 Feb;63(2):709-715
- 92- Miglicci R, Falcinelli F, Imperiali P, Floridi A, Nenci GG, Gresole P. Endothelial dysfunction in patients with kidney failure and vascular risk factors: acute effects of hemodialysis. *Ital Heart J*. 2004;5(5):371-377
- 93- Yokokawa K, Mankus R, Saklayen MG, Kohno M, Yasunari K, Minami M, et al. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Internal Med* 1995;123:35-37
- 94- Parfrey PS, Griffiths SM, Harnett JD, et al. Outcome and risk factors of ischemic heart diseases in chronic uremia. *Kidney Int* 1996;49:1428-1434