



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ ALMAKTA OLAN HASTALARDA
KARDİYOVASKÜLER RİSKLERİN BELİRLENMESİ VE BU AMAÇLA
SİSTATİN C'NİN KULLANILMASI**

Dr. Mehmet Ali EREN

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2007



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ ALMAKTA OLAN HASTALARDA
KARDİOVASKÜLER RİSKLERİN BELİRLENMESİ VE BU AMAÇLA
SİSTATİN C'NİN KULLANILMASI**

Dr. Mehmet Ali EREN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mahmut YAVUZ

Bursa – 2007

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii-iii
İngilizce Özet	iii-v
Giriş ve Amaç	1-32
Gereç ve Yöntem	33-37
Bulgular	38-53
Tartışma ve Sonuç	54-64
Kaynaklar	65-82
Teşekkür	83
Özgeçmiş	83

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmiş olan hastalarda mortalite oranı yüksektir ve başlıca nedeni kardiyovasküler olaylardır. Seçilen diyaliz yönteminin aterogenez artışı ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar vardır. Kardiyovasküler riskin erken belirlenmesine ve seçilen diyaliz yöntemine bağlı artmış riskin saptanmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Biz de çalışmamızda hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi almakta olan hastaları biyokimyasal belirteçler, ekokardiyografik bulgular ve arteryel sertlik ölçümleri ile kardiyovasküler risk açısından karşılaştırmayı, kontrol grubuna göre farkı ortaya çıkarmayı ve sistatin C'nin bu amaca yönelik kullanılabilirliğini saptamayı amaçladık.

Çalışmaya 22 hemodiyaliz tedavisi, 22 periton diyalizi tedavisi alan toplam 44 hasta ve 16 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Hastaların ve sağlıklı kişilerin hemogram, glukoz, üre, kreatinin, serum elektrolitleri, lipid profili, total protein ve albümin düzeyleri kaydedildi, serum örneklerinden Troponin T, yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) ve sistatin C düzeyleri ölçüldü ve çalışmaya katılanlara konvansiyonel ekokardiyografi ve arteryel sertlik ölçümleri yapıldı.

Hemodiyaliz grubunda periton diyalizi grubuna göre metabolik parametrelerden albümin, total kolesterol, LDL kolesterol düzeyi ile kardiyovasküler risk belirteçlerinden Troponin T olumlu yönde anlamlı olarak

düşük bulundu. Yine diyaliz tedavisi alan grup (n=44) ile kontrol grubu (n=16) arasında hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin, total protein, albümin, Troponin T, HsCRP, Sistatin C, sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi, aort çapları, aort sertliği ve distansibilitesi arasında anlamlı fark saptandı.

Tedavi alanlar ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde sistatin C düzeyi hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin, total protein, albümin, Troponin T, HsCRP, sol ventrikül kitle indeksi, aort sertliği ve distansibilitesi ile korele bulundu. Ayrıca Troponin T düzeyi 0,01 µg/l sınır değer alınarak diyaliz tedavisi almakta olanlar iki gruba ayrıldı. Troponin T düzeyi sınır değer üstünde kalan grupta sistatin C düzeyi ile beraber sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç olarak her iki diyaliz tedavisi alan grup arasında hemodiyaliz grubu lehine daha olumlu sonuçlar elde edildi. Ayrıca çalışmamız neticesinde kardiyovasküler risk belirteci olarak sistatin C düzeyinin kullanılabileceği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Son Dönem Böbrek Yetmezliği, Sistatin C, Yüksek Duyarlılıklı CRP, Troponin T, Arteriyel Sertlik, Sol Ventrikül Hipertrofisi

SUMMARY

DETERMINATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WHO TREATED WITH RENAL REPLACEMENT THERAPY AND USAGE OF CYSTATIN C FOR THIS AIM

Mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD) is high and cardiovascular disease is the leading cause of mortality. Some evidence demonstrates that the choice of dialysis modality is related with increased atherogenesis. There are many studies conducted to investigate early detection of cardiovascular risk and demonstrate increased risk related with chosen dialysis modality. The aim of our study was to compare cardiovascular risk among ESRD patients treated by different dialysis modalities and control group by using the biochemical markers, echocardiographic invention and arterial stiffness measuring. And also we aimed to evaluate the prognostic value of Cystatin C for cardiovascular events.

Forty four patients with ESRD who had been on regular dialysis treatment (22 on hemodialysis and 22 peritoneal dialysis) and 16 healthy persons were included in the study. Hemoglobin, hematocrit, serum glucose, urea, creatinin, serum electrolytes, lipid profile, total protein and albumin values of all patients and control group were recorded. Troponin T, high sensitive CRP and Cystatin

C were measured from their blood samples and echocardiograms and arterial stiffness measurements were obtained.

In the hemodialysis group metabolic parameters including albumin, total protein, total, LDL cholesterol and Troponin T which is the cardiovascular risk factor were significantly lower than peritoneal dialysis group. Also significant differences between treatment groups and control group in the hemoglobin, hematocrit, urea, creatinin, total protein, albumin, Troponin T, high sensitive CRP, cystatin C values and left ventricul mass and mass index, aortic strain and distensibility were detected.

There were significant correlations between Cystatin C and hemoglobin, hematocrit, urea, creatinin, total protein, albumin, Troponin T, high sensitive CRP levels, left ventricul mass and mass index, aortic strain and distensibility. Patients in dialysis treatment group were divided into two groups by taking cut-off level of Troponin T as 0,01 µg/l. Cystatin C level, left ventricul mass and mass index were significantly higher in patients with Troponin T level >0,01 µg/l.

In conclusion cardiovascular risk profile was better in the patients who treated with hemodialysis. Also we showed that Cystatin C can be used as a cardiovascular risk factor for patients with ESRD.

Key Words: End Stage Renal Disease, Cystatin C, High Sensitive CRP, Troponin T, Arterial Stiffness, Left Ventricular Hypertrophy

GİRİŞ

Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH); National Kidney Foundation'ın (NKF) yapmış olduğu tanıma göre, Glomerül filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden; idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFH'nin 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73 m²'den düşük olması şeklinde tanımlanır. NKF'nin sınıflamasına göre, KBH böbrek fonksiyonlarının derecesine göre 5 evreye ayrılmıştır (1) (Tablo 1).

Tablo1: Kronik böbrek hastalığının evreleri

Evre	Tanım	GFR (mL/dk/1,73m ²)
1	Böbrek hasarı(Normal veya artmış GFR ile)	≥90
2	Hafif GFR azalması	60–89
3	Orta derecede GFR azalması	30–59
4	Ağır GFR azalması	15–29
5	Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)	<15

GFR: glomerül filtrasyon hızı, SDBY: son dönem böbrek yetmezliği

KBH değişen süreler içerisinde ilerleyici nefron kaybı sonucu son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ne ilerleyebilir. SDBY'ne ulaşmadan önce alınacak tedbirler ve tedavi stratejileriyle hastalığın ilerleyici seyri yavaşlatılabilir ya da durdurulabilir. Evre 1–4 KBH olan hastaların sayısı SDBY olan hastalardan yaklaşık 50 kat daha fazladır (2). KBH'nin en ciddi formu SDBY'dir. Bu aşamaya gelmiş hastaların tek yaşam şansı organ nakli veya diyaliz tedavisidir (3).

ABD'de 372.000 hasta SDBY (Evre 5) tanısı ile izlenmekte ve 2010 yılında 661.000 SDBY'li hasta olacağı tahmin edilmektedir (4). Değişik coğrafyalarda SDBY etyolojisi ve sıklığı değişmektedir. Gelişmiş toplumlarda böbrek yetmezliğinin en önemli iki nedeni hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus'tur (2,5). Günümüzde 154 milyonu bulan diyabetli hasta sayısının 20 yıl içerisinde iki katına çıkacağı düşünülmektedir. Buna paralel olarak diyabetik nefropati sıklığında belirgin olarak artma beklenmektedir (6).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneğinin 2005 kayıtlarına göre 41.000 hasta SDBY tanısı ile renal replasman tedavisi görmektedir. Ülkemizde SDBY'nin etyolojisinde; diyabet %22,8' lik oranla birinci sırada, kronik glomerülo nefritler %15 oranla ikinci sırada yer almaktadır (7).

Diyaliz tedavisi, hemodiyaliz ve periton diyalizi olmak üzere iki şekilde uygulanır. Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Sıvı ve solüt hareketi, genellikle hastanın kanından diyalizata doğrudur ve bu diyalizatın uzaklaştırılması ile hastada mevcut olan sıvı-solüt dengesizliği normal değere yaklaştırılır (8).

Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarını oluşturmaktadır.

Periton diyaliz sistemi temel olarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır. Diyalizatın periton boşluğunda beklediği dönemde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremik toksinler difüzyonla diyalizata geçerler. Solütlerin difüzyonu, konsantrasyon farkının yüksek olduğu başlangıç döneminde en hızlıdır, diyalizat ve kan arasındaki konsantrasyon farkı azaldıkça difüzyon hızı azalır ve kan ile diyalizat konsantrasyonu eşitlendiğinde difüzyon durur. Ultrafiltrasyon, diyalizat içindeki ozmotik maddelerin (sıklıkla glukoz) oluşturduğu, kan ve diyalizat arasındaki ozmotik fark sayesinde gerçekleşir. Kan ve diyalizat arasında ozmotik eşitlik sağlanıncaya kadar su kapillerlerdeki kandan periton boşluğuna geçer. Ultrafiltrasyon sonucunda hastaya verilen diyalizattan daha fazla sıvıyı geri almak mümkün olur (9).

Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk

KBH'da (Evre1–5) en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Benzer yaş ve cinsteki KBH olmayan toplumla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarının KVH riski 10–30 kat daha yüksek olup, bu fark genç popülasyonda daha belirgindir (10). KBH'lı hastalarda GFR azalması ile KVH arasında negatif ilişki bildirilmiştir. KBY'li hastalarda normal topluma göre belirgin olarak artmış KVH riski, klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile açıklanamamaktadır (11). Konvansiyonel olmayan risk faktörleri olarak adlandırılan ve bazıları üremiye bağlı olarak gelişen anormallikler hızlanmış ateroskleroz ve KVH'dan sorumlu tutulmaktadır (Tablo 2) (12-13).

Tablo 2: KBY’de konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan kardiovasküler risk faktörleri

Konvansiyonel	Konvansiyonel olmayan
İleri yaş	Albüminüri
Erkek cinsiyet	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Anemi
Yüksek LDL Kolesterol	Kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları
Düşük HDL Kolesterol	Sıvı yüklenmesi ve elektrolit anormallikleri
Diyabet	Oksidatif stres
Sigara	İnflamasyon
Fiziksel inaktivite	Malnütrisyon
Menopoz	Trombojenik faktörler
Aile öyküsü	Bozulmuş Nitrik oksit-endotelin dengesi

KBH’da KVH gelişiminde bu risk faktörlerinin birbirleriyle karşılıklı etkileşimleri rol oynar. Hipertansiyon ve ateroskleroz bu hastalarda sol ventrikül sistolik basınç yükünde artışa ve bunun sonucunda da konsantrik sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Miyosit hipertrofisi sonucunda oluşan konsantrik hipertrofi diyastolik disfonksiyon, ileti bozuklukları ve perfüzyon bozukluğu oluşturarak iskemik kalp hastalığına neden olabilir. Konsantrik hipertrofi diyaliz öncesi SDBY hastalarında %40 oranında bildirilmiştir (12). Öte yandan, miyokard hücrelerinin uzunluğunda ve sol ventrikül hacminde artış ile tanımlanan eksantrik hipertrofi KBH’da su ve tuz birikimi sonucunda ortaya çıkan hipervolemiye ve anemiye ikincil olarak gelişir. Sol ventrikülün artan volüm yükü erken dönemde ventrikül duvarında basınç artışına neden olur. İleri aşamalarda ise uyum mekanizması ile ventrikülde hipertrofi gelişerek duvar basıncı azaltılmaya çalışılır. Ancak, gelişen hipertrofi ve sol ventrikülde sürekli var olan artmış volüm yükü nedeniyle uzun süreçte miyositlerde ölüm, kardiyak fibrozis,

kapiller yoğunlukta azalma, ileti bozuklukları ve diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişir.

Kardiyovasküler olay sıklığı böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda 9.2-14/1000 hasta yılı iken hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta yılı, SDBY olanlarda 380/1000 hasta yılına çıkmaktadır (14).

Hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz çeşitli mekanizmalar ile kardiyovasküler olaylara yol açmaktadır (15-16) Yapılan çalışmalarda her iki hasta grubu arasında mortalite farkı açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir tarafta periton diyalizi ile sağlanan daha iyi kan basıncı kontrolü, hemodinaminin kesintiye uğraması ile oluşan stresin azalması ve üremik toksinlerin piklerinden korunma gibi avantajlar, ancak lipid profili bozukluğu ve yükselmiş serum glukozu ile glikolizasyon ve lipid oksidasyonu yoluyla aterogenezin hızlanması gibi dezavantajlar mevcuttur. Bunun yanında hemodiyalizin yol açtığı artmış oksidatif stres ve inflamatuvar mediatorler ve yukarıda bahsedilen hemodinaminin kesintiye uğraması ile oluşan dezavantajlar bu çelişkiyi açıklamaktadır. Hemodiyaliz ile sağlanan daha büyük solütlerin temizlenebilmesi ve daha fazla potansiyel aterojenik toksinlerin atılması ise bu yöntemin avantajı olarak görülmektedir (17). Tedavi yöntemi seçilirken medikal ve medikal olmayan birçok faktör etkili olmaktadır (18). En önemli mortalite nedeni olan kardiyovasküler olaylar açısından farkın ortaya konmasının da tedavi yöntemi seçiminde etkili olacağı tabidir. Bu nedenle her iki grup arasında kardiyovasküler riskin belirlenmesi ve bu amaca yönelik belirteçlerin tanımlanması önem kazanmaktadır.

Kardiyovasküler riskin belirlenmesi amacıyla çeşitli biyokimyasal belirteçlerin yanı sıra ekokardiyografi ve popülaritesi gittikçe artan arteriyel sertlik ölçümü gibi yöntemler kullanılmaktadır.

EKOKARDİYOĞRAFI

Ekokardiyografi; kolay uygulanabilir, tekrarı mümkün, zararsız, teşhis ve takipte sonuca götüren mükemmel bir araçtır. Birçok görüntüleme ve hemodinamik modalite seçeneği sunmaktadır.

İki Boyutlu Ekokardiyografi:

Ekokardiyografinin iskeletini oluşturur. Gerçek zamanlı görüntüler ile anatomik yapıyı sergileyerek çalışmakta olan kalpteki oluşumların detaylı incelenmesi sağlanır. Dikey düzlem boyunca ultrasound dalgasının mesafesi dalganın oluşturduğu yapının derinliğini, yansıyan dalgaların yoğunluğu ise parlaklığı belirlemektedir. Bir probe yardımıyla çoklu seri görüntüler alınabilir. Bu şekilde kardiyak boşlukların boyutu, duvar kalınlıkları, bölgesel ve global sistolik fonksiyonlar ve valvüler ve vasküler yapılar hakkında bilgi edinilebilir. M-mod görüntüleme iki boyutlu (2B) görüntüleri hareketsiz olarak ortaya koyar. Böylece hareketli yapıların ayrıntılı görüntüsü daha mükemmel şekilde ortaya konabilir ve vasküler yapıların ve aterosklerotik plakların yüksek çözünürlüklü, ayrıntılı vasküler görüntülenmesinde kullanılabilir (19).

M-mod Ekokardiyografi:

M-mod veya hareketli “motion” mod 2B görüntü tarafından oluşturulan sektör çizgilerinden herhangi birinin seçimiyle oluşturulan sürekli, bir boyutlu grafiksel görünümüdür. M-mod ekokardiyografi duvar ve daireleri tek boyutlu görüntüsünü çoğaltır; böylece geometrik olarak uniform olduğu durumlarda dairesel yapıların hacminin ve sol ventrikül kütesinin hesaplanmasında kullanılabilir. M-mod

ekokardiyografi zaman açısından yüksek çözünürlüğe sahip olduğundan dalga hareketlerinin zamanlamasında yararlanılabilir (19).

SOL VENTRİKUL HİPERTROFİSİ

Çoğu klinik sol ventrikül hipertrofisi (SVH) vakası, en sık sistemik hipertansiyon sonrasında olmak üzere sol ventrikül iş yükündeki kronik bir artışın sonucunda ortaya çıkar. SVH 60 yaşın üzerindeki erkeklerin %23'ünde ve kadınların da % 33'ünde mevcut olan yaygın bir klinik durumdur ve ani kardiyak ölüm, akut miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliğini de içeren kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir bağımsız risk faktörüdür (20). SVH; SDBY nedeniyle tedavi alan hastalarda görülen en sık kardiyak anormalliktir, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin güçlü ve bağımsız risk faktörüdür. SDBY hastalarının yaklaşık %80-90'nın da hipertansiyon mevcuttur ve hipertansiyon SVH oluşmasında en önemli faktördür (21).

ARTERYEL SERTLİK (STİFFNESS)

Arteriyel sertlik; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar katılaşması ve bunun sonucunda da aralıklarla kasılan kalbin oluşturduğu pulsasyonları yontarak, kanın bu dokular içinden hemen tamamen aralıksız bir akışla geçmesinin kaybıdır. Arteriyel kompliyans; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap değişikliği yani arteriyel duvarın genişleyebilirliğidir. Kan damarlarının duvar bileşenleri; damar yapısı ve biçimi, kan volümü, damar içi basıncı ve otheregülatuar mekanizmalar arteriyel kompliyansı oluşturmaktadır (24).

Sol ventrikül (SV) sistolü sırasında fırlatılan atım volümü basınç oluşturmaktadır. Buna karşı arteriyel sistemde genişleme meydana gelir.

Arterlerdeki depo volümü de (diastol sonunda arterde kalan kan miktarı) arteryel kompliyansa bağımlıdır. Sistol sırasındaki aorta ve büyük arterlerde fazla miktarda volüm depolanabilir. Bu yüzden proksimal aorta ve major dalları arteryel sirkülasyon kompliyansı üzerine en çok paya sahiptir (25).

Arteryel Sertlik Ve Kompliyansın Ölçümü

1. Direkt yöntemler: Anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi, intravasküler ultrasound ve venöz oklüzyon pletismografi.

2. İndirekt yöntemler: Atım hacmi/nabız basıncı oranı, nabız dalga hızı, nabız kontür analizi, total kompliyans.

En önemli direkt ölçme yöntemi eş zamanlı nabız basıncıyla arterin çap veya alan değişikliğinin in vivo olarak ölçülmesidir. Nabız basıncının değişikliği birçok teknikle ölçülebilir. Bunların içinde sfingomanometre, kristal ultrasonografi, transformatörler, direnç ölçme aygıtları ve fotoelektrik aygıtı gibi teknikler vardır. Bu tekniklerin dezavantajları arasında anestezi gerektirmeleri, damar duvar mekanik özelliklerini değiştirmesi ve zor ulaşılabilir olmaları bulunmaktadır. İnsanlardaki in vivo çalışmalarda anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi aortik kompliyans ve sertliği değerlendirmede kullanılmışlardır.

İndirekt ölçmede en sık nabız dalga hızı (NDH) (pulse wave velocity; PWV) kullanılmıştır. NDH, nabız basınç dalgasının artere varış süresinden ve bu dalganın katettiği mesafeden hesaplanmaktadır. Bu invazif ya da non-invazif olarak ölçülebilir. NDH arteryel elastik özelliklerinin saptanmasında kullanışlıdır. NDH ölçümünde nabız dalgasının kaydı Doppler ultrasonografi ile yapılsa bile mesafenin ölçümünde sorun yaşanabilmektedir. Bu yüzden, transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfingomanometrik kan basıncı ölçümü ile hesaplanan aortik strain, beta indeksi ve aortik distensibilite bunun yerine

önerilmektedir (26). Non invazif olarak elde edilen bu parametrelerle invazif olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (27). Yalnız bu parametrelerin gösterdiği elastikiyetin, çıkan aortaya ait oluşu ve bu bölgenin koroner kan akımından etkilenmesi bazı durumlarda kısıtlılık oluşturabilir. Bu kısıtlamayı aşmak için Schieken ve ark.(28) önerdikleri inen aort akım doppler trasesinden hesaplanan aortik sertlik indeksi kullanılabilir.

Aortik Sertlik

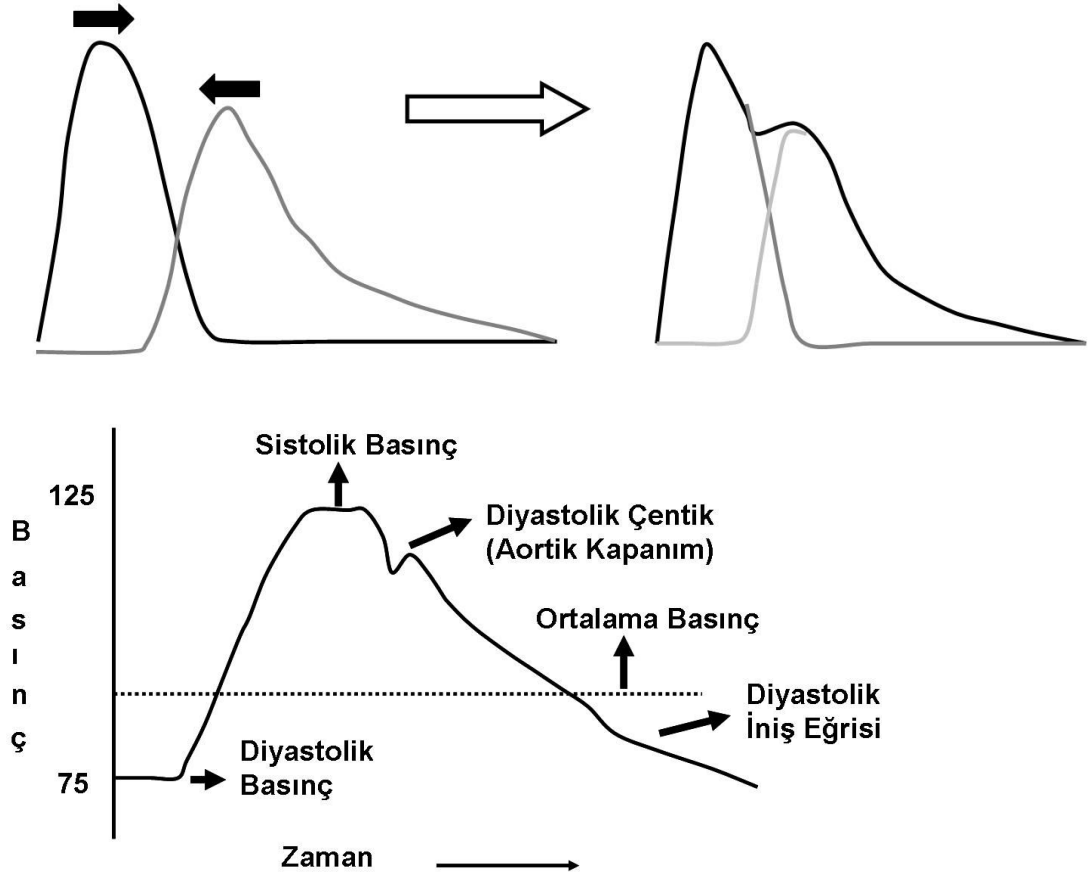
Kardiyovasküler risk faktörlerinin kan damarları üzerine etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Bu risk faktörlerinin damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu damarların sertleştiği ve kompliyansın azaldığı ortaya konmuştur. Özellikle ilgi büyük damarlara kaymış olup, büyük damarlardaki sertliğin artmasıyla kardiyovasküler mortalite ve morbitenin arttığı bulunmuştur (29). Bu yüzden son zamanlarda aortik sertlikteki artışın tedavi gerektiren bir risk faktörü olduğu kabul görmüştür. Koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerde aortik sertliğin artmış olduğu ve tekrarlayan akut koroner olaylar için bağımsız bir belirleyici olduğu ortaya konmuştur (30). Aortik stiffnes bu yüzden kardiyovasküler sistem performansını belirlemede çok önemlidir. Transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfingomanometrik kan basıncı ölçümü ile hesaplanan aortik strain, beta indeksi ve aortik distensibilite aort sertliğini göstermek için kullanılabilir.

1-Aortik Strain (Gerilme): Aortik strain (%) = (sistolik aortik çap – diyastolik aortik çap) x100 /diyastolik aortik çap.

2-Aortik Distensibilite (Zorlanma): Distensibilite ($\text{cm}^2/\text{dyn} /103$) = (2 X aortik strain)/(sistolik kan basıncı –diyastolik kan basıncı).

Arteriyel Sertlik ve Nabız Dalga Hızı

Arteriyel vuru kalp kontraksiyonlarının periferik arterler boyunca dalgalanmasıdır. Sol ventriküldeki kan aort kapağı aracılığıyla periferik boşalırken, arteriyel ağacın çap, basınç ve akım özellikleriyle etkileşir. Sol ventrikül miyokardiyumunun kontraksiyonları ve kanın çıkan aortaya atımı tüm vücuttaki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası arterlerin yapısına ve kalbe olan uzaklıklarına bağlı olarak vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, amplitud ve formlarda ulaşır. Bu basınç dalgası invaziv kateterler veya eksternal basınç transduserleriyle kaydedilebilir (31,32).



Şekil 1: Radial arterden yapılan basınç dalgası kaydı ve bileşenleri.

Periferdeki bu basınç dalgası (Şekil 1) gerçekte üç ayrı dalganın süperpozisyonuyla oluşmaktadır: (i) sistolde kalpten perifere gelen ilk dalga, (ii) diyastolde özellikle vasküler dallanma bölgelerinden köken alan periferden kalbe yansıyan dalga ve (iii) kalpte aort kapağı gibi bölgelerde oluşan diyastolik yansımalar. Son iki dalga tek bir yansıyan dalga gibi ele alınabilir. İlk dalganın karakteri (sistolik bileşen) sol ventrikül ejeksiyonuna ve arteriyel sertliğe, ikinci dalganın karakteri (diyastolik bileşen) ise dalga yansımasının gerçekleştiği yere ve arteriyel sertliğe bağlıdır (31)

Sol ventrikül miyokardının kontraksiyonu ve kanın asendan aortaya ejeksiyonu aortu dilate eder ve arteriyel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşur ki, işte bu dalganın yayılım hızı arteriyel sertliğin bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır (NDH). Hız ne kadar yüksekse arteriyel rijidite (stiffness) o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) o kadar zayıftır (31). Distensibilite belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim değişikliği, kompliyans ise mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanabilir. Elastisite distensibilitenin kantitatif ölçümüdür. Stiffness (sertlik) ise kompliyans ve distensibilite kavramlarına anlamca zıt spesifik olmayan bir kavramdır.

Nabız basıncı (pulse pressure) sol ventrikül ejeksiyonuyla oluşup, arter duvarının elastik ve geometrik özelliklerine ve kanın yoğunluğuna bağlı bir hızla arteriyel sisteme dağılır. Nabzın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanan NDH, nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir. NDH'nin majör belirleyicileri arter duvarının ve arter lümeninin özellikleridir.

Arteriyel sertliğin ölçümü ve değerlendirilmesi için değişik cihazlarda NDH, nabız basıncı, empedans, distensibilite ve kompliyans dışında çok sayıda indeksler ve parametreler kullanılmaktadır. Bunların her biri farklı hemodinamik-matematik modellemelerden elde edilmişlerdir. Proksimal çap değişimleri ve distal basınç değişimlerine bağımlı olmaları, kardiyak hız ve kontraktilite değişimlerinden direkt etkilenmeleri ve arter duvarının homojen olmayan yapısından dolayı lineer olmayan bir basınç çap ilişkisi göstermeleri nedeniyle hiçbir parametre klinik kullanımda bir diğerine üstünlük sağlayamamıştır. Bu parametreler; (33)

(1) Nabız dalga hızı (NDH): Nabzın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanır.

$$NDH = \Delta d / \Delta t \text{ (m/sn)}$$

(2) Distensibilite: Çapta basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim değişikliğidir.

$$D = \Delta V / \Delta P \cdot V = \Delta D / \Delta P \cdot D$$

(3) Kompliyans: Mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanır. Sistol sırasında kanı depolayan dolaşımdaki büyük arterlerin kapasitif fonksiyonlarını gösterir.

$$C = \Delta V / \Delta P = \Delta D / \Delta P$$

(4) Nabız basıncı (pulse pressure): Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki farktır.

$$PP = P_s - P_d$$

(5) Elastik modülüs (Peterson): Distensibilitenin tersine, çaptaki teorik olarak %100 artış için gereken basınç değişimidir.

$$EP = \Delta P \cdot D / \Delta D \text{ (mmHg)}$$

(6) Elastik modülüs (Young): Teorik olarak çaptaki %100 artış için gerekli cm^2 ye düşen basınç değişimidir.

$$E = \Delta P \cdot D / h \cdot \Delta D \text{ (cm}^3 \cdot \text{mmHg)}$$

(7) Stiffness indeks: sistolik ve diyastolik basınç oranlarının çaptaki rölatif değişimle ilişkisini yansıtır.

$$\beta = \ln(P_s/P_d) / [(D_s - D_d)/D_d]$$

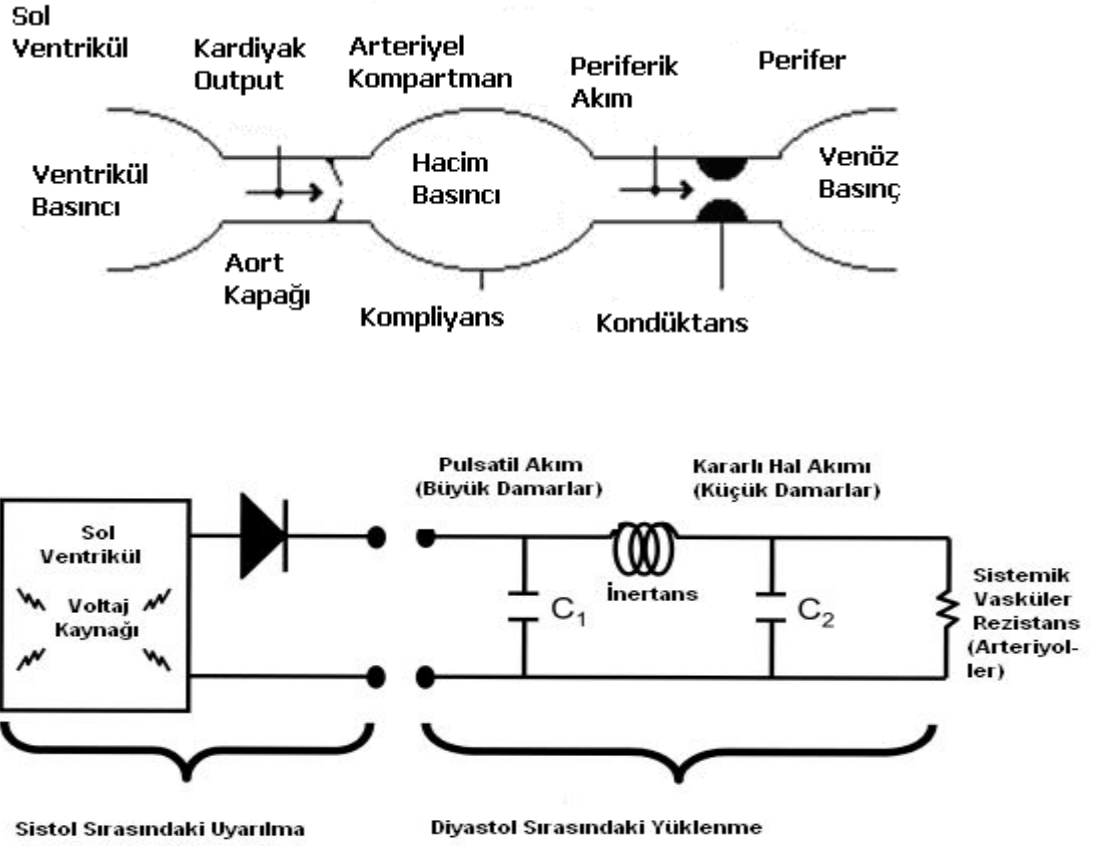
(8) Strain (gerinim): Uygulanan bir stresteki damar boyu değişiminin bazal damar boyuna oranı

$$\text{Strain} = \Delta L / L$$

(9) Stress= $P \times R / h$ (mmHg)

(10) Augmentasyon indeksi (AIx)= $\Delta P / PP$

(11) Kapasitif kompiyans (büyük arter elastisite indeksi) ve salınımsal (oscillatory) kompiyans (küçük arter elastisite indeksi): Bu çalışmada kullanılan bu parametreler basınç zaman eğrisinin diyastolik parçasının kontur analizlerinden elde edilmektedir ve arteriyel basınç dalgasının diyastolik özelliklerini yansıtır (Şekil 2). Her iki parametre de damar yatağının modifiye Windkessel elektrik devre modelinden matematiksel olarak formülize edilirler (34).



Şekil 2: Damar yatağının modifiye Windkessel modeli ve modelin elektrik devresi şematiği

Büyük dolaşımsal arterlerin kapasitif fonksiyonlarını gösteren bu kompliyan parametreleri şunlardır:

(a) LAEİ(C1): Dolaşımın total bir göstergesi olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha büyük ve proksimal arteriyel sistemdeki basınç ve volüm değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

$$C1(LAEİ) = \Delta V / \Delta P (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1})$$

(b) SAEİ(C2): Dolaşımın bölgesel bir belirteci olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha küçük ve distal arteriyollerdeki salınımsal basınç ve volüm değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

$$C2(SAEİ) = \Delta V / \Delta P (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1})$$

Arteriyel sertliğin klasik bir ölçütü olan nabız basıncındaki artış aterosklerozun ve endotel disfonksiyonunun daha geç dönemlerinde belirginleştiği için elastisite ölçümlerinden daha az hassastır. Elastisitenin en önemli göstergelerinden biri de arteriyel sertliktir. Arteriyel sertlikteki artış nabız basıncında ve kalbin iş yükündeki artışa ve miyokardiyal perfüzyonda azalmaya eşlik eder. Arteriyel sertlik ve elastisite çeşitli periferik arterlere uygulanan invaziv olmayan yarı-otomatik aplanasyon tonometri yöntemleriyle daha hassas olarak değerlendirilebilmektedir. Ve bu invazif olmayan metotlarla elde edilen parametreler prematür koroner arter hastalığının varlığının ve yaygınlığının bağımsız göstergeleri olarak kullanılabilir.

Arter Sertliğini Etkileyen Faktörler

Arter sertliğini etkileyen faktörler üç ana gruba ayrılır;

I-Fizyolojik özellikler: Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kan basıncı.

II-Çevresel faktörler: Beslenme, sigara, egzersiz.

III-Hastalıklar: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik.

I-Fizyolojik Özellikler:

1-Yaş

Vasküler sistemde yaşla ilişkili bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Bu da kardiyovasküler hastalık gelişmesinde önemli rol oynar. Yaşın, sol ventrikül önyükü ve kan basıncındaki etkileri adaptasyonda kritik rol oynar. Bu değişiklikler kan akımındaki değişikliklere, ateroskleroza, mikrovasküler bozukluklara katkıda bulunur (35). Leorayd ve Taylor'ın (36) çalışmalarında insan damar duvarının viskoelastik özelliğinin yaşla değiştiği gösterilmiştir.

2- Cinsiyet

Sağlıklı bir kadında arteryel sertlik menopoza kadar erkeklerinkinden daha düşük olma eğilimindedir, ancak postmenopozal dönemde kadın östrojen almaya başlamazsa aradaki fark azalmaktadır (37). Rajkumar ve ark. (38) östrojenin damar duvarı yüklenme kalınlığını nitrik oksit mediatörlüğü eşliğinde endotel bağımlı vazodilatasyonla değiştirdiğini göstermişlerdir. Ayrıca akut östrojen uygulanması aort sertliğini düzeltmekte ve koroner arter hastalıklı ya da hastalısız postmenopozal kadınlarda arter dalga yansımalarını düşürmektedir.

Kadınlar ve erkekler sadece hormonlar açısından farklı değildirler. Ayrıca ortalama kadının boyu erkeğin boyundan daha kısadır. London ve arkadaşları, kadınların elektif arteryel sisteminin daha kısa olmasından dolayı, artış indeksinin daha büyük olduğu bildirilmiştir. Premenopozal kadınlarda bu zararlı etkiler, östrojenin yararlı etkileriyle telafi edilmektedir (38).

3-Boy

Boy kısalığı yüksek sistolik basınç, yüksek nabız basıncı ve yüksek sıklık arteryel stres anlamına gelmektedir. Kısa boylu kadınlarda menopozdan sonra östrojenin yararlı etkileri azaldığı için arteryel sertlik artışına maruz kalabilirler. London ve ark. (39) son dönem renal yetmezlikli hastalarda boy kısalığının artmış sertlik indeksiyle ilgili en önemli faktör olduğunu göstermiştir.

4-Kan Basıncı

Hayvan ve insan otopsilerinde kronik hipertansiyon ile arter duvar kalınlaşması ve sol ventrikül hipertrofisi gösterilmiştir. Hipertansiyonda damar direncinin artması damar yapısının değişmesi ile açıklanabilir. Medya tabakasının kalınlığı artmakta ve lümen çapı azalmaktadır. Yüksek gerilim basıncı aortu genişletir ve gücün büyük bölümü elastin fiberler yerine daha az genişleyebilen kollagen fiberlere taşınır. İn vivo çalışmalarda insanda arteryel sertliğin basınçla ilgili değişimi yaşla ilgili olandan ya da hipertansiyonun indüklediği yapısal değişikliklerden zorlukla ayrılabilir. Taquet ve ark. (40) tarafından asemptomatik kadınlarda nabız dalga hızı ile sistolik kan basıncı arasında güçlü bir korelasyon tanımlanmıştır. Çoklu progresyon analizleri göstermiştir ki; aortik nabız dalga hızı için kan basıncı, aterosklerozun iyi bilinen yaş, kan lipidleri ve sigara gibi diğer risk faktörlerinden daha belirleyicidir.

5-Hormonal Durum

Östrojen; premenopozal ve postmenopozal kadınlar ile hormon replasmanı alan ve almayan postmenopozal kadınların elastik arter özelliklerindeki farklarla ilgili belirleyicidir.

6-Genetik Faktörler

Kardiyovasküler sistem regülasyonunda görev alan proteinleri kodlayan polimorfik genler üzerinde yapılan çalışmalar yüksek riskli hastaları belirleyebilir. Benetos ve arkadaşları renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde, endotelin reseptörlerinde ve nitrik oksit sentazda genotipin rolünü değerlendirmiştir(41).

II-Arteryel Sertliği Etkileyen Çevresel Faktörler

1-Beslenme

Dark ve ark. (42) yeni göçmenlerle, 10 yıldır batı tarzında yaşayan Çinli göçmenleri karşılaştırarak yaşa bağlı aortik sertliğin artışında genel diyetin etkisini araştırmışlardır. Yaş baz olarak alındığında 10 yıldır batı tarzında yaşayan göçmenlerde yüksek arteryel sertlik tespit etmiştir.

Hamazaki ve ark. (43) Japonya'da balıkçı ve çiftçi kasabalarında oturanları karşılaştırdıklarında, yüksek balık tüketenlerde aortik sertliğin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Balık yağının hücresel büyüme faktörlerini ve monosit migrasyonunu inhibe ederek aterosklerotik plağın büyümesini geciktirdiğini bildirmiştir.

2-Sigara

Sigaranın arteryel sertlik üzerindeki akut etkileri, düzenli sigara kullananlar üzerinde Kool ve ark. (44) tarafından araştırılmıştır. Akut sigara içiminden sonra karotid ve brakial arter genişleyebilme yeteneğinin %7 ile %18 azaldığı ancak sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında uzun dönemde bazal farklılık olmadığı bildirilmiştir.

3-Egzersiz

Vaitkevicius ve ark. (45) yaptığı çalışmalarında arteriyel sertlik parametrelerinin fiziksel aktiviteyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Monolon egzersiz testinde ölçülen maksimum oksijen tüketimiyle aortik nabız dalga hızı ile artış indeksi ters orantılı olarak değişmektedir.

III-Arteriyel Sertliği Etkileyen Hastalıklar

1-Hipertansiyon

Genellikle yaşla görülen olumsuz etkiler hipertansiyonda artmaktadır. Artmış düz kas tonusu, heterojen yapısal değişiklikler (intima media kalınlaşması) ve azalmış vazo vazorum akımının hipertansiyona bağlı arteriyel elastik özelliklerin fonksiyonel değişiminde rol aldığı görülmektedir (46,47). Asmar ve ark. (48) normotansiflerle tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş hipertansiflerdeki aort sertliğini karşılaştırmıştır. Nabız dalga basıncı tedavi edilmişlerde edilmemişlerden daha düşüktür. Fakat benzer sistolik kan basıncına rağmen, yaşa bağlı nabız dalga basıncındaki artış normotansiflere göre iyi kontrol edilmiş hipertansiflerde daha belirgindir.

2-Hiperkolesterolemi

Arteriyel sertlik ve yüksek kolesterol seviyeleri teorik olarak yakın ilişkilidir. Arteriyel duvarda ateromatöz plak oluşumu ve sklerotik yapısal değişiklikler yüksek kan lipidleri tarafından indüklenmektedir. Farrar ve ark. (49) tarafından maymunlarda, aortik sertliği yakından yansıtan nabız dalga basıncının, düşük kolesterolü diyetle beslenildiğinde gerilediğini ve normal diyetle eskiye döndüğünü göstermiştir. İnsanlarda kan lipidleriyle arteriyel sertlik arasındaki ilişki araştırılmış ancak kesin sonuçlar belli değildir. Lehmann ve ark. (50) ailesel

hiperkolesterolemisi olan genç hastalarda aynı yaş grubu ve cinsiyette eşleştirilen kontrol grubuna göre daha yüksek aortik distensibilitesi olduğunu saptamıştır.

3-Koroner Arter Hastalığı

Stefanadis ve ark. yaptığı çalışmalarında invaziv ve noninvaziv yöntemlerle basınç çap ilişkileri ile aort elastisitesini değerlendirmiş ve koroner arter hastalığı olan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda aortik elastisite kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (51). Cameron ve ark. (52) tarafından aortik elastik özellikleri gösteren non invaziv teknikler kardiyovasküler risk ile ilgili bilgiler verebileceği fakat koroner kalp hastalığı için kesin diagnostik test olmadığı bildirilmiştir.

4-Serebrovasküler Hastalıklar

Stroklı popülasyonda aortik sertliğin artmış olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (53).

5-Renal Yetmezlik

SDBY hastalarında mortalite oranları Blacher ve ark. (54) tarafından incelendiğinde bütün sebepler içinde ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalitede aortik sertliğin güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.

6-Marfan Sendromu

Yaşa bağlı aortik sertlik artışının Marfan sendromlu olgularda sağlıklı kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu görülmüştür (55).

7-Büyüme Hormon Eksikliği

Büyüme hormonu eksikliği olan semptomsuz yetişkinlerin büyük ihtimalle artmış intima media kalınlığına bağlı olarak yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha az distensibiliteye sahip olduğu bildirilmiştir (56).

8-Diyabet

Yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre insülin bağımlı ve bağımsız kadın diyabetiklerde aortik sertliğinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Lehmann ve ark. (57) tarafından insuline bağımlı olmayan diyabetli hastalar aortik nabız dalga hızı ölçüldükten sonra 5 yıl izlenmiş ve ölüm oranları belirlenmiştir. Ölen hastalarda yaşayanlara ve diyabetik olmayan kontrol grubuna göre aortalarının daha sert olduğu bulunmuştur.

C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP normalde çok düşük serum seviyeleri bulunan bir akut faz proteindir (58-60). Çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, fiziksel travma, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda serum seviyesi dramatik olarak artar. Akut inflamasyonu olan hastalarda, serum CRP düzeyinde normalin 20 ile 1000 katı artış olabilir (58).

Herbirinin moleküler ağırlığı 23 kilodalton olan beş subüniteden oluşan CRP, immun yanıt proteinlerinden stabil yapılı pentraksin ailesinin bir üyesidir. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve plazma konsantrasyonundan etkilenmez (59,60).

CRP ölçümleri aktif enfeksiyon, doku hasarı ve inflamasyonun belirlenmesinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Son yıllarda aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğunun anlaşılması ile birlikte CRP'nin aterosklerozdaki doğrudan rolü ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi de araştırılmaya başlanmıştır. Halen ateroskleroz, koroner kalp hastalıklarının altında yatan en önemli sebeptir. Klinik ve laboratuvar bulguları aterosklerozun basit bir lipid depo hastalığı olmadığını göstermiştir. İnflamasyon, aterosklerozda esas rol oynar ve aterotrombotik olaylarla ilişkisi aterosklerotik plağın erken oluşum fazlarından plak rüptürüne kadar her aşamada söz konusudur (61). Erken dönem aterosklerotik lezyonlarda yaygın CRP birikimleri tespit edilmiştir. CRP bu lokalizasyonlarda terminal kompleman kompleksi ile birlikte görülmüştür. Ani ölüm nedeni ile yaşamını yitirenlerin aterotrombotik lezyonlarının lipid çekirdeklerinde CRP bulunduğu tespit edilmiştir (62). Ayrıca köpük hücrelerinin CRP açısından pozitif boyanma verdikleri tespit edilmiştir. CRP'nin kompleman sistemini aktifleyip köpük hücrelerinin oluşumuna katılarak ateroskleroz lezyon oluşumunu başlattığı ileri sürülmüştür (63). Normalde sadece pasif bir belirteç olduğu kabul edilen CRP, aslında vasküler reaktiviteyi bir dizi mekanizma ile doğrudan etkilemektedir.

- Adezyon molekülleri, MCP-1, endotelin, PAI-1 indüksiyonu yapar.
- Nitrik oksid üretimini azaltır.
- LDL oksidasyonunu tetikler.
- Monosit doku faktörünü uyarır, prokoagülan etki gösterir.
- Makrofajların LDL alımını arttırır.
- Endotel vazoreaktivitesini azaltır.
- Arter duvarına monosit adezyonunu arttırır.
- Kompleman aktivasyonunu uyarır.

Tüm bu etkiler CRP'nin normal damarlarda değil aterosklerotik damarlardaki plaklar üzerindeki etkileridir (63). İnflamasyon belirteci olarak CRP'nin yüksek plazma seviyelerinin aterosklorozun yaygınlığını öngördüğü birçok çalışmada bildirilmiştir (64,65).

Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas olarak ölçümüne gerek vardır. Eskiden kullanılan semikantitatif ölçüm yöntemleri çok hassas değildir ve 3-8 mg/L düzeylerinden daha aşağı değerleri negatif olarak göstermektedir. Oysa sağlıklı bireylerin %90'da CRP değerleri 3.0 mg/L'nin altındadır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, CRP düzeyleri ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi <10 mg/L değerlerde kategorize etmişlerdir (64). Bu amaçla çoğu CRP karşıtı antikorların lateks ile işaretlenmesi temeline dayanan, 0.15 mg/L düzeyine kadar inen hassasiyetle ölçüm yapabilen, yüksek duyarlılıklı CRP (high sensitivity CRP, hsCRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir (66). Ölçümlerde duyarlılık ve özgüllük oldukça yüksektir ve ölçümler arası değişiklik %10'un altındadır. Standardizasyon zorunluluğu bulunmamaktadır (66). Epidemiyolojik çalışmalar CRP'nin kardiyovasküler hastalıklar açısından değerli bir parametre olduğunu göstermiştir. Akut koroner sendromlardaki prognostik yararının ötesinde, CRP konsantrasyonlarındaki hafif kronik artışlar, sağlıklı erkek ve kadınlarda gelecekteki koroner olayları öngörmektedir (66,67). Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri bulunan veya bulunmayan sağlıklı erkek ve kadınlarda, hsCRP konsantrasyonunun angina, inme, miyokard infarktüsü gibi aterosklerozla ilişkili hastalıkları öngörmesi, bu inflamatuvar belirtecin önemini daha da arttırmaktadır (67,68). HsCRP, geleneksel risk faktörlerinin yanında lipoprotein(a), homosistein, apolipoprotein AI ve B gibi yeni belirteçlerden önemli derecede daha fazla ve bağımsız şekilde risk öngörüsünde bulunur (66, 69). 1960'lı yıllardan beri kardiyovasküler hastalık risk saptamasında kullanılmakta olan Framingham risk skoru; kan basıncı, sigara, hiperlipidemi, diyabet varlığı ve yokluğu gibi geleneksel risk faktörlerini içermektedir. HsCRP'nin Framingham

risk skorunun tüm dereceleri ve LDL kolesterolün tüm seviyelerinde ilave bağımsız bilgi sağladığı prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (70). HsCRP'nin gelecekteki kardiyovasküler hastalık öngörücü etkisi en az 22 prospektif çalışmada vurgulanmıştır (66).

SİSTATİN C (CYSTATİN C, cys C)

İlk olarak 1961'de Clausen, normal serebrospinal sıvıda alkalin özellikte bir protein gösterdi ve bunu γ -CSF olarak isimlendirdi. Aynı yıl tübüler proteinürisi olan hastaların idrarında post- γ globulin proteini tanımlandı. 1962'de ise serebrospinal sıvı, kan, idrar, asit ve plevral sıvıda gamma elektroforetik mobilitesi olan bir protein gösterildi. 1984'te yeni bir sistein proteinaz inhibitörü (insan sistatini) izole edilmiş ve insan γ -trace proteiniyle aynı özellikleri olduğu belirtilmiştir. İnsan sistatini tavuk yumurtası beyazı ve memelilerdeki sistatin A ve B moleküllerine benzerliklerinden dolayı sistatin C olarak isimlendirilmiştir (71,72).

Sistatin C 122 aminoasitli 13 kDa ağırlığında nonglikozile polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Bir housekeeping gen ürünü olup tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. Sabit bir üretim hızı olup üretim hızı inflamatuvar ve immunolojik süreçler, vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmemektedir. Düşük moleküler ağırlığı, bazik pH'ı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre olur ve serum düzeyleri stabildir. Sistatin C bütün üyelerinin sistein proteinaz inhibitörü olduğu cystatin süper ailesine aittir (71, 73).

Cystatin süper ailesi 3 protein ailesine bölünmüştür. Aile 1 üyeleri genel olarak intraselüler, aile 2 üyeleri ekstraselüler, aile 3 ise intravasküler dağılmıştır. Bu aileler (74) ;

Aile 1: Cystatin A, Cystatin B

Aile 2: Cystatin C, Cystatin D, Cystatin S, Cystatin SU=SN, Cystatin SA

Aile 3: Düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK), Yüksek molekül ağırlıklı kininojen(HMWK)

Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

İnsan sistein proteinazları peptid ve proteinlerin intraselüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik proçesinde, kollojen katabolizmasında ve normal dokunun malign hücrelerle penetrasyonunda önemli rol oynar. Sistatin C, ölü hücrelerden sızan intraselüler enzimlerin bağ dokuyu hasarlamasını engeller. İnflamatuar olayda kuvvetli bir düzenleyici ve viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir (71, 75). Sistein proteaz aktivitesinden bağımsız olarak normal ve transforme hücre proliferasyonunu düzenler, melanom hücrelerinin motilitesini inhibe eder, normal ve kanser hücrelerinde transforming growth faktor (TGF) β sinyalizasyonunu antagonize eder (74).

Sistatin C'nin Çeşitli Vücut Sıvılarındaki ve Dokulardaki Dağılımı

Sistatin C büyük oranda nükleuslu hücrelerden sentez edilir ve özellikle nöroendokrin hücrelerde yoğun olarak bulunur. En yüksek konsantrasyonları seminal sıvı, serebrospinal sıvı ve süttedir. Bütün vücut sıvılarında fizyolojik olarak uyumlu konsantrasyonlarda bulunur. (74)

Sistatin C'nin üretimi inflamasyonla değişmez. Bu yüzden bir akut faz proteini değildir. Sistatin C geninin yapısı pek bilinmemektedir, ancak housekeeping tipte olduğu düşünülmektedir. Pek çok insan dokusundan serbestlenen sistatin C düşük molekül ağırlıklı ve fizyolojik pH'ta pozitif yüklü

olması nedeniyle glomerüllerden kolaylıkla filtre olur. Daha sonra proksimal tübüler hücrelerden reabsorbe edilir ve burada katabolize olur. Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki dağılımı normal erişkinde; 0,6-2,5 mg/lt, ortalama 1,0 mg/lt'dir. (72,74)

Sistatin C Metabolizması

Hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerden sabit hızda üretilen ve serum ve plazmada oldukça stabil olan sistatin C ekstraselüler sıvıdan düşük moleküler ağırlığı ve bazik pH'ı nedeniyle glomerül membranı aracılığıyla kolayca filtre edilir. Tamamı reabsorbsiyona uğrar ve proksimal tübül hücrelerince kolaylıkla katabolize edilir. Dolayısı ile normal idrar konsantrasyonu oldukça düşük olup ortalama 0,03-0,3 mg/lt'dir. (72)

Sistatin C'nin Klinik Tanısal Kullanımı

1. Glomerüler Filtrasyonun Değerlendirilmesi

Böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ölçüsü GFH'dir. Dolayısıyla GFH'de saptanan düşüş fonksiyonel böbrek hastalığının en erken bulgusudur. Endojen yöntemlerden en çok kullanılan kreatinin klirensi GFH 50 ml/dk/1,73m²'nin altına düşmedikçe bulgu vermez, serum kreatinin konsantrasyonu değişmez. Bundan dolayı GFH'deki hafif ve orta derecedeki değişimleri saptamada kreatinin analizinin hassas olmadığı kabul edilmektedir. (55) Ayrıca kreatinin klirens ölçümü için 24 saatlik idrar toplanmalı beraberinde kan örneği de alınmalıdır, birçok hastanın eksik idrar toplaması (özellikle yaşlılar ve çocuklar), kreatinin klirensi testinin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltmaktadır. Kreatinin tayininde karşılaşılan bazı analitik sorunlarda bu testin doğruluğunu ve hassasiyetini sınırlamaktadır (74,76).

Sistatin C'nin gün içerisinde belirgin diurnal ritmi yoktur, düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'ından (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden kolayca filtre olur, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir. Sistatin C serum düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez. Bu yüzden GFH için yeni bir marker olarak kullanılması söz konusudur. Çalışmaların çoğunda sistatin C, kreatinin klirensinden daha üstün bulunmuş olup özellikle ılımlı renal yetmezliklerde erken bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür. Sistatin C renal transplant hastalarında incelenmiş, GFR ve transplant rejeksiyon değerlendirilmesinde yararlı bir marker olabileceği ileri sürülmüştür (74,76)

2) Vasküler Anevrizmalar

Ateroskleotik ve abdominal aortal anevrizmalar sıklıkla ekstraselüler matriksin aşırı yıkımı ve damar duvarının remodelingi ile seyreden inflamatuvar süreçlerdir. Bu vakalarda matriks metalloproteinazları, serin proteazları, katepsinlerin rolü olabilir. Bununla beraber normal düz kas hücrelerinden üretilen sistatin C katepsinlere karşı damar duvarını korumaktadır. Serum sistatin C konsantrasyonları, abdominal aort anevrizması boyut ve genişliği ile negatif korelasyon gösterir (77).

3) Hiperhomosisteinemi

Normal glomerül filtrasyon düzeyine sahip insanlarda sistatin C konsantrasyonu açığa ek olarak metiyonin yüklenmesi sonrasında serum kreatinin düzeyine kıyasla homosistein düzeylerinin önemli bir prediktörüdür (77).

4) Lenfoproliferatif Hastalıklar

Serum β 2-mikroglobulin/sistatin C oranı GFR'daki azalmaya bağılı β 2-mikroglobulin artması nedeniyle lenfoproliferatif hastalıklar açısından iyi bir belirteçtir (77).

5) Sistatin C ile İlgili Diğer Olası Kullanım Alanları ve İlişkili Hastalıklar

A) Sinir Sistemi:

Sistatin C güncel bilgilere göre, amiloidogenik bir protein olarak göz önüne alınmalıdır ve β amiloid ile birlikte Alzheimer hastalarının serebral arteriyel duvarlarında bulunmuştur. Burada sistatinin nöronal hasara yol açtığı varsayılır. Bazı Alzheimer hastalarında sistatin C gen polimorfizminin bu hastalığın riskini arttırdığı ve düşük serum sistatin C düzeylerinin bulunduğu bildirilmiştir (77). Sistatin C tanısal kullanımı kan beyin bariyeri bozukluklarının diğer göstergeleri gibi tartışılmaktadır. Bu bakış açısıyla bakteriyel menenjitlerde sistatin C beyin omurilik sıvısında azalmış olarak saptanmıştır (77).

B) Kardiyovasküler Sistem

Plazma sistatin C düzeylerinin koroner kalp hastalıklarında ve sekonder kardiyovasküler olaylar açısından risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanışlı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (78). Periferik arteriel hastalık açısından da prediktif değeri olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (79). Yapılan büyük bir çalışmada Sarnak ve ark. (80) sistatin C düzeyinde saptanan yüksekliklerin kalp yetmezliği açısından önemli bir risk faktörü olduğunu ve serum kreatinin düzeyi ve kreatinin bazlı GFH ölçümünden daha prediktif olduğunu bildirmişlerdir. Bu

durum böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, kalp yetmezliği için risk faktörlerinin artmış olmasıyla ilişkili olabilir.

C) Solunum Sistemi :

Cimerman ve ark. (81) yaptıkları bir çalışmada serum sistatin C düzeylerinin astmatik hastalarda yükselmiş olduğunu gözlemişlerdir.

D) Malign Hastalıklar :

Sistatin C birçok kanser dokusundan salgılanır ve özellikle tümör mikroçevresinde artmış olarak saptanır. Sistatin C yapılan bir çalışmada tümör invazyonunda rol alan katepsinleri ve TGF- β 'yı inhibe etmiş, sistatin C'nin TGF- β reseptör antagonisti olabileceği iddia edilmiştir. Kolorektal kanseler, fibrosarkomlar ve gliomalarla yapılan bazı çalışmalarda sistatin C ekspresyonunun prognostik anlamı olabileceği bildirilmiştir (82-84).

E) Retina Hastalıkları

Sistatin C retinada da bulunur. Burada katepsin S ve katepsin D nedenli proteoliz etkisi üzerine inhibitör etkilidir. Bazı hastalarda azalmış sistatin C konsantrasyonları kural dışı olabilmektedir (77).

F) Kemik Remodelingi

Sistatin C rezorbsiyon lakünalarını çevreleyen alanda ekstraselüler olarak ve osteoklastlarda intraselüler olarak bulunur. Sistatin C olasılıkla burada, katepsin K ile olan kemik matriks degradasyonunun regülasyonunda fonksiyon görür. Ancak bu zamana kadar serum sistatin C konsantrasyonları ve kemik remodelingi arasında ilişki saptanmamıştır. (77)

G) Genel sağlık durumu ve mortalite

Sistatin C ile ilgili yapılan büyük bir çalışmada Shlipak ve ark. (85) maligniteye bağlı mortaliteyi değerlendirme dışı bırakarak kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı ölümleri incelemişlerdir. Çalışma sonucunda sistatin C'nin yaşlı hastalarda mortalite için güçlü ve önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Sistatin C lm Metodları

İlk sistatin C lm immunoassay yoluyla Loffberg ve Grubb tarafından 1979 yılında gerçekleştirilmiştir. Sonrasında daha sensitif radiofloresans ve çeşitli enzim immunoassaylar geliştirildi. Yakın zamanda ise otomatize edilmiş homojen immunoassaylerde kullanılan lateks veya polisitiren kaplı sistatin C spesifik antikrları geliştirilmiştir. Bunlar sistatin C lm için 2 farklı yöntemde kullanılmaktadır: PETİA (Particle-Enhanced turbidimetric immunoassay) ve PENİA (Particle-Enhanced Nephelometric İmmunoassay). Bu yöntemler daha önceki ölçüm metodlarına göre daha doğrudur ve referans değerleri daha tutarlıdır. Sistatin C 3 aydan kk ocuk ve 70 yaşından büyük kişilerde daha yüksektir. (74,77)

TROPONİN T (TnT)

Troponin T iskelet ve kalp kası liflerinde bulunan düzenleyici bir proteindir (86). 3 izotopu vardır, bunlar; hızlı, yavaş (iskelet kasında) ve yavaş (kalp kasında) şeklinindedir. Serumda Troponin T'nin bu izoformları immünolojik tekniklerle birbirinden ayrılabilir (86). Kas dokusunun düzenleyici proteini olan Troponin T tropomyozini bağlar ve böylece kalsiyum tarafından indüklenen konfomasyonel değerlikleri kasın ince filamentine iletir (87). Troponin I ve C ile birlikte, TnT kasın troponin kompleksinin bir parçasını oluşturur. Kardiyak

Troponin T'nin dolaşıma salınımı miyokardiyal hücre hasarının hassas ve oldukça spesifik bir belirleyicisidir. Akut miyokard infarktüsünde tanısıl etkinliği %98'dir. Normal ve sağlıklı bireylerin %99'unda serum TnT konsantrasyonları 0.06 ug/L'nin altındadır (86). Günümüzde yeterince kanıtla gösterilmiştir ki TnT seviyeleri uzun dönemde SDBY hastalarında tüm olaylara ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin belirtecidir (88).

KARDİYOVASKÜLER OLAYLARLA İLGİLİ DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ

SDBY hastalarında GFR 60 ml/dk/m²'nin altına düştüğünde anemi başta eritropoetin (EPO) üretimindeki yetersizliğe bağlı olmak üzere birçok sebeple gelişmekte ve böbrek fonksiyonları ve EPO üretimi azaldıkça derinleşmektedir. Renal aneminin en önemli neticesi sol ventrikul hipertrofisi gelişimidir; ayrıca kalp yetmezliğini ve miyokardiyal iskemiye tetiklemesi de diğer kardiyovasküler etkileridir. Birçok çalışmada aneminin SDBY hastalarında mortalite ile ilişkili olduğu ve anemi tedavisinin özellikle kardiyovasküler etkilerini düzelterek mortaliteyi azalttığını göstermiştir (89).

Kardiyovasküler risk ile ilgili faktörlerden biri de düşük serum albümin düzeyidir. Karaciğerde sentezlenen bu protein çeşitli inflamatuvar olaylarda %20 kadar azalmaktadır (90). Özellikle son on yılda yapılan çalışmalarda, albümin düzeylerinin yaş, sigara içimi ve kan basıncı ile ters yönde ilişki sergilediği gösterilmiştir. Fakat, subklinik hastalık için spesifik olmayan düşük albümin düzeylerinin prognostik bir ön gördürücü olup olmadığı, başka bir deyişle, ateroskleroza, dolayısıyla koroner kalp hastalığına giden patofizyolojik sürecin bir parçası olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (90). SDBY hastalarında ateroskleroz ve protein enerji malnutriyonun ortaklaşa mortalite ve morbiditeyi arttırdığı; serum albümin düzeyinin malnutrisyon, kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (91).

Sonuç olarak KVH'lar SDBY hastalarında daha sık gör÷lmekte ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olmaktadır. KVH riski önceden tahmin etmek üzere çeşitli belirteçler üzerinde çalışılmasına karşın diyaliz hastalarında sistatin C ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada çeşitli hasta gruplarında çalışılıp KVH risk belirteci olduğu gösterilen, Wu ve ark. (92) tarafından periton diyaliz tedavisi almakta olan hastalarda yapılan bir çalışmada KVH öyküsü olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanan sistatin C'nin kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabilirliğini diğer risk faktörleri ile analiz ederek göstermeyi amaçladık. Yine KVH risk belirteci olduğu bilinen geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri doğrultusunda hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavisi almakta olan hasta grubunu karşılaştırmayı ve sağlıklı bireylere göre kardiyovasküler risk farkını ortaya koymayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 2007–Mayıs 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesinde son dönem böbrek yetersizliği nedeni ile haftada 3 kez düzenli hemodiyaliz tedavisi gören 22 ve Periton Diyalizi Ünitesinde takip edilip periton diyalizi tedavisi uygulanan 22 olmak üzere toplam 44 hasta alındı. Ayrıca onam formu alınmış sağlıklı toplam 16 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından 13 Şubat 2007 tarihinde onaylandı ve bu protokole göre hastaların onamı alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. En az 6 aydır diyaliz tedavisi alıyor olması
2. 18 ile 65 yaş arasında olması
3. Hemodinamik olarak stabil olması
4. Bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmaması
5. Aktif romatolojik ve vaskülitik hastalığı olmaması
6. Malignite öyküsü olmaması
7. Aktif enfeksiyonu olmaması
8. Atrial fibrilasyon, atriyoventrikül blok olmaması
9. Dekompanse kalp yetmezliği olmaması
10. Serebrovasküler olay öyküsü olmaması
11. Aktif hepatiti ya da karaciğer sirozu bulguları olmaması

Çalışmaya alınanların eritrosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, glukoz, üre, kreatinin, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit (TG) düzeyleri dosyalarından kaydedildi. Tüm hastaların VKİ (Vücut kitle indeksi (kg/m^2) = kilo / (boy)²) hesaplamak üzere kuru ağırlıkları ve boyları kaydedildi. Hastaların kan basıncı değerleri 10 dakika istirahat ettikten sonra, oturur pozisyonda, sağ koldan, uygun manşon boyutu kullanılarak ölçüldü. Duyulan ilk Korotkoff sesi sistolik kan basıncı (SKB) olarak, Korotkoff seslerinin kaybolduğu değer ise diyastolik kan basıncı (DKB) olarak kaydedildi.

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri, hemodiyaliz tedavisi almadıkları ara günde, diğerlerinin herhangi bir günde yapıldı.

Konvansiyonel Ekokardiyografi

Tüm hastaların standart M-mod, 2B görüntüleri ve spektral ve renkli akım Doppler kayıtları 3,5 Mhz prob kullanılarak GE Vingmed Vivid 7 ekokardiyografi cihazında eş zamanlı EKG kaydı ile yapıldı. Ekokardiyografik inceleme tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. On dakikalık istirahat sonrası lateral dekübitus pozisyonunda, ekspiryum sonunda, gerektiğinde kısa süreli apne dönemlerinde, 100 mm/sn hızında ölçüm yapılarak cihazın hafızasına kaydedildi. Değerlendirmelerde ardışık 3 ölçümün ortalaması alındı ve hasta kayıt formlarına kaydedildi. Gerektiğinde “off-line” olarak değerlendirmeler yapıldı. Sol ventrikül M-mod ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak (48), parasternal uzun eksen planda sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), interventriküler septum (İVS) ve posteriyor duvar (PD) kalınlıkları alınarak yapıldı. Teicholtz's formülü ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı [EF = (sol ventrikül diyastol

sonu volümü – sol ventrikül sistol sonu volümü) x100 / sol ventrikül diyastol sonu volümü]. Fraksiyonel kısalma (FS) [$FS = (SVDSÇ - SVSSÇ) \times 100 / SVDSÇ$] formülü ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi Devereux formülü (49) ile hesaplandı (Sol ventrikül kitlesi = $1.04 [(SVDSÇ + İVS + PD)^3 - (SVDSÇ)^3] - 13.6$). Sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksi erkeklerde 115 gr/m^2 , bayanlarda 95 gr/m^2 üzeri sol ventrikül hipertrofisi olarak değerlendirildi (48). Parasternal uzun eksen planda aort kökünden M-mod ile aort kök çapı, sol atriyum boyutu ölçüldü. Sol atriyum boyutu ventrikül diyastolu sonundaki EKG'de T dalgasının bitiminden sonra sol atriyumun en geniş olduğu yerden ölçüldü. Sağ atriyum çapı apikal 4 boşluk görüntüleme planından ölçüldü.

Arteriyel Stiffness Ölçümleri

Hastalara HDI Pulsewave Profiling Instrument isimli, CR000344 seri nolu cihazla, supin pozisyonda, aplanasyon tonometri yöntemiyle ve ardışık olarak ikişer kez sağ ve sol radyal arter üzerinden arteriyel stiffness ölçümleri yapıldı.

Bu ölçümlerden elde edilen parametreler şunlardır: (i) Sistolik kan basıncı (SBP) (mmHg), (ii) Diyastolik kan basıncı (DBP) (mmHg), (iii) Ortalama kan basıncı (MBP) (mmHg), (iv) Nabız basıncı (PP) (mmHg), (iv) Kalp hızı (PR) (vuru/dk), (v) Tahmini kardiyak ejeksiyon zamanı (CET) (msn), (vi) Tahmini vuru hacmi (SV) (stroke volume) (ml/vuru), (vii) Tahmini vuru hacim indeksi (SVI)(ml/vuru/m²), (viii) Tahmini kardiyak output (CO) (L/dk), (ix) Tahmini kardiyak indeks (CI) (L/dk/m²), (x) Büyük arter elastisite indeksi (Kapasitif arteriyel kompliyans) (C1) (LAEI) (ml/mmHg x 10), (xi) Küçük arter elastisite indeksi (Osilatuar arteriyel kompliyans) (C2) (SAEI) (ml/mmHg x 100), (xii) Sistemik vasküler rezistans (SVR) (dyne·sn·cm⁻⁵), (xiii) Total vasküler empedans (TVI) (dyne·sn·cm⁻⁵).

Serum Sistatin C Düzeyi Ölçümü

Serumda Dade-Behring BN prospec system cihazında Dade-Behring kitleri (kod No:OQNM) ile PENIA yöntemi ile çalışıldı. Bu yöntemde insan sistatin C'sine karşı antikolar ile kaplı polistiren parçaları içerisinde sistatin C içeren örnekler ile karşılaştığında agrege olur. Bu agregatlar örnekten geçen ışığın ışınını dağıtır. Saçılan ışının şiddeti ilgili protein konsantrasyonu ile orantılıdır. Konsantrasyonu bilinen standart ile karşılaştırılarak sonuç değerlendirilir.

Troponin T Düzeyi Ölçümü

Troponin T düzeyi serum örneklerinde Roche Elecsys 2010 ve Modüler Analitik E170 immünoassay analizeri kullanılarak ECLIA (electro-chemiluminescence immunoassay) yöntemi ile ölçüldü.

High sensitive-CRP düzeyi ölçümü

Hs-CRP düzeyi serum örneklerinde İMMULITE 2000 analizeri kullanılarak solit-faz, kemiluminesent immünometrik assay yöntemi ile ölçüldü.

Kt/V oranının hesaplanması

Kt/V fraksiyonel üre klirensini temsil eden boyutsuz bir orandır. K; diyalizörün üre klirensini (ml/dk veya L/saat), t; diyaliz tedavi süresini (dk veya saat); V;üre dağılım hacmini (ml veya L) belirler. Hemodiyaliz hastaları için Kt/V logaritmik bir formülle hesaplanabilir. Bu formül halen diyaliz dozu hesaplanması için National Kidney Foundation Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF-DOQI) tarafından önerilen formüldür. Bu formül;

$$Kt/V = \ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF / W$$

Periton diyalizi için ise kullanılan formül şu şekildedir;

$$K_t = \text{Peritoneal } K_t + \text{Renal } K_t$$

$$\text{Peritoneal } K_t = 24 \text{ saatlik diyalizatın üre azot içeriği/serum üre azotu}$$

$$\text{Renal } K_t = 24 \text{ saatlik idrarın üre azot içeriği /serum üre azotu}$$

V ise Watson formülüne göre hesaplanır;

$$V = 2.447 - 0.09516 A + 0.1704 H + 0.3362 W \text{ (erkeklerde)}$$

$$V = -2.097 + 0.1069 H + 0.2466 W \text{ (kadınlarda)}$$

(A=yaş [yıl], H=boy [cm], W=ağırlık [kg])

Periton diyalizi için K_t/V 'nin 2'nin üstünde olması, hemodiyaliz için ise 1.2'nin üstünde olması diyaliz yeterliliğini göstermektedir.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiki analizler SPSS 13.0 for Windows istatistik analiz paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testiyle sınıandı. Kategorik değişkenler frekans tabloları ile sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ile birlikte verildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki kare ve Fisherin kesin ki kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ANOVA ve bağımsız çift örneklem testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis ve Man-Whitney U testleri kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve derecesinin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizi yapıldı. Çalışmada genel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Veriler

Çalışmaya alınan 44 diyaliz (22 hemodiyaliz, 22 periton diyaliz tedavisi alan) hastası ve 16 kontrol grubu gönüllülerin demografik özellikleri ve hastaların diyaliz tedavisi alma nedenleri Tablo 3 ve 4'de özetlendi. Hemodiyaliz grubundaki hastalar hem periton diyalizi hem de kontrol grubundan belirgin olarak daha gençti; ancak diyaliz süresi periton diyalizi grubundaki hastalarda daha uzundu. Her iki diyaliz tedavisi grubunda da Kt/V oranı istenen seviyelerde olup diyaliz yeterliliğini göstermekteydi. Periton diyalizi grubunda rezidü idrarı olan 7 hasta mevcutken diğer grupta rezidü idrarı olan hasta yoktu. Her 3 grupta da VKİ benzerdi. Diyastolik kan basıncı her 3 grupta benzer seviyelerde iken sistolik kan basıncı periton diyalizi grubunda kontrol grubuna göre belirgin ($p=0.003$) yüksekti.

Tablo 3: Diyaliz tedavisi alma nedenleri

	Hemodiyaliz (n=22)		Periton diyalizi(n=22)	
	n	%	n	%
Polikistik böbrek	1	4.5	6	27.2
Glomerülonefrit	5	22.7	4	18.1
Pyelonefrit	3	13.6	2	9
Hipertansiyon	4	18.1	2	9
Alport sendromu	1	4.5	2	9
SLE	1	4.5	0	0
Amiloidoz	0	0	1	4.5
Tip 2 DM	0	0	1	4.5
Akut tubuler nekroz	2	9	0	0
Unilateral renal agenezi	1	4.5	0	0
Bilinmeyen	4	18.1	4	18.1
Toplam	22	100	22	100

Tablo-4: Grupların demografik ve klinik özellikleri

	Grup1 (n=22) Hemodiyaliz	Grup2 (n=22) Periton diyalizi	Grup3 (n=16) Kontrol	P degeri
Yaş	43 ± 11	53 ± 7	48 ± 6	* (grup1-2, 2-3 için)
Cins				
Erkek	12 (%54)	11 (%50)	8 (%50)	AD
Kadin	10 (%46)	11 (%50)	8 (%50)	AD
Ağırlık (kg)	64 ± 12	65 ± 10	70 ± 14	AD
Boy(cm)	165 ± 9	163 ± 9	164 ± 8	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	131.1 ± 27.9	136.5 ± 25.0	117.5 ± 9.1	* (grup 2-3 için)
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	85.2 ± 16.0	87.77 ± 15.6	79.38 ± 9.6	AD
Kt/v	1.59 ± 0.3	2.21 ± 0.5		
Rezidü idrarı olanlar	0 (%0)	7 (%31)		*
VKİ (kg/ m ²)	23.5 ± 4.3	24.4 ± 2.3	24,5 ± 3.7	AD
Diyaliz süresi (ay)	96.7 ± 65	57.6 ± 27		*

*=p<0.05 AD=anlamli değil

Hematolojik ve Biyokimyasal Veriler

Grupların hematolojik ve biyokimyasal verileri Tablo 5'de sunuldu. Hemoglobin, hematokrit ve MCV için tedavi grupları arasında anlamlı fark yok iken kontrol grubu ile anlamlı fark (hemoglobin ve hematokrit için $p<0.001$; MCV için sırasıyla $p=0.027$ ve $p=0.04$) saptandı. Glukoz değeri periton diyalizi grubunda hemodiyaliz grubuna göre anlamlı olarak ($p=0.004$) yüksek iken kontrol grubuyla her iki gurup arasında fark yoktu. Üre ve kreatinin değerleri beklenildiği gibi her iki tedavi grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı farklıydı (hepsi için $p<0.001$). Üre için iki tedavi grubunda fark ($p<0.001$) varken kreatinin için yoktu. Potasyum hemodiyaliz grubunda her iki gruba göre belirgin yüksekti ($p=0.01$ ve $p<0.001$). Kalsiyum için tedavi grupları arasında fark ($p=0.004$) saptanırken, fosfor için iki tedavi grubu ($p=0.04$) ve hemodiyaliz ile kontrol gurubu arasında ($p=0.004$) fark saptandı. Yine CaxP değerleri iki tedavi grubu arasında benzer iken, kontrol grubu ile anlamlı farklılık (sırayla $p=0.001$ ve $p=0.041$) vardı. PTH için iki tedavi grubu arasında fark gözlenmedi. Albümin değeri periton diyalizi grubunda daha düşüktü ve 3 grup arasında belirgin fark (grup 1-2 için $p=0.002$; grup1-3 için $p=0.015$; grup 2-3 için $p<0.001$) vardı. HDL kolesterol ve TG için hemodiyaliz ile kontrol grubu arasında fark (sırayla $p=0.017$ ve $p=0.042$) saptanırken; total kolesterol ve LDL kolesterol için kontrol grubuyla fark yok iken hemodiyaliz grubuna göre periton diyalizi gurubunda belirgin yüksekti (sırasıyla $p=0.017$ ve $p=0.01$). HsCRP düzeyleri hemodiyaliz grubunda kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ($p=0.002$). Sistatin C düzeyi ise her iki tedavi grubu için kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Troponin t düzeyleri periton diyalizi grubunda hemodiyaliz ve kontrol grbuna göre yüksek iken (sırayla $p=0.024$ ve $p<0.001$), hemodiyaliz grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik vardı ($p<0.001$).

Tablo 5: Hematolojik ve biyokimyasal parametreler

Parametre	Grup 1 (n=22) Hemodiyaliz	Grup 2 (n=22) Periton diyalizi	Grup 3 (n=16) Kontrol
Hemoglobin (g/dL)	11.2 ± 1.2	11.0 ± 1.6	13.6 ± 1.3
Hematokrit (%)	33.2 ± 4.1	33.1 ± 5.2	40.6 ± 3.3
MCV	88.4 ± 7.0	89.9 ± 5.2	83.8 ± 5.9
Açlık kan şekeri (mg/dL)	83.3 ± 15.0	95.5 ± 13.1	88.3 ± 10.5
Üre (mg/dL)	154.5 ± 46.8	106.6 ± 27.2	29.5 ± 9.7
Kreatinin (mg/dL)	10.6 ± 1.7	9.8 ± 3.0	0.86 ± 0.16
Potasyum (mEq/L)	5.1 ± 0.7	4.2 ± 0.8	4.0 ± 0.3
Kalsiyum (mg/dL)	8.6 ± 0.6	9.2 ± 0.6	8.8 ± 0.2
Fosfat (mg/dL)	5.4 ± 1.2	4.6 ± 1.3	3.5 ± 0.6
Kalsiyum x Fosfor	46.6 ± 2.35	42.7 ± 2.95	31.2 ± 2.74
Total protein (g/dL)	6.9 ± 0.4	6.5 ± 0.6	7.2 ± 0.4
Albümin (g/dL)	4.2 ± 0.2	3.7 ± 0.6	4.5 ± 0.4
Total Kolesterol (mg/dL)	177.9 ± 37.5	224.3 ± 68.4	196.3 ± 28.2
HDL Kolesterol (mg/dL)	44.2 ± 11.0	48.4 ± 12.1	53.9 ± 13.1
Trigliserid (mg/dL)	194.2 ± 94.6	179.7 ± 96.0	133.8 ± 65.7
LDL Kolesterol (mg/dL)	99.4 ± 27.4	140.8 ± 53.3	115.5 ± 25.2
Parathormon (pg/mL)	316.6 ± 260	426.7 ± 392	
HsCRP (mg/L)	0.93 ± 0.8	0.66 ± 1.1	0.25 ± 0.3
Troponin T (ng/ml)	0.022 ± 0.05	0.053 ± 0.05	0.0 ± 0.0
Sistatin C (mg/L)	6.36 ± 0.9	6.13 ± 1.6	0.71 ± 0.1

Konvansiyonel Ekokardiyografi

Ekokardiyografik parametreler açısından her iki tedavi grubu arasında fark saptanmadı. Sol ventrikül kitle indeksi tedavi grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı derecede farklıydı (sırayla $p=0.02$ ve $p=0.03$). Yine her iki tedavi grubu ile kontrol grubu arasında diyastolde ölçülen interventriküler septum kalınlığı (sırasıyla $p=0.018$ ve $p=0.004$) ve yine diyastolde ölçülen arka duvar kalınlığı (sırasıyla $p=0.02$ ve 0.031) açısından anlamlı fark bulundu. İlgili parametreler Tablo 6'da özetlendi.

Tablo 6: Konvansiyonel ekokardiyografi ile saptanan parametreler

Parametre	Grup 1 (n=22) Hemodiyaliz	Grup 2 (n=22) Periton diyalizi	Grup 3 (n=16) Kontrol
SVDSÇ (mm)	45.68 ± 6.12	45.05 ± 6.47	46.44 ± 3.82
SVSSÇ (mm)	29.36 ± 1.15	29.14 ± 1.03	29.63 ± 1.04
İVSD (mm)	11.91 ± 2.67	12.18 ± 2.98	9.19 ± 1.42
İVSS (mm)	16.55 ± 2.48	17.00 ± 3.14	14.50 ± 1.50
PDD (mm)	10.27 ± 2.22	10.14 ± 2.45	8.56 ± 1.56
PDS (mm)	15.18 ± 2.01	15.55 ± 2.54	13.88 ± 1.25
EF (%)	70.77 ± 6.84	71.77 ± 6.94	72.13 ± 5.35
Sağ atrium çapı (mm)	33.43 ± 5.45	34.45 ± 6.93	31.93 ± 4.83
Sol atrium çapı (mm)	34.50 ± 6.34	35.18 ± 4.71	35.75 ± 3.66
Sağ ventrikül çapı (mm)	32.62 ± 4.68	33.70 ± 5.60	31.07 ± 4.04
LV kitle (gr)	220.86 ± 20.757	216.97 ± 19.51	160.17 ± 11.66
LV kitle indeksi (gr/m ²)	127.91 ± 9.9	126.99 ± 10.3	90.01 ± 5.2

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, İVSD: interventriküler septum diyastolik çapı, İVSS: interventriküler septum sistolik çapı, PDD: posteriyor duvar diyastolik çapı, PDS: posteriyor duvar sistolik çapı, EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV: sol ventrikül

Aort Elastisite Parametreleri

Sistolde ve diyastolde ölçülen aort çapları periton diyalizi grubunda hemodiyaliz grubuna göre belirgin olarak ($p=0.012$ ve $p=0.014$) artmıştı. Yine tedavi grupları ile kontrol grubu arasında aortik strain (ikisi için de $p<0.001$) ve distensibilite (ikisi için de $p<0.001$) açısından belirgin fark vardı. Bu ölçümler bazı hastalarda ekojenite yetersizliği nedeniyle yapılamadı. Sonuçta; hemodiyaliz grubunda 15, periton diyalizi grubunda 17 ve kontrol grubunda 15 olmak üzere toplam 47 kişide ölçülebildi. İlgili parametreler Tablo 7'de özetlendi.

Tablo 7: Aortik strain ve distensibilite sonuçları

Parametre	Grup1 Hemodiyaliz (n=15)	Grup2 Periton diyalizi (n=17)	Grup3 Kontrol (n=15)
ASÇ(mm)	31.59 ± 3.44	34.84 ± 3.81	30.18 ± 3.10
ADÇ(mm)	30.57 ± 3.70	33.71 ± 3.49	27.48 ± 3.11
Aortik strain(%)	3.53 ± 2.71	3.30 ± 1.48	9.96 ± 2.61
Distensibilite(cm ² /dyn/103)	0.19 ± 0.1	0.15 ± 0.9	0.54 ± 0.1

ASÇ: Aort sistolik çap, ADÇ: Aort diyastolik çap

Nabız Dalga Hızı Ölçümleri

Kontrol grubuyla tedavi grupları arasında kalbin ejeksiyon zamanı (sırayla $p=0.009$ ve $p=0.015$), atım hacmi (sırayla $p=0.013$ ve $p=0.006$) ve atım hacim indeksi (sırayla $p=0.023$ ve $p=0.017$) açısından anlamlı fark vardı. Kardiyak output, kardiyak indeks ve sistemik vasküler rezistans açısından periton diyaliz

grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark (sırayla $p=0.002$, $p=0.017$ ve $p=0.015$) saptandı. Her 3 grup arasında büyük ve küçük arter elastisitesi ve toplam vasküler impedans açısından herhangi bir anlamlı fark gözlenmedi. İlgili parametreler Tablo 8’de özetlendi. Ayrıca 3 grup için yapılan bu incelemelerde elde edilen anlamlı sonuçların p değerleri tablo 9’da sunuldu.

Tablo 8: Radyal arter nabız dalga hızı sonuçları

Parametre	Grup 1 (n=22) Hemodiyaliz	Grup 2 (n=22) Periton diyalizi	Grup 3 (n=16) Kontrol
CET (msn)	290.8 ± 33.9	300.8 ± 30.2	319.9 ± 19.14
SV (ml/vuru)	65.48 ± 14.48	64.32 ± 14.72	77.44 ± 12.62
SVI (ml/vuru/m ²)	38.24 ± 7.23	38.00 ± 8.94	44.06 ± 5.43
CO (l/dk)	4.99 ± 0.69	4.64 ± 0.51	5.20 ± 0.40
CI (l/dk/m ²)	2.88 ± 0.32	2.74 ± 0.27	2.97 ± 0.22
LAEI(C1)(ml/mmHg×10)	13.64 ± 5.37	13.21 ± 4.97	13.48 ± 2.94
SAEI(C2)(ml/mmHg×100)	4.71 ± 2.76	3.68 ± 1.99	4.98 ± 2.93
SVR (dyne.sn.cm-5)	1607.7 ± 420.5	1762.4 ± 500.2	1372.3 ± 271.9
TVI (dyne.sn.cm-5)	135.2 ± 44.6	154.2 ± 60.6	143.2 ± 30.3

CET: kardiyak ejeksiyon zamanı, SV: vuru hacmi (stroke volume), SVI: vuru hacim indeksi, CO: kardiyak output, CI: kardiyak indeks, LAEI: büyük arter elastisite indeksi (Kapasitif arteriyel kompliyans), SAEI: küçük arter elastisite indeksi (Osilatuar arteriyel kompliyans), SVR: sistemik vasküler rezistans, TVI: total vasküler empedans

Tablo 9: 3 grup için anlamlı parametrelerin P değerleri

Parametre	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 2-3
Hemoglobin (g/dL)	AD	p<0.001	p<0.001
Hematokrit (%)	AD	p<0.001	p<0.001
MCV	AD	p=0.027	p=0.04
Açlık kan şekeri (mg/dL)	p=0.004	AD	AD
Üre (mg/dL)	p<0.001	p<0.001	p<0.001
Kreatinin (mg/dL)	AD	p<0.001	p<0.001
Potasyum (mEq/L)	p=0.01	p<0.001	AD
Kalsiyum (mg/dL)	p=0.004	AD	AD
Fosfat (mg/dL)	p=0.04	p=0.004	AD
Kalsiyum x Fosfor	AD	p=0.001	p=0.041
Albümin (g/dL)	p=0.002;	p=0.015	p<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	p=0.017	AD	AD
HDL Kolesterol (mg/dL)	AD	p=0.017	AD
Trigliserid (mg/dL)	AD	p=0.042	AD
LDL Kolesterol (mg/dL)	p=0.01	AD	AD
HsCRP (mg/L)	AD	p=0.002	AD
Troponin T (ng/ml)	p=0.024	p<0.001	p<0.001
Sistatin C (mg/L)	AD	p<0.001	p<0.001
İVSD (mm)	AD	p=0.018	p=0.004
PDD (mm)	AD	p=0.02	p=0.031
LV kitle indeksi (gr/m ²)	AD	p=0.02	p=0.03
ASÇ(mm)	p=0.012	AD	p<0.001
ADÇ(mm)	p=0.014	AD	p<0.001
Aortik strain(%)	AD	p<0.001	p<0.001
Distensibilite(cm ² /dyn/103)	AD	p<0.001	p<0.001
CET (msn)	AD	p=0.009	p=0.015
SV (ml/vuru)	AD	p=0.013	p=0.006
SVI (ml/vuru/m ²)	AD	p=0.023	p=0.017
CO (l/dk)	AD	AD	p=0.002
CI (l/dk/m ²)	AD	AD	p=0.017
SVR (dyne.sn.cm-5)	AD	AD	p=0.015

Diyaliz Tedavisi ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Mevcut parametreler açısından gruplar diyaliz tedavisi alanlar ve almayanlar olarak ikiye ayrılarak istatistiki incelemeleri yapıldı. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerden hemoglobin, hemotokrit, albümin (hepsinde $p<0.001$), total protein ($p=0.001$), HDL kolesterol ($p=0.034$) ve trigliserid ($p=0.043$) düzeyleri açısından anlamlı fark vardı. Ekokardiyografi için diyastolik ve sistolik interventriküler septum kalınlığı (ikisi içinde $p<0.001$), diyastolik ve sistolik arka duvar kalınlığı (sırayla $p=0.011$ ve $p=0.01$), sol ventrikül kitlesi ($p=0.017$) ve sol ventrikül kitle indeksi ($p<0.001$) açısından fark vardı. Arka duvar kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen her iki grup içinde bu değerler normal sınırlar içerisindeydi. Aortik sertlik parametrelerinin tümü için anlamlı fark (sistolik aort çapı için $p=0.01$, diğerleri için $p<0.001$) olduğu görüldü. NDH parametrelerinden kardiyak ejeksiyon zamanı ($p=0.007$), atım hacmi ($p=0.003$), atım hacim indeksi ($p=0.009$), kardiyak output ($p=0.008$), sistemik vasküler rezistans ($p=0.002$) anlamlı olarak farklıydı. İki grup açısından tüm parametreler ve P değerleri Tablo 10-14'de gösterildi.

Tablo 10: Demografik ve klinik özellikleri (tedavi ve kontrol grubu)

	Tedavi alan grup (n=44)	Kontrol grubu (n=16)	P
Yaş (yıl)	47.75 ± 10.7	47.56 ± 6.1	AD
VKİ (kg/m ²)	23.95 ± 3.5	26.05 ± 4.1	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	133.8 ± 26.3	117.6 ± 9.1	0.001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	86.50 ± 15.7	79.3 ± 9.6	AD

Tablo 11: Hematolojik ve biyokimyasal parametreler (tedavi ve kontrol grubu)

	Tedavi alan grup (n=44)	Kontrol grubu (n=16)	P
Hemoglobin (g/dL)	11.15 ± 1.4	13.68 ± 1.3	P<0.001
Hematokrit (%)	33.19 ± 4.6	40.56 ± 3.3	P<0.001
MCV	89.12 ± 5.9	83.87 ± 5.9	P=0.002
Açlık kan şekeri (mg/dL)	89.41 ± 15.2	88.38 ± 10.5	AD
Üre (mg/dL)	130.59 ± 44.9	29.50 ± 9.7	P<0.001
Kreatinin (mg/dL)	10.19 ± 2.4	0.86 ± 0.1	P<0.001
Potasyum (mg/dl)	4.68 ± 0.8	4.05 ± 0.3	P<0.001
Kalsiyum (mg/dL)	8.95 ± 0.7	8.86 ± 0.2	AD
Total protein (g/dL)	6.75 ± 0.5	7.23 ± 0.3	P=0.002
Albümin (g/dL)	3.98 ± 0.4	4.51 ± 0.4	P<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	201.2 ± 59.4	196.3 ± 28.2	AD
HDL Kolesterol (mg/dL)	46.32 ± 11.6	53.94 ± 13.1	P=0.034
Trigliserid (mg/dL)	187.0 ± 94.5	133.9 ± 65.7	P=0.043
LDL Kolesterol (mg/dL)	120.1 ± 46.8	115.5 ± 25.2	AD
HsCRP (mg/L)	0.80 ± 1.0	0.25 ± 0.3	P=0.015
Troponin T (ng/ml)	0.03 ± 0.5	0.0 ± 0.0	P<0.001
Sistatin C (mg/L)	6.25 ± 1.3	0.71 ± 0.1	P<0.001

Tablo 12: Konvansiyonel ekokardiyografi bulguları (tedavi ve kontrol grubu)

	Tedavi alan grup (n=44)	Kontrol grubu (n=16)	P
SVDSÇ (mm)	45.36 ± 6.2	46.44 ± 3.8	AD
SVSSÇ (mm)	29.25 ± 5.0	29.63 ± 4.1	AD
İVSD (mm)	12.05 ± 2.8	9.19 ± 1.4	P<0.001
İVSS (mm)	16.77 ± 2.8	14.50 ± 1.5	P<0.001
PDD (mm)	10.2 ± 2.3	8.56 ± 1.5	P=0.011
PDS (mm)	15.36 ± 2.2	13.88 ± 1.2	P=0.01
EF (%)	71.27 ± 6.8	72.13 ± 5.3	AD
Sağ atrium çapı (mm)	33.93 ± 6.1	31.93 ± 4.8	AD
Sol atrium çapı(mm)	34.84 ± 5.5	35.75 ± 3.6	AD
Sağ ventrikül çapı (mm)	33.15 ± 5.1	31.07 ± 4.0	AD
LV kitle (gr)	218.9 ± 14.08	160.2 ± 11.66	P=0.017
LV kitle indeksi (gr/m ²)	127.4 ± 7.0	90.0 ± 5.2	P<0.001

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, İVSD: interventriküler septum diyastolik çapı, İVSS: interventriküler septum sistolik çapı, PDD: posteriyor duvar diyastolik çapı, PDS: posteriyor duvar sistolik çapı, EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV: sol ventrikül

Tablo 13: Aortik strain ve distensibilite bulgularını (tedavi ve kontrol grubu)

	Tedavi alan grup (n=44)	Kontrol grubu (n=16)	P
ASÇ(mm)	33.31 ± 3.9	30.18 ± 3.1	P=0.01
ADÇ(mm)	32.24 ± 3.8	27.48 ± 3.1	P<0.001
Aortik strain(%)	3.41 ± 2.1	9.96 ± 2.6	P<0.001
Distensibilite(cm ² /dyn/103)	0.17 ± 0.1	0.54 ± 0.1	P<0.001

ASÇ: Aort sistolik çap, ADÇ: Aort diyastolik çap

Tablo 14: Nabız dalga hızı sonuçları (tedavi ve kontrol grubu)

	Tedavi alan grup (n=44)	Kontrol grubu (n=16)	P
CET (msn)	295.9 ± 32.0	320.0 ± 19.1	P=0.007
SV (ml/vuru)	64.88 ± 14.4	77.44 ± 12.6	P=0.003
SVI (ml/vuru/m ²)	38.12 ± 8.0	44.06 ± 5.4	P=0.009
CO (l/dk)	4.81 ± 0.6	5.2 ± 0.4	P=0.008
CI (l/dk/m ²)	2.81 ± 0.3	2.97 ± 0.2	AD
LAEI (C1) (ml/mmHg×10)	13.42 ± 5.1	13.48 ± 2.9	AD
SAEI (C2) (ml/mmHg×100)	4.18 ± 2.4	4.98 ± 2.9	AD
SVR (dyne.sn.cm-5)	1686.8 ± 464.1	1372.3 ± 271.8	P=0.002
TVI (dyne.sn.cm-5)	145.0 ± 53.6	143.2 ± 30.3	AD

CET: kardiyak ejeksiyon zamanı, SV: vuru hacmi (stroke volume), SVI: vuru hacim indeksi, CO: kardiyak output, CI: kardiyak indeks, LAEI: büyük arter elastisite indeksi (Kapasitif arteriyel kompliyans), SAEI: küçük arter elastisite indeksi (Osilatuar arteriyel kompliyans), SVR: sistemik vasküler rezistans, TVI: total vasküler empedans

Sistatin C'nin Diğer Risk Faktörleri ile Korelasyonu

Sistatin C'nin diyaliz tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler hastalık açısından anlamının belirlenebilmesi ve bu amaçla kullanılabilirliğinin gösterilmesi için diğer risk faktörleri ile korelasyon analizi yapıldı. Özellikle daha önce diyaliz hastalarında önemi gösterilen ve bizim çalışmamızdaki popülasyonda da kontrol grubuna göre anlamlı farklılığın ortaya konduğu birçok parametre ile sistatin C düzeyinin korele olduğu gözlemlendi. İlgili parametrelerin P değerleri ve korelasyon analizi Tablo 15'de gösterildi.

Tablo15: Sistatin C'nin diğ er parametrelerle korelasyon tablosu

Parametre	R	P
Hemoglobin (g/dL)	-0.590	P<0.001
Hematokrit (%)	-0.544	P<0.001
Üre (mg/dL)	0.748	P<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.992	P<0.001
Total protein (g/dL)	-0.357	P=0.005
Albümin (g/dL)	-0.411	P=0.001
HDL Kolesterol (mg/dL)	-0.267	P=0.039
Trigliserid (mg/dL)	0.391	P=0.002
HsCRP (mg/L)	0.323	P=0.012
Troponin T (ng/mL)	0.372	P=0.003
İVSD (mm)	0.430	P=0.001
İVSS (mm)	0.354	P=0.006
PDD (mm)	0.301	P=0.02
ADÇ(mm)	0.401	P=0.005
LV kitle indeksi (gr/m ²)	0.326	P=0.11
Aortik strain(%)	-0.702	P<0.001
Distensibilite(cm ² /dyn/103)	-0.697	P<0.001
CET (msn)	-0.423	P=0.001
SV (ml/vuru)	-0.441	P<0.001
SVI (ml/vuru/m ²)	-0.399	P=0.002
CO (l/dk)	-0.340	P=0.008
CI (l/dk/m ²)	-0.291	P=0.025
SVR (dyne.sn.cm-5)	-0.320	P=0.014

İVSD: interventriküler septum diyastolik ç apı, İVSS: interventriküler septum sistolik ç apı, ADÇ: Aort diyastolik ç apı
LV: sol ventrikül, CET: kardiyak ejeksiyon zamanı, SV: vuru hacmi (stroke volume), SVI: vuru hacim indeksi, CO: kardiyak output, CI: kardiyak indeks, SVR: sistemik vasküler rezistans

Troponin T düzeyi ve Sistatin C' nin kullanılabilirliği

Sistatin C'nin kardiyovasküler risk faktörü olarak kullanılabilmesi tezimizi güçlendirmek amacıyla diyaliz tedavisi almakta olan hastalar TnT düzeylerine göre iki gruba ayrılarak istatistiki incelemeler tekrarlandı. Daha önce birçok çalışmada (93,94) sınır değeri olarak kullanılan ve kardiyovasküler riski önceden tahmin edebileceği gösterilmiş olan 0.01 µg/l değeri sınır değeri olarak kullanıldı. TnT düzeyi sınır değeri üzerinde olan hasta sayısı 19 iken altında olan hasta sayısı 25 idi. Bu iki grup arasında VKİ, diyaliz süresi, üre ve kreatinin değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, hasta yaşlarında anlamlı fark (p=0.022) vardı. TnT düzeyi sınır değeri üstünde olan grupta sistatin C (p=0.013) ve sol ventrikül kitlesi (p=0.02) anlamlı olarak daha yüksekti. Bu veriler Tablo 16'de özetlendi.

Tablo 16: TnT düzeyine göre sınıflandırma ve ilgili parametreler

	TnT ≥0.01 (n=19)	TnT<0.01 (n=25)	P
Yaş (yıl)	50,92±1.86	43.58±2.56	P=0.022
Diyaliz süresi (ay)	84.95±15.3	71.32±8.01	AD
VKİ (kg/m ²)	23.73±0.5	24.23±1.0	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	135.12±4.44	132.16±7.21	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	85.72±2.59	87.53±4.36	AD
Üre (mg/dL)	130.16±8.7	131.16±10.9	AD
Kreatinin (mg/dL)	10.7±0.48	9.51±0.54	AD
Sistatin C (mg/L)	5.68±0.36	6.67±0.18	P=0.013
LV kitle (gr)	246.89±21.27	182.11±13.04	P=0.02
LV kitle indeksi (gr/m ²)	141.69±10.3	108.72±7.4	P=0.013

VKİ: vücut kitle indeksi, LV: sol ventrikül

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda iskemik kalp hastalığı prevalansı genel popülasyona göre 10 ila 20 kat artmıştır ve ölümlerin %50'sinin nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (95). Üstelik seçilen diyaliz yönteminin artmış aterogenez ile ilişkili olabileceğine dair şüphelerde bulunmaktadır ve bu yönde yapılan mortalite çalışmalarında çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Her iki yöntemin de kardiyovasküler açıdan çeşitli avantaj ve dezavantajları mevcuttur ve her ikiside immun bağımlı veya immun bağımlı olmayan nedenler (hemodinaminin kesintiye uğraması, volüm yüklenmesi, üremik toksinlerin devamlı uzaklaştırılması yada pik yapmaları, kullanılan solusyonlara bağlı metabolik yan etkiler) sonucu artmış vasküler hastalıklarla ilişkilidir (17). İki diyaliz yönteminin karşılaştırıldığı çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Locatelli ve ark.'nın (96) yaptığı çalışmada yeni gelişen KVH ve mortalite oranları iki grup için benzerken, Ganesh ve ark.'nın (17) yaptığı çalışmada diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalığı bulunan hastalarda periton diyalizi daha az yaşam oranına sahipti. Tana ve ark.'nın (97) yaptığı çalışmada ise periton diyalizi yaşam süresi olarak daha avantajlı bulunmuştur.

Çalışmamızda ana amaçlarımızdan biri iki farklı renal replasman tedavisi grubu arasındaki kardiyovasküler risk farklılığının ortaya konulabilmesiydi. Demografik özelliklere bakıldığında hemodiyaliz hastaları anlamlı olarak daha genç yaşta iken periton diyalizi hastaları daha az diyaliz yaşına sahipti. İki

grubun bu açıdan tam olarak eşleştirilememiş olması mevcut hasta popülasyonu nedeniyleydi. Her iki grupta cinsiyet, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basınçları benzerdi. Üre ve potasyum düzeyi hemodiyaliz grubunda; TnT, glukoz ve LDL kolesterol düzeyi ise periton diyalizi grubunda yüksekti. Periton diyalizi grubunda total protein ve albümin düzeyi daha düşüktü. Konvansiyonel ekokardiyografik bulgular her iki grupta benzer idi. Arteriyel sertlik parametrelerinden aortik elastisite, aortik distansibilite, LAEİ ve SAEİ için anlamlı fark saptanmadı.

Renal replasman tedavisi alan hastalar ile kontrol grubu arasında aynı parametreler açısından istatistiksel analiz uygulandığında iki grupta yaş, cinsiyet, VKİ ve diyastolik kan basıncı benzer, sistolik kan basıncı tedavi grubunda daha yüksekti. Hemoglobin, hematokrit, albümin ve HDL kolesterol düzeyinin tedavi grubunda düşük, HsCRP, TnT, sistatin C düzeyi, sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksinin artmış olduğu bulundu. Bu beklenen sonuçların ötesinde arteriyel sertlik invazif olmayan iki ölçme yöntemi [aortik (ekokardiyografi) ve radyal arter (tonometri)] kullanılarak değerlendirildiğinde; aortik sertlik parametrelerinden elastitenin ve distansibilitenin azalmış olduğu görüldü.

Konvansiyonel ve düzeltilebilir risk faktörlerinden hipertansiyon, diyabet ve hiperlipideminin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ve bunların düzeltilmesi yada kontrol altına alınmasının SDBY hastalarında kardiyovasküler olayların önlenmesindeki önemi önceden bilinmektedir (98). Periton diyalizi hastalarında glukoz ve LDL yüksekliği saptanması, periton diyalizi için kullanılan solüsyonlara bağlı daha önce tanımlanmış metabolik yan etkiler (hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hiperlipidemi) nedeniyle beklenen bir sonuçtu (9).

Konvansiyonel olmayan risk faktörlerinden aneminin özellikle SVH gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak mortalite ile ilişkili olduğu aneminin düzeltilmesi ile mortalitenin azaldığı (99); yine kontrol altında olmayan fosfor

düzeyi ve yüksek kalsiyum X fosfor düzeyinin kardiyovasküler kalsifikasyon, kardiyak iskemi ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Yaptığımız çalışmada anemi ve kalsiyum X fosfor düzeyi iki tedavi grubunda farklı bulunmazken, tedavi alanlarda anlamlı düzeyde anemi saptandı.

Troponin T iskelet ve kalp kasında bulunan, normal şartlarda serumda 0.06µg/l seviyesinin altında bulunan ve kalp kasının hasarıyla serum düzeyi artan düzenleyici bir proteindir. Yapılan birçok çalışmada artmış Troponin T düzeylerinin asemptomatik SDBY hastalarında kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93,101,102). Yine NKF/DOQI Guideline' da akut koroner sendrom yok iken saptanan TnT düzeyinin kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (103). Malnütrisyon göstergesi olarakta serum albümin düzeyinin düşüklüğünün SDBY hastalarında total mortalite ile ilişkili olduğu da daha önce Menon ve ark. (104) tarafından gösterilmiştir.

Periton diyalizi hastalarında serum albümin düşüklüğü ve asemptomatik hastalarda kardiyovasküler risk belirteci olduğu bilinen TnT yüksekliğinin saptanması; hemodiyalizin mevcut hasta populasyonu için kardiyovasküler olaylar açısından daha avantajlı olduğunu gösterdi. Buda hastaların diyalize girme süreleri gözönüne alındığında Stack ve ark.'nın (105) belirttiği 15 aydan sonra hemodiyaliz tedavisi alanların yaşam süresi olarak daha avantajlı duruma geçtikleri sonucuyla örtüşüyordu. Yine Jaar ve ark.'nın (106) yapmış olduğu toplam 81 değişik diyaliz merkezinde 7 yıl süre ile hastaları takip ettikleri çalışmalarında ilk iki yılda her iki diyaliz yöntemi arasında fark saptanmazken; ikinci yıldan sonra periton diyalizi tedavisi alan hastalarda ölüm riski artmaktaydı. Araştırmacılar bu sonucu yıllar içinde azalan rezidüel böbrek fonksiyonları sonucu sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasındaki zorluk ve periton diyalizinin bu konuda yetersiz kalışına, periton membran transportunda azalma sonucu

ultrafiltrasyon kaybına, son olarakta periton diyalizi tedavisi alan hastaların sağlık çalışanları tarafından hemodiyaliz tedavisi alan hastalara nazaran daha az görülüp komorbid hastalıkların daha az tanınması ve dikkat edilmesine bağlamışlardı. Aynı çalışmada başlangıçta ölüm riski daha çok kardiyovasküler olaylara bağlı olarak gözlenirken, zamanla ölümün daha çok inme ve hipertansiyon ile ilişkili sol ventrikül hipertrofisine bağlı olduğu saptanmıştır. Biz de yaptığımız çalışmada kesitsel olarak iki grup hastayı karşılaştırdık. İki grupta diyaliz süresi iki yıldan çok fazla olmasına rağmen sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi açısından fark bulunmadı. Ayrıca HsCRP gibi üzerinde çok çalışılmış parametre açısından fark olmaması da kayda değer bir sonuç olarak gözlemlendi.

CRP normalde plazmada çok düşük seviyelerde bulunan bir akut faz reaktanıdır ve birçok inflamatuvar olayda plazma düzeyi dramatik olarak artmaktadır; bu nedenle çok uzun süredir klinik pratikte kullanım alanı bulmuştur. Görünürde herhangi bir hastalığı olmayan hastalarda bile daha sonra meydana gelecek miyokardiyal enfarktüs ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu, koroner arter hastalığı olanlarda da benzer şekilde prediktif değeri olduğu ve böbrek yetmezliği hastalarında artmış düzeyinin ateroskleroz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (107). Wang ve ark. (107) SDBY hastalarında artmış CRP düzeyinin aterosklerotik kalp hastalığı ile ilgili olarak prognostik değeri olduğunu, Zocalli ve ark. (108) ise karotis intima-media kalınlığının belirteci olduğunu ve SDBY hastalarında inflamasyon göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. NKF/DOQI Guideline'da HsCRP düzeyinin kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (103). Bizim çalışmamızda da diyaliz tedavisi alan grupta yüksek düzeyleri bu hastalardaki artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilebilir.

Birçok faktöre bağlı olarak meydana gelen sol ventrikül hipertrofisi SDBY hastalarında en önemli kardiyovasküler komplikasyon ve mortalite belirtecidir.

Ekokardiyografi ile sol ventrikül kitlesinin ölçümü günümüzde SDBY hastaları ile yapılan çalışmalarda kullanılan en önemli parametredir. Sol ventrikül hipertrofisi gelişimi için en önemli faktörler hipertansiyon, anemi, hiperparatiroidi ve kronik volüm yüküdür; ayrıca inflamasyon, hiperhomosisteinemi, yüksek sempatik aktivite ve endojen nitrik oksit sentaz inhibitorünün akümüasyonu bu sürece katkıda bulunur (109). NKF/DOQI Guideline'da risk sınıflaması için ekokardiyografinin düzenli yapılmasının önemi belirtilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisinin SDBY hastalarında istenmeyen kardiyovasküler sonuçların en önemlisi olduğu ve ekokardiyografi ile saptanmasının yararlı sonuçları bildirilmiştir (110). Nitta ve ark.'nın (111) yaptığı çalışmada hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin hipertansiyon, arteryel sertlik ve vasküler kalsifikasyon ile ilişkisi ortaya konmuştur. Yaptığımız çalışmada iki tedavi grubu arasında sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi açısından fark gözlenmezken, tedavi grubu ile kontrol grubu arasında beklendiği gibi fark bulundu. Bu da renal replasman tedavisi alan hasta grubunun kardiyovasküler açıdan normal popülasyona göre daha fazla risk altında olduğunun bir kanıtıydı.

Ateroskleroz arteryel kompliyansı ve elastisiteyi azaltmakta; böylece arteryel sertlik artmaktadır (112). Arteryel sertlik; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar katılaşmasıdır, sonuçta aralıklarla kasılan kalbin oluşturduğu pulsasyonlar yontulur ve kanın bu dokular içinden hemen tamamen aralıksız bir akışla geçmesi kaybolur. Arteryel kompliyans ise arteryel duvarın genişleyebilirliğidir. Arteryel sertlik ve kompliyans direkt ve indirekt yöntemler ile ölçülebilir. İndirekt ölçüm metodlarından en sık kullanılan nabız dalga hızıdır. NDH nabız basınç dalgasının periferik artere varış süresinden ve bu dalganın katettiği mesafeden hesaplanmaktadır. NDH ölçümünde nabız dalgasının kaydı doppler ultrasonografi ile yapılsa bile mesafenin ölçümünde sorun yaşanabilmektedir. Bu yüzden, transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfingomanometrik kan basıncı ölçümü ile hesaplanan aortik strain ve aortik distensibilite bunun yerine önerilmektedir (26). Çalışmamızda radyal arter

üzerinden tonometri yöntemiyle NDH aracılığıyla arteryel sertlik ölçümü; ekokardiyografi ve kan basıncı değerleri kullanılarak aortik sertlik ölçümü yapıldı.

Daha önce yine radyal arter kullanılarak yapılan çalışmalarda Duprez ve ark. (113) yüksek-normal tansiyonu (sistolik=140-159, diastolik<90) olan hastalarda, normal tansiyonu olan gruba göre artmış karotis intima-media kalınlığı ve onunla ilişkili olarak azalmış SAEİ saptamışlardır. Grey ve ark. (114) ise düşük SAEİ'nin yaştan bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. McEInery ve Wilkinson (115) ise endotel disfonksiyonunun göstergesi olan biyokimyasal bir marker olan CRP düzeyleri ile LAEİ arasındaki negatif korelasyonu göstermişlerdir. Duprez ve ark. (116) koroner arter hastalığı risk stratifikasyonunda yaygın olarak kullanılan Framingham risk skorlamasındaki risk artışına paralel LAEİ ve SAEİ de azalma tespit etmişlerdir. Cheng ve ark. (117) yapılan çalışmalarını analiz ettiği bir makalede çoğunda ortak karotis arterin kullanıldığı çalışmalar neticesinde artmış arteryel sertliğin ve azalmış distensibilitenin kardiyovasküler ölüm ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eren ve ark. (118) bilinen koroner arter hastalığı olmayan hipertansiyonu, diyabeti ya da her ikisinde olan hastalarda aortik sertliğin azalmış olduğunu ve sol ventrikül hipertrofisi ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Soubassi ve ark.'nın (119) yaptığı çalışmada hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda aortik distensibilite hemodiyaliz tedavisi öncesi ve sonrası kontrol grubuna göre daha düşüktü ve diyaliz tedavisi ile anlamlı olarak artmıştı. Yine Blacher ve ark. (54) SDBY hastalarında artmış aortik sertliğin tüm ölümlerin ve özellikle kardiyovasküler ölümlerin bağımsız göstergesi olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda iki tedavi grubu arasında aortik strain ve distensibilite ile LAEİ ve SAEİ açısından fark saptanmadı. Ancak tedavi alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında LAEİ ve SAEİ için fark gözlenmezken, aortik strain ve distensibilitenin tedavi alan hastalarda anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi. Nabız

dalga hızının periferik arterlerden ölçümünde mesafeden dolayı sorun yaşanabildiği ve transtorasik ekokardiyografi kullanılarak aort çapları ölçülerek elde edilen parametrelerin daha anlamlı sonuçlar vereceği daha önce tartışılmıştı. Diyaliz hastalarında daha büyük arterlerin kullanılmasının daha doğru sonuçlar vereceği savının araştırılmaya açık bir konu olacağı aşikardır. London ve ark.'nın (120) hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada femoral ve brakial arterde kontrol grubuna göre fark olmadığını; oysa aort kullanılarak bakılan NDH ölçümlerinde anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da radyal arter kullanılarak yapılan NDH ölçümlerinde fark olmaması bu sonuçla örtüşüyordu.

Sistatin C protein katabolizmasına katılan sistein proteaz inhibitörüdür; polinükleer hücrelerin kemotaksisini inhibe ederek immun sisteme katkıda bulunur. Ekstraselüler sıvıdan düşük moleküler ağırlığı ve bazik pH'ı nedeniyle glomerül membranı aracılığıyla kolayca filtre edilir. Tamamı reabsorbsiyona uğrar ve proksimal tübül hücrelerince kolaylıkla katabolize edilir. Sistatin C konsantrasyonunun hem nativ hem de transplante böbrekte disfonksiyonu belirleyen yeni ve ümit verici bir belirteç olduğu bilinmektedir (121). Bu nedenle SDBY hastalarında böbrek fonksiyonları normal kontrol grubuna göre sistatin C düzeyinin anlamlı olarak yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda bir diğer hedefimizde serum sistatin C düzeyinin kardiyovasküler açıdan riskli hastaları saptayabilme özelliğinin var olup olmadığının gösterilmesiydi. Bu amaçla diğer parametreler ile korelasyon analizi yapıldı. Anemi parametrelerinden hemoglobin, hematokrit ile negatif; yine üre ve kreatinin ile pozitif, total protein, albümin ve HDL ile negatif, trigliserid, hsCRP ve TnT ile pozitif yönde korelasyon saptandı. Sistatin C'nin sol ventrikül kitle indeksi ile pozitif ve aortik strain ve distansibilite ile negatif korele olduğu da gözlemlendi. Ayrıca savımızı güçlendirmek için TnT düzeyine göre tedavi alan hastalar iki

gruba ayrılarak yapılan incelemede de TnT'nin yüksek olduğu grupta sistatin C düzeyinin, sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksinin yüksek olduğu gözlemlendi.

Sistatin C düzeyinin glomerül filtrasyon oranının tayininde endojen marker olarak kreatininden daha iyi olduğu ve filtrasyon oranındaki küçük değişikliklere daha hassas olup gelişmeleri göstermede ideal belirteç olabileceği çeşitli araştırmacılar tarafından tartışılmıştır (122). Perkins ve ark. (123) normal veya artmış GFR'ye sahip diyabetli hastalarda serum sistatin C düzeylerinin seri ölçümlerinin böbrek fonksiyonun gidişatını gösterdiği ve erken renal fonksiyon bozukluğunu tespit edebildiğini göstermişlerdir.

Sistatin C düzeyinin böbrek fonksiyonlarını göstermenin ötesinde mortalitenin ve kardiyovasküler hastalıkların belirteci olabileceği savunulmuş ve bununla ilgili olarak çeşitli hasta gruplarında araştırmalar yapılmıştır. Böbrek fonksiyonları bozuk olmadığı bilinen hastaların serum sistatin C düzeyinin prognostik önemi de bu çalışmalarda değerlendirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olmadığı bilinen 65 yaş ve üstü popülasyonda yapılan bir çalışmada Shilpak ve ark. (124) sistatin C düzeyinin ölüm, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek yetmezlik riskinin belirteci olduğunu göstermişlerdir. Larsson ve ark. (125) ortalama yaşı 77 olan yaşlı popülasyonda serum sistatin C ve sistatin C temel alınarak ölçülen GFR düzeyinin toplam mortalite ile ilişkili olduğunu; sistatin C düzeyi en yüksek çeyreklik ile en düşük çeyreklik arasında 3 kat mortalite farkı bulunduğunu göstermişlerdir. Sarnak ve ark. (80) ise yaş ortalaması 75 olan popülasyonda serum sistatin C düzeyinin kalp yetmezliği gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu ve bu özelliğinin serum kreatinin konsantrasyonuna göre daha anlamlı sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Yine Shilpak ve ark. (126) ortalama yaşı 75 olan yaşlı popülasyonda serum sistatin C düzeyinin serum kreatinin ve kreatinin temel alınarak ölçülen GFR düzeyine zıt olarak inflamasyon belirteçleri olan CRP ve fibrinojen düzeyi ile korele olduğunu saptamışlardır.

Serum sistatin C düzeyi koroner arter hastalığı olan hasta grubunda da değerlendirilmiştir. Pareta ve ark. (127) kreatinin düzeyine göre normal böbrek fonksiyonu olan koroner arter hastalığına sahip hastalarda serum sistatin C düzeyinin sistolik kan basıncı ve nabız basıncı ile korele olduğunu saptamışlardır. Yine normal böbrek fonksiyonu olan, kalp yetmezliği olmayan koroner arter hastalığı olan hastalarda Ix ve ark.'nın (128) yaptığı çalışmada yüksek serum sistatin C düzeyinin sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon ile kuvvetli ilişkisini göstermişlerdir. Normal serum kreatinin düzeyi olan koroner hastalığı bulunan hastalarda serum sistatin C düzeyinin açlık plazma total homosistein düzeyi ile ilişkili olduğu Bostom ve ark. (129) tarafından tanımlanmıştır. Akut koroner sendromlu hastalarda artmış serum sistatin C düzeyinin olay sonrası 40 aylık takipte mortalite ile ilişkili olduğu ve prognostik öneminin CRP ve TnT ile korele olduğu gösterilmiştir (130).

Serum sistatin C düzeyinin önemi böbrek yetmezliği hastalarında daha az irdelenmiştir. Loscey ve ark. (131) hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastalarda göstermişlerdir ki homosistein ile sistatin C düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttur; ayrıca aterosklerozu, kardiyovasküler hastalığı ve serebrovasküler komplikasyonları olanlarda her iki parametrede anlamlı derecede yüksektir. Menon ve ark. (132) evre 3-4 diyabetik olmayan böbrek yetmezliği hastasında sistatin C düzeyinin toplam mortaliteyi ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortaliteyi göstermede iothalamate klerensi kullanılarak ölçülen GFR kadar güçlü belirteci olduğunu göstermişlerdir. Yine Wu ve ark. (92) periton diyaliz tedavisi almakta olan hastalarda KVH öyküsü olanlarda olmayanlara göre daha yüksek sistatin C düzeyi saptamış ve sistatin C'nin KVH için dikkate değer bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da sistatin C düzeyi birçok risk faktörü ile korele bulundu. Ayrıca TnT düzeyine göre iki gruba ayrılarak yapılan analizde ise TnT düzeyi yüksek grupta sistatin C serum düzeyinin yüksek bulunmasının yanısıra

bu grupta sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksinde anlamlı derecede yüksek olması dikkat çekiciydi. Bu çok önemli kardiyovasküler sonuçla ilişkisinin gösterilmesinin yanında aynı hasta gruplarında serum kreatinin düzeyleri arasında fark gözlenmemesi sistatin C düzeyinin SDBY hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğundan öte anlamları olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇ

SDBY hastalarında normal popülasyona göre artmış kardiyovasküler risk mevcuttur, bu durum renal replasman tedavisi olarak kullanılan yöntem ile de ilişkili olabilir. Mevcut risklerin bilinmesi her hasta için seçilecek diyaliz yöntemini etkileyeceği gibi klinisyenleri de tedavi sürecinde karşılaşılabilecekleri olaylar açısından dikkatli olmaya yöneltecektir. İşte bu nedenlerle yaptığımız çalışmamızda periton diyalizi tedavisinin kullanılan solüsyonlarla ilişkili olduğu düşünülen metabolik yan etkileri saptandı. Ayrıca TnT düzeyinin periton diyalizi hastalarında yüksek saptanması da diğer ilgi çeken bir noktaydı. Ancak mevcut hasta popülasyonu nedeniyle hasta yaşı ve diyaliz sürelerinin farklı olması bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir. Her iki grup arasında yaş ve diyaliz süresi açısından var olan farklar çalışmamızı sınırlamaktadır. Daha geniş ve benzer özelliklere sahip hasta gruplarında çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Kardiyovasküler riskin önceden tahmin edilmesi yukarıda anlatılan nedenlerden ötürü önem arz etmektedir. Biz de yaptığımız bu çalışmada serum sistatin C düzeyinin bu amaçla kullanılabileceğini gösterdik. Sistatin C'nin KVH belirteci olarak kullanılması üzerinde yeni çalışılmış olan bir konudur. Özellikle SDBY hastalarında sınırlı

sayıda tecrübe vardır. Diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesi ve çalışma yürütülen popülasyonda her iki diyaliz yöntemiyle tedavi edilmekte olan hastaların bulunması çalışmamızın değerini arttırmaktaydı. Bu tezin doğrulanması amacıyla daha fazla hasta sayısını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2):1–266.
2. 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 Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1): 1–12.
3. Zandi-Nejad K, Brenner BM. Strategies to Retard the Progression of Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2005; 89(3): 489–509.
4. United States Renal Data System. Annual Data Report, National Institutes of Health, Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD: 2003.
5. McClellan WM. Epidemiology and Risk Factors for Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am.* 2005; 89(3): 419–445.
6. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge *Lancet* 2005;365:331–340.
7. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey (Registry 2004), 2005.

8. Van Stone JC, Daugirdas JT. Physiologic principles. In: Daugirdas JT. Handbook of Dialysis. Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston; 1994: 13-29.
9. Saxena R, Caplan NM, Palmer BF. Peritoneal Dialysis: A Viable Renal Replacement Therapy Option. *Am J Med Sci* 2005; 330(1): 36–47.
10. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(12):16–23.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.
12. Fort J:Chronic renal failure a cardiovascular risk factor: *Kidney International* 2005;1999: 25–29.
13. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and Nontraditional Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005;89:587–611.
14. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56(6):2214-9.
15. Passauer J, Bussemaker E, Range U, Plug M, Gross P. Evidence in vivo showing increase of baseline nitric oxide generation and impairment of endothelium dependent vasodilation in normotensive patients on chronic hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 1726–1734.

16. Van Guldener C, Janssen M, Lambert J, Steyn M, Donker A, Stehouwer C. Endothelium-dependent vasodilation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1782–1786.
17. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG. Mortality Differences by Dialysis Modality Among Incident ESRD Patients with and without Coronary Artery Disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 415–424.
18. Nissenson A, Prichard S, Cheng I, Gokal R, Kubota M, Maiorca R. Non-medical factors that have an impact on ESRD modality selection. *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl 40): 120–127.
19. Gottdiener JS. American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086-1119.
20. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic Implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart study. *N Eng J Med* 1990;322:1561-6.
21. Nitta K. Left Ventricular Hypertrophy Is Associated with Arterial Stiffness and Vascular Calcification in Hemodialysis Patients *Hypertens Res* 2004; 27: 47–52.
22. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57: 450-8.
23. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations

for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-63.

24. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanisms for the cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1289-95.
25. Westerhof N, Bosman R, Defries CJ, et al. Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech* 1969;2:121-43.
26. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, et al. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992;13:1040-45.
27. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of ascending aorta: comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and women with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11:990-6.
28. Schienken RM, Moskowitz WB, Bodurtha J, Mosteller M, et al. Aortic stiffness: A new doppler echocardiographic measure predictive of systolic blood pressure in children. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1297-300.
29. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236-41.

30. Stefanadis C, Dernelis J, Tsiamis E, Stratos C, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic heart disease. *Eur Heart J* 2000;21:390-6.
31. Asmar R, *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications*. Elsevier 1999;17-19.
32. Asmar R, *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications*. Elsevier 1999; pp 25.
33. O'Rourke MF, Staessen JA, Duprez D, Plante GE. Clinical Applications of Arterial Stiffness; Definitions and Reference Values. *AJH* 2002;15: 426-444.
34. Cohn JN. Arterial Compliance to Stratify Cardiovascular Risk: More Precision in Therapeutic Decision Making. *AJH* 2001;14: 258-263.
35. Stout RW. Aging and atherosclerosis. *Age* 1987;16:65-72.
36. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the visco-elastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966;18:278-92.
37. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, et al. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992;1: 27-34.
38. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JACC* 1997; 30:350-56.

39. London GM, Guerin A P, Pannier B, et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. *Hypertension* 1995;26:514-519.
40. Taguet A, Bonithan –Koop C, Simon A, et al. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur H Epidemiol* 1993;9:298-306.
41. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin- converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94:698-703.
42. Dart AM. Determinants of arterial stiffness in Chinese migrants to Australia. *Atherosclerosis* 1995;117:263-272.
43. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, et al. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 73:157-160.
44. Kool MJ, Struijker B, Reneman RS, et al. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1881-1886.
45. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effect of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 44:1456-1462. 134.
46. Ting C, Yang M, Chen JW, et al. Arterial hemodynamics in human hypertension. *Hypertension* 1993; 22:839-846.

47. Safar ME, Girerd X, Laurent S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:545-555.
48. Asmar R, Benetos A, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic wave velocity measurement. *Hypertension* 1996;26:485-490.
49. Farar DJ, Bond MG, Riley WA, et al. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991;83:1754-1763.
50. Lehmann ED, Watts GF, Langroudi B, et al. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci* 1992;83:717-721.
51. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59: 1300-1304.
52. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Systemic arterial compliance is decreased in newly-diagnosed patients with coronary heart disease: implications for prediction of risk. *J Cardiovasc Med* 1996;3:495-500.
53. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995;89:247-253.
54. Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease. *Circulation* 1999;99:2434-2439.

55. Jeremy RW, Huang H, Mc Carron H, et al. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 74:369-73.
56. Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling LG, et al. Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol* 1993;19:683-710.
57. Lehmann E. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350:14-19.
58. Tracy RP. Editorial: Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998;97:2000-2002.
59. Chenillot O, Henny J, Steinmetz J, Herbeth B, Wogner C, Siest G. High sensitivity c-reactive protein: Biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(10):1003-1011.
60. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47(3):426-430.
61. Van Der Wal AC, Becker AE, Van Der Loos M, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89(1):36-44.
62. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocrine Reviews* 2004;25(1):153-175.

63. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1386-1392.
64. Ridker PM. Inflammation and atherotrombosis: How to use high sensitivity c-reactive (hsCRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J* 2004;2: 4-9.
65. Kang ES, Kim HJ, Kim YM, Lee S, Cha BS, Lim SK, et al. Serum high sensitivity c-reactive protein is associated with carotis intima mediathickness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:115-120.
66. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity c-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47(3):403-411.
67. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med* 2000;342:836-843.
68. Reidker PM, Cushman M, Stampher MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy man. *N Eng J Med* 1997;336(14):973-979.
69. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fisher HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of coronary heart disease in initially healthy middle aged men: Results from the MONICA Augsburg Cohort study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-242.

70. Ridker MP, Wilson PWF, Grundy SM. Should c-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk. *Circulation* 2004;109:2818-2825.
71. Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function (review) *Clin Chem Lab Med* 1999;37:389-395.
72. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, Grubb A. Sistatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochemistry* 2005;38:1- 8.
73. Laterza O.F, Price C.P, Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699-707.
74. Brguljan PM, Cimerman N. Human Cystatin C [Invited review]. *Turk J Biochem* 2007;32 (3):95–103.
75. Grubb A. Diagnostic value of analysis of sistatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38:20-27.
76. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47(1):312-8.
77. Mares J, Stejskal D, Vavrovskova J, et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pub Fac Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003;147(2):177-80.
78. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rathenbacher D. Plasma Concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk

for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005;51(12):321-7.

79. O'hare AM, Newman AB, Katz R, et al. Cystatin C and incipient peripheral arterial disease events in the elderly : results from the health study. *Arch Intern Med* 2005;165:2266-2270.
80. Sarnak Mj, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497-505.
81. Cimerman N, Brguljan PM, Krasevec M, et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000;300(1-2) 83-13.
82. Kopitz C, Anton M, Gansbacher B, et al. Reduction of experimental human fibrosarcoma lung metastasis in mice by adenovirus-mediated cystatin C overexpression in the host. *Cancer Res* 2005;65(19):8608-12.
83. Nakabayashi H, Hara M, Shimuzu K. Clinicopathologic significance of cystatin expression in gliomas. *Hum Pathol* 2005 ;36(9):1008-15.
84. Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res* 2004;2(3):183-95.
85. Shlipak MG, Fyr CL, Chertow GM, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: The health, aging and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(1):254-61.

86. Donnelly R, Stewart, HW. Myocardial Injury Cardiac Troponin-T. *The Lancet* 1993;341:40-411.
87. Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. *Faseb J* 1995;9:755-767.
88. Havekes B. Serum Troponin T Concentration as a Predictor of Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2006;47:823-829.
89. Pendse S. Singh AK. Complications of Chronic Kidney Disease: Anemia, Mineral Metabolism, and Cardiovascular Disease. *Med Clin N Am* 2005;89:549–561.
90. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
91. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum Albumin, C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Fetuin A as Predictors of Malnutrition, Cardiovascular Disease, and Mortality in Patients With ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:139-148.
92. Wu P, Ren H, Yu H, Zhu P, Chen N. Serum Cystatin C Is Associated with Cardiovascular Disease in CAPD Patients. (Abstracts of the 11th congress of the ISPD). *Peritoneal Dialysis International*. 2006;26:61
93. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive Value of Cardiac Troponin I and T for Subsequent Death in End-Stage Renal Disease. *Circulation*. 2002;106:2941-2945.

- 94.93. Ishii J, Nomura M, Okuma T, et al. Risk stratification using serum concentrations of cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease on chronic maintenance dialysis *Clinica Chimica Acta* 2001;312:69–79.
95. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;325:163- 7.
96. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Survival and Development of Cardiovascular Disease by Modality of Treatment in Patients with End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2411–2417.
97. Tanna MM, Vonesh EF, Korbet SM. Patient survival among incident peritoneal dialysis and hemodialysis patients in an urban setting. *Am J Kidney Dis* 2000;36(6):1175-82.
98. Karla V, Mahajan S, Agarwal SK, Tiwari SC. Cardiorenal disease: A clinical intersection. *International Urology and Nephrology* 2005;37:175–184.
99. Pendse S, Singh AK. Complications of Chronic Kidney Disease: Anemia, Mineral Metabolism, and Cardiovascular Disease. *Med Clin N Am* 2005;89: 549–561.
100. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:77–80.
101. Bas Havekes B, Jeannette G. Van Manen JG, Raymond T. Krediet RT, Boeschoten EW, Vandenbroucke JP, Dekker FW. Serum Troponin T Concentration as a Predictor of Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47:823-829.

102. Duman D, Tokay S, Toprak A, Duman D, Oktay A, Ozener IC. Elevated cardiac troponin T is associated with increased left ventricular mass index and predicts mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:962–967.
103. NKF/DOQI Guideline National Kidney Foundation 2005.
104. Menon V, Green T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(2):766-72.
105. Stack AG, Port FK. Mortality Differences between hemodialysis and peritoneal dialysis patients: The role of serum albumin and comorbid medical conditions. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:244.
106. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Levey AS, Levin NW, Sadler JH, Kliger A, Powe NR, Comparing the Risk for Death with Peritoneal Dialysis and Hemodialysis in a National Cohort of Patients with Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2005;143:174-183.
107. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui S, Li PK, Sanderson J. Is a Single Time Point C-Reactive Protein Predictive of Outcome in Peritoneal Dialysis Patients? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1871–1879.
108. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Malamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Boger R. Asymmetric Dimethylarginine, C-Reactive Protein, and Carotid

- Intima-Media Thickness in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:490–496.
109. Kutlay S, Dincer I, Sengül S, Nergizoglu G, Duman N, Ertürk S. The Long-Term Behavior and Predictors of Left Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47:485-492.
110. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic Impact of the Indexation of Left Ventricular Mass in Patients Undergoing Dialysis *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2768–2774.
111. Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al. Left Ventricular Hypertrophy Is Associated with Arterial Stiffness and Vascular Calcification in Hemodialysis Patients. *Hypertens Res* 2004; 27: 47–52.
112. Covic A, Paul Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial Stiffness in Renal Patients: An Update. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 965-977.
113. Duprez DA, De Buyzere ML, De Backer TL, Clement DL, Cohn JN. Relationship Between Arterial Elasticity Indices and Carotid Arterial Elasticity Intima–Media Thickness. *AJH* 2000;13:1226-1232.
114. Grey E, Bratteli C, Glasser SP, Alinder C, Finkelstein SM, Lindgren BR, Cohn JN. Reduced Small Artery But Not Large Artery Elasticity Is an Independent Risk Marker for Cardiovascular Events. *AJH* 2003;16:265–269.
115. McEniery CM, Wilkinson IB. Large Artery Stiffness and Inflammation. *Journal of Human Hypertension* 2005;19(7):1-3.

116. Duprez DA, Kaiser DR, Whitwam W, Finkelstein S, Belalcazar A, Patterson R, Glasser S, Cohn JN. Determinants of Radial Artery Pulse Wave Analysis in Asymptomatic Individuals. *AJH* 2004;17: 647-653.
117. Cheng KS, Baker CR, Hamilton G, Hoeks APG, Seifalian AM. Arterial Elastic Properties and Cardiovascular Risk/ Event. *Eur J Vasc Endovasc Surgery* 2002;24: 383-397.
118. M Eren, S Gorgulu, N Uslu, S Celik, B Dagdeviren, T Tezel. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90:37–43.
119. Soubassi LP, Tousoulis D, Antoniadis C, Lambrou S, Aggeli C, Chaniotis D, Soubassi S, Pitsavos C, Stefanadis C, Soubassis P, Toutouzas P. Acute improvement of aortic mechanics following hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Clin Cardiol* 2006 ;29(11):506-10.
120. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, et al. Aortic and large artery compliance in end- stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37:137-142.
121. Levin A. Cystatin C, Serum Creatinine, and Estimates of Kidney Function: Searching for Better Measures of Kidney Function and Cardiovascular Risk. [Editorial] *Ann Intern Med.* 2005;142:586-588.
122. Pinon P, Kaski JC. Inflammation, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease Risk: PAPP-A, Lp-PLA2, and Cystatin C. New Insights or Redundant Information? *Rev Esp Cardiol* 2006;59(3):247-58.
123. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BEP, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Warram JH* Detection of Renal Function Decline in Patients with Diabetes and Normal or Elevated GFR by Serial Measurements of Serum

- Cystatin C Concentration: Results of a 4-Year Follow-Up Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 1404–1412.
124. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and Prognosis for Cardiovascular and Kidney Outcomes in Elderly Persons without Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237-246.
125. Larsson A, Helmersson J, Hansson L-O, Basu S. Increased serum cystatin C is associated with increased mortality in elderly men. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 301–306.
126. Shlipak MG, Katz R, Cushman M, et al. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *The American Journal of Medicine* 2005;118:1416.e25-1416.e31.
127. Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney Function and Systolic Blood Pressure New Insights From Cystatin C: Data from the Heart and Soul Study. *AJH* 2006;19:939–946.
128. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Alí S, Schiller NB, Whooley MA. Cystatin C, Left Ventricular Hypertrophy, and Diastolic Dysfunction: Data From the Heart and Soul Study. *Journal of Cardiac Failure* 2006;12:8.
129. Bostom AG, Bausserman L, Jacques PF, Liaugaudas G, Selhub J, Rosenberg IH. Cystatin C as a Determinant of Fasting Plasma Total Homocysteine Levels in Coronary Artery Disease Patients With Normal Serum Creatinine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2241-2244.
130. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110:2342-8.

131. Locsey L, Szegedi J, Dan A, Gorogh S, Toths E. Homocysteine and cystatin C level changes in haemodialysed patients and connection with cerebro- and cardiovascular complications. *Acta Physiol Hung* 2001;88:293-299.
132. Menon V, Shlipak MG, Wang X, et al. Cystatin C as a Risk Factor for Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2007; 147:19-27.

TEŞEKKÜR

Tezimin tamamlanması sürecinde her türlü desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mahmut YAVUZ'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak meslek hayatıma katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. şazi İMAMOğLU olmak üzere tüm İç Hastalıkları öğretim üyeleri ve uzmanlarına teőekkürü bir borç bilirim. Ayrıca tezimin yapılması sırasında emei geçen Kardiyoloji ABD öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ ve Uzm. Dr. Aysel KADERLİ'ye; Biyokimya ABD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Emre SARANDÖL'e teşekkür ederim. Yine tezimin yapılması aşamasında maddi katkıda bulunan Eczacıbaşı ve Roche ilaç firmalarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan ve emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme, bana her zaman destek olan eşime sonsuz sevgi, saygı ve şükran dileklerle...

ÖZGEÇMİŞ

12 Kasım 1976 yılında Şanlıurfa'da doğdum. İlkokulu Şanlıurfa'da bitirdikten sonra orta ve lise öğrenimimi Şanlıurfa Anadolu lisesinde tamamladım. 1996 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanıp, 2002 yılında Tıp Fakültesi eğitimimi tamamladım. Aynı yıl uzmanlık sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.