

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NEFROLOJİ KLİNİĞİ
ŞEF: DOÇ.DR. SAVAŞ ÖZTÜRK

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
PLAZMA APELİN DÜZEYİ İLE
EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER
VE ENDOTEL FONKSİYONLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. SERHAT KARADAĞ
(NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2011

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NEFROLOJİ KLİNİĞİ
ŞEF: DOÇ.DR. SAVAŞ ÖZTÜRK

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
PLAZMA APELİN DÜZEYİ İLE
EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER
VE ENDOTEL FONKSİYONLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. SERHAT KARADAĞ
(NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANLARI
PROF. DR. RÜMEYZA KAZANCIOĞLU
DOÇ. DR. SAVAŞ ÖZTÜRK

İSTANBUL 2011

ÖNSÖZ

Kliniğimizizin kurucusu olan ve yan dal eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen, hem hekimliği hem de kişiliği ile hayat boyu örnek alacağım Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Klinik eski Şefi örnek insan Prof. Dr. Rûmeyza Kazancıoğlu'na; ihtisasımız boyunca tüm bilgilerini cömertçe sunan ve hep arkamızda duran Doç Dr. Savaş Öztürk'e; üç yıl boyunca gerçek bir uyum içinde çalışabildiğimiz çalışma arkadaşlarım ve dostlarım Dr. Meltem Gürsu, Dr. Zeki Aydın, Dr Sami Uzun, Dr. Emel Tatlı, Dr. Abdullah Şumnu, Dr.Egemen Cebeci, Dr.Tevfik Çoban, Dr.Filiz Tayfur ve Dr.Filiz Basınoğlu'na; tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen periton hemşiremiz Derya Topçu'ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşirelerimiz Çiğdem Engin, İlkay Çoban ve diğer hemşire arkadaşlarıma; işlerimizi hep kolaylaştıran sekreterlerimiz Arzu Güney ve Derya Bakır'a; servis personelimize; önceki Başhekimimiz Dr. Haldun Ertürk'e ve halen hastanemiz başhekimliğini yürüten Doç.Dr.Ercan Çetinus'a; beni bu günlere getiren aileme; son olarak da ihtisasım süresince verdiği destekten dolayı eşim Dr. Pelin Karadağ'a ve hayatımın değerli varlıkları oğlum Ahmet ve kızım Zehra'ya anlayışından dolayı çok teşekkür ederim.

Dr. Serhat Karadağ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
KISALTMALAR.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	2
1.a.Tanım.....	2
1.b.Evreleme.....	2
1.c. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	3
1.d. Fizyopatoloji ve patogeneze.....	5
1.e. Tedavi	6
2. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ	7
2.a. Böbrek Transplantasyonu	7
2.b. Hemodiyaliz, hemofiltrasyon, hemodiyafiltrasyon	8
2.c. PERİTON DİYALİZİ	9
2.c.1. Fizyoloji	9
2.c.2. Periton diyalizinde kullanılan sıvılar ve tedavi modaliteleri.....	10
2.c.3. Periton eşitleme testi ve PD yeterlilik ölçütleri	12
3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR	13
3.a. Epidemiyoloji	13
3.b. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	14
3.c. Patogeneze.....	14
3.d. Periton diyalizine özgü risk faktörleri	16
3.e. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık klinik tabloları (47).....	17
3.f. Tanı ve tarama yöntemleri	18
3.f.1.Elektrokardiyografi.....	18

3.f.2. Ekokardiyografi	18
3.f.3. Stres testler	18
3.f.4. Koroner anjiyografi	19
3.f.5. Biyobelirteçler:	19
3.g. Tedavi	19
4. APELİN	20
4.a. Genel Bilgiler	20
4.b. APELİN/APJ FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK OLAYLARDA ROLÜ	21
4.b.1. Kardiyovasküler sistem ve sıvı dengesinde rolü	21
4.b.2. Apelin-APJ sistemi ve kardiyovasküler hastalıklar	22
4.b.3. Apelin ve kardiyorenal aks	23
4.b.4. Anjiogenez	25
MATERYAL VE METOD	26
BULGULAR	30
TARTIŞMA	37
SONUÇ	43
ÖZET	44
KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

AAD	: Akım aracılı dilatasyon
ACE	: Angiotensin dönüştürücü enzim
ACEi	: Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADH	: Anti diüretik hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
AMİ	: Akut miyokard infarktüsü
ANP	: Atrial natriüretik peptid
APD	: Aletli periton diyalizi
APJ	: Angiotensin like-1 reseptör
ARB	: Angiotensin 2 tip reseptör blokeri
AST	: Aspartat aminotransferaz
AT2	: Angiotensin 2
AT-1	: Angiotensin 2 tip 1
BNP	: Brain natriüretik peptid
Ca	: Kalsiyum
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
GAPD	: Gece aralıklı periton diyalizi
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: High density lipoprotein
hsCRP	: High sensitive C-reactive protein
HT	: Hipertansiyon

EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI	: The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Low density lipoprotein
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
OKB	: Ortalama kan basıncı
ODPKBH	: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
PET	: Periton eşitleme testi
PD	: Periton diyalizi
PTH	: Paratiroid hormon
RAS	: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
RRF	: Rezidüel renal fonksiyon
RRT	: Renal replasman tedavisi
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
SKB	: Sistolik kan basıncı
SSPD	: Sürekli siklik periton diyalizi
Tx	: Transplantasyon
UF	: Ultrafiltrasyon
URR	: Urea reduction ratio
USRDS	: United States Renal Data System
VLDL	: Very low density lipoprotein

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLOLAR

Tablo 1. KBH tanımı	2
Tablo 2. Türkiye’de RRT gören hastalarda primer böbrek hastalıklarının dağılımı	4
Tablo 3: Hastaların demografik verileri, SDBY sebebi olan primer hastalıkları ve komorbiditelerinin dağılımı	31
Tablo 4: Biyokimyasal parametreler.....	32
Tablo 5: Kan sayımı bulguları ve ferritin	33
Tablo 6: Hastaların kullandığı ilaçlar ve apelin düzeyleri karşılaştırılması	34
Tablo 7: Hastalardan elde edilen ekokardiyografi bulguları	34
Tablo 8: Hastaların PET bulguları	35
Tablo 9: Çok değişkenli analizlerde plazma apelin düzeyi ile ilişkili parametreleri.....	36

ŞEKİLLER

Şekil 1. Türkiye’de SDBY sıklığı ve 2016 projeksiyonu	4
Şekil 2. Glomerüler ve tübüler hasar sonrası KBH ilerlemesine neden olan patolojik olaylar (7).....	6
Şekil 3. Üremi ve KVH sürecinde rol oynayan patogenetik mekanizmalar (26)	15
Şekil 4. AMİ sonrası mortalite.....	17
Şekil 5: Apelin/APJ etkileşiminin endotelial disfonksiyon varlığında ve yokluğunda vazomotor etkilerinin hücre içi yolları.....	21
Şekil 6: Kalp kas kontraksiyonunda apelinin önerilen etki mekanizması	22
Şekil 7: Apelinin kalp yetmezliğinde rolü	23

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalarında KVH'lar en önemli mortalite nedenidir. Üremik hastalarda KVH'lerin olası patogenetik mekanizmalarının ortaya çıkarılması ve bunlara yönelik yeni tedavi alternatiflerinin oluşturulması şüphesiz ki mortalite ve morbiditede önemli bir azalma yapacaktır. Son yıllarda, vücutta yaygın olarak bulunan endojen bir peptid olan apelinin kardiyovasküler sistemde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Apelin 77 aminoasitli bir pre-proprotein olarak sentezlenmekte ve aktifleştikten sonra APJ (angiotensin reseptör like) adı verilen reseptörüne bağlanmaktadır. Apelin/APJ sistemi özellikle damar endotelinde ve kalp dokusunda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu sistemin potent vazodilatatör ve pozitif inotrop etkileri olup, böbreklerde de glomerüler hemodinami ve diürez üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Apelinin, hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda ekokardiyografik kalp bulguları ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiş ve üremik kardiyomiyopati patogeneğinde rol alabileceği ileri sürülmüştür. Apelinin bu kardiyovasküler parametrelerle olan ilişkisinin periton diyalizi hastaları için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmamızda periton diyalizi hastalarında apelin ile ekokardiyografik parametreler ve endotel fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemeyi planladık.

GENEL BİLGİLER

1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

1.a.Tanım

Kronik böbrek hastalığı temelde yatan böbrek hastalığının etiyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFH'nin $< 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olması olarak tanımlanmaktadır (1).

Tablo 1. KBH tanımı

1. Üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı, böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormallikleri ile tanımlanan, GFH'de azalma ile birlikte olan veya olmayan • Patolojik anormallikleri veya • Böbrek hasarı belirteçleri (kan veya idrar bileşimindeki anormallikler veya görüntüleme testlerindeki anormallikler)
2. Üç ay veya daha fazla süren GFH azalması ($< 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$), böbrek hasarı ile olan veya olmayan.

Kronik böbrek hastalığının sınıflandırması ve takibinde esas ölçüt GFH'nin ölçümü veya hesaplanmasıdır. Rutin pratikte sık kullanılan Cockcroft Gault formülü evre 2 ve daha ileri evrelerde GFH'yi daha yüksek gösterebilmektedir. Bu yüzden MDRD formülünün özellikle ileri evrelerde klinik kullanımı daha uygundur (2).

1.b.Evreleme

K/DOQI KBH'yi 5 evreye ayırmıştır;

Evre 1: Normal veya yüksek GFH ile birlikte böbrek hasarı ($\text{GFH} \geq 90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$)

Evre 2: Hafif GFH azalması ile birlikteki böbrek hasarı ($\text{GFH} 60\text{-}89 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$)

Evre 3: Orta derecede GFH azalması ($\text{GFH} 30\text{-}59 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$)

Evre 4: Ağır derecede GFH azalması (GFH 15-29 ml/dk/1.73 m²)

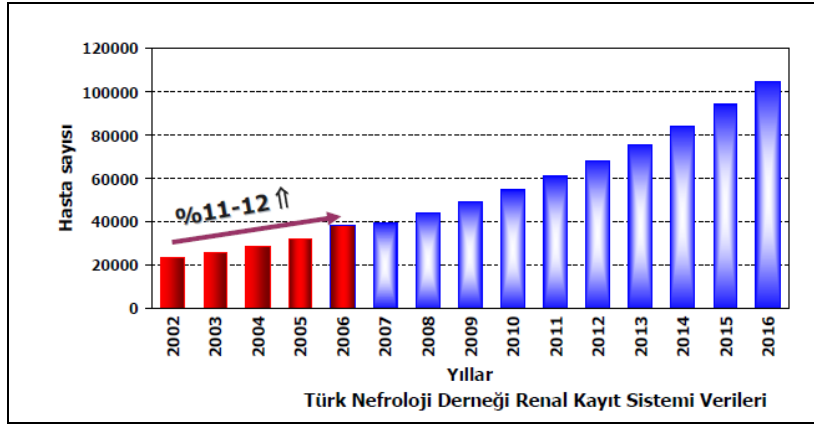
Evre 5: SDBY (<15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz).

KDIGO bu sınıflamaya ek olarak transplante böbrek ise evrenin sonuna T, diyaliz tedavisi görüyorsa D harfi eklenmesini önermiştir (3).

1.c. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı etiyojisinde birçok sebep vardır. USRDS verilerine göre en sık sebep diyabetik nefropatidir. Önceki yıllarda ülkemizdeki en sık sebep kronik glomerulonefritler iken son yıllarda sıralama değişmiştir. Türk Nefroloji Derneği 2009 kayıtlarına (4) göre SDBY etiyojisinde yer alan hastalıklar Tablo-2’de görülmektedir. Görüldüğü üzere DM ve HT hastaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı genellikle sessiz bir klinik göstereceği için, özellikle erken evrelerinin tanısı konulamamaktadır. Bu yüzden hastalığın toplumdaki gerçek insidansı ve prevalansının bilinmesi kolay değildir. Ülkemizde yapılan CREDİT (*A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey*) çalışmasında evre 1, 2, 3, 4 ve 5 KBH sırası ile popülasyonun %5.43, %5.15, %4.67, %0.27 ve %0.15’inde görülmektedir (5). Bu sonuçlar göz önüne alındığında; yetişkin popülasyonda KBH oranı %15.7, düşük GFH oranı %5.1 saptanmıştır. Dolayısıyla her 6 yetişkinden 1’inde KBH, her 20 yetişkinden 1’inde kritik düzeyde KBH mevcuttur. ABD’de yapılan NHANES 2003-2006 çalışmasında ise KBH sıklığı MDRD denklemi ile %15.2 civarında saptanmıştır (6). Yine Türk Nefroloji Derneği verilerine göre SDBY sıklığı yıllarla beraber hızla artmaktadır (Şekil 1). Bu nedenle hastaların erken evrede iken tanıların konup tedavilerinin başlanması çok önemlidir.



Şekil 1. Türkiye’de SDBY sıklığı ve 2016 projeksiyonu

Türk Nefroloji Derneği 2009 kayıtlarına göre bu yıl içerisinde ülkemizde RRT olarak toplam 12907 hasta HD’ye, 1345 hasta PD’ye ilk olarak başlamıştır. Transplantasyon yapılan hasta sayısı ise toplam 1790 olup, bunların 378’inde kadavra verici, 1412’sinde ise canlı verici kullanılmıştır. Ülkemizdeki HD, PD ve Tx yapılan hasta prevalansı ise sırası ile 42707, 4626 ve 6597 olarak saptanmıştır. YineUSRDS kayıtlarına göre ABD’de SDBY insidansı 351/milyon, prevalansı 1699/milyon hesaplanmıştır (6). RRT gerektiren en sık primer böbrek hastalığı HD grubunda diyabetik nefropati, PD ve Tx yapılan gruplarda ise hipertansiyon olarak bildirilmiştir (Tablo 2). Hasta sayılarının çokluğu ve yıllarla birlikte giderek artma eğilimi göz önüne alındığında KBH bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmeli ve her branştan hekim bu konuda bilgi sahibi olmalıdır.

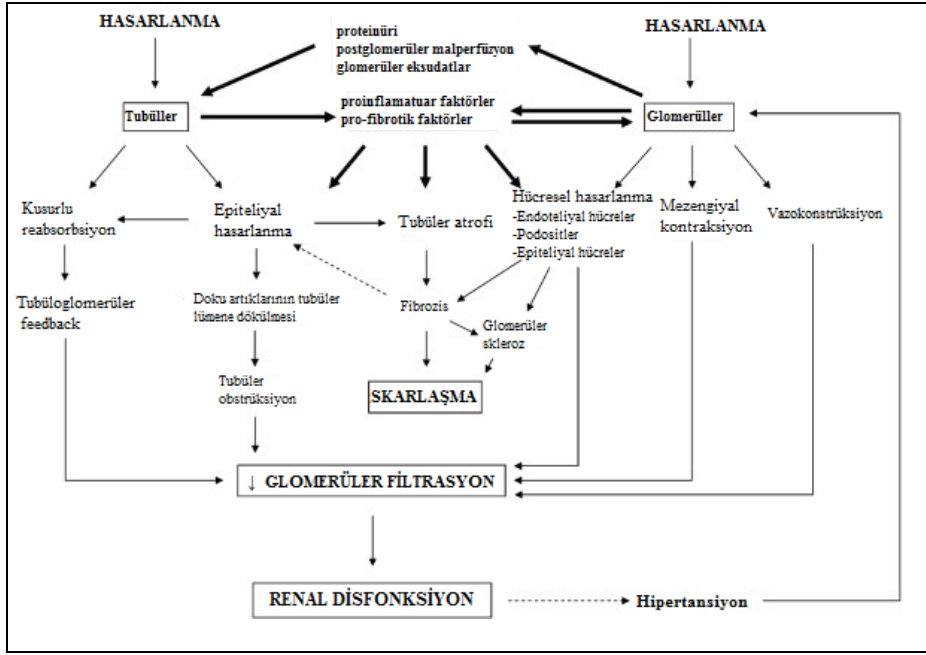
Tablo 2. Türkiye’de RRT gören hastalarda primer böbrek hastalıklarının dağılımı

Etiyoloji	HD (%)	PD (%)	Tx (%)
Tip 1 DM	5.1	4.2	2.9
Tip 2 DM	25.5	19.8	4.8
Hipertansiyon	27.6	27.7	13.1
Kronik Glomerulonefrit	8.2	11.9	15.8
ODPKBH	4.7	4.0	4.7
Kronik piyelonefrit	3.4	4.2	8.9
Amiloidoz	2	2.5	3.6
Renal vasküler hastalık	0.0	0.6	0.4
Diğer	7.2	7.1	6.7
Bilinmeyen	16.1	17.2	28.0
Kayıp bilgi	1.3	0.8	11.1

1.d. Fizyopatoloji ve patogenezi

Kronik böbrek hastalığı renal hasarlanmaya bağlı olarak oluşur. Renal hasar glomerül ve tübüler hücre hasarına bağlı nefron kaybı, glomerül ve tübüleri etkileyen fibrozis ve renal vaskülatür değişikliklerini içerir. KBH; diyabet, hipertansiyon, nefritler, inflamatuvar ve infiltratif hastalıklar, renal ve sistemik enfeksiyonlar (ör: streptokokal enfeksiyonlar, bakteriyel endokardit, insan immün yetmezlik virüsü, hepatit B, hepatit C vb), polikistik böbrek hastalığı, otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematosus gibi), renal hipoksi, travma, nefrolitiazis ve alt üriner sistem tıkanıklıkları, kimyasal toksisite ve diğer nedenlere bağlı oluşabilir. Herhangi bir nedene bağlı olarak oluşan renal hasarlanma (glomerüller ve tübüler incinme karşılıklı etkileşimle) tübüler atrofiye, tübüler fibrozis ve glomerüller skleroza neden olarak renal skarlanmaya yol açar (şekil 2). Tüm bu süreçlerin sonunda GFH azalır ve renal disfonksiyon oluşur (7).

Kronik böbrek hastalığı etiyopatogenezinde ve SDBY'ye ilerlemesinde genetik faktörlerin önemli bir yeri vardır. KBH aile anamnezi olan hastalarda SDBY gelişme riski genel popülasyona göre 3-9 kat daha fazladır. Bu eğilim DM, HT veya ateroskleroz gibi oligo-poligenetik olabileceği gibi polikistik böbrek hastalığı gibi monogenik de olabilir. Yine çeşitli çalışmalarda bazı genetik polimorfizmlerinde KBH'de rol alabileceği ileri sürülmüştür (7). KBH gelişmesinde ve progresyonunda etkili diğer değiştirilemez risk faktörleri: erkek cinsiyet ve ileri yaş (8), ırk (ör: siyah ırkta daha fazla KBH riski) (9), maternal-fetal faktörlerdir (düşük doğum ağırlığı, HT, DM KBH riskinde artış ile birliktedir) (10). Değiştirilebilir risk faktörleri hipertansiyon (11), obezite (12), sigara (13), hiperürisemi (14) gibi faktörlerdir.



Şekil 2. Glomerüler ve tübüler hasar sonrası KBH ilerlemesine neden olan patolojik olaylar (7)

1.e. Tedavi

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesini engellemek veya yavaşlatmak için erken tanı konması ve tedaviye erken başlamak çok önemli bir faktördür. KBH doğal progresyonunu yavaşlatmak için düzey 1 öneriler; kan basıncı kontrolü, ACE-İ tedavisi, ARB tedavisi, ACE-İ ve ARB kombine kullanımı, renin inhibitör tedavi, dihidropiridin kalsiyum kanal bloker kullanımından kan basıncı kontrolü için kullanımı gerekmedikçe kaçınılması, protein alımı kontrolüdür. Düzey 2 öneriler; tuz alımı kısıtlanması, diüretik kullanımı, sıvı alımı kontrolü, nondihidropiridin kalsiyum kanal blokeri kullanımı, metabolik sendromun her bir komponentinin kontrolü, aldosteron antagonist tedavi, sigarayı bırakmak ve allopürinol tedavidir (15).

KBH tedavisi ve seyri sırasında diğer sistemler ile ilgili sorunlar da tedavi edilmelidir. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren artmış bir kardiyovasküler risk mevcut olup bu risk KBH ilerledikçe artmaktadır. Aynı zamanda hastalarda KBH'ye bağlı anemi, kemik mineral bozuklukları, malnütrisyon vb. durumlarda tedavi edilmelidir.

Tüm tedavilere ve önlemlere rağmen hastaların bir kısmında KBH, SDBY'ye ilerler ve RRT ihtiyacı ortaya çıkar. K/DOQI kılavuzu GFH 60 ml/dk/1.73 m² altına düştüğünde hastaların nefrolojiye refere edilmesini, 30 ml/dk/1.73 m² altına indiğinde ise RRT'ler açısından değerlendirilmesini ve eğitimini önermektedir. K/DOQI, MDRD formülüne göre GFH 15 ml/dk/1.73 m² altına indiğinde RRT önermektedir. RRT'ye başlanma zamanı hususunda hastanın laboratuvar verileri kadar klinik tablosu da önemlidir. Ancak hastanın kliniğinde kalp yetmezliğine bağlı hipervolemi veya baş edilemeyen üremik belirtiler gibi durumlar varsa daha erken RRT başlanabilir

2. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

2.a. Böbrek Transplantasyonu

Diğer RRT tiplerine göre daha iyi bir yaşam kalitesi ve mortalitede azalma sağlar. Ancak tx her hasta için donör problemleri veya kontrendikasyonlar nedeni ile mümkün değildir (16). Hastalara diyalize başlanmadan böbrek tx yapılması preemtif böbrek nakli olarak isimlendirilir ve prognozları diyalize başlandıktan sonra tx yapılanlara göre daha iyidir. Hastaların diyaliz tedavisinde geçirdikleri süre arttıkça tx sonrası mortalite daha yüksek olmaktadır (17). Bu yüzden ABD'de GFH<20 ml/dk/1,73 m² altına inen hastalar UNOS (organ paylaşımı için birleşik ağ) listesine girebilmektedirler. Her diyaliz hastası tx açısından değerlendirilmeli, özellikle ülkemizde kadaverik donör azlığı göz önüne alınarak gerekirse canlı donör adayları açısından da araştırılmalıdır. Böbrek alıcılarına nakil öncesi rekürren böbrek hastalığı riski (fokal segmental glomerüloskleroz gibi), enfeksiyonlar, obezite, malignite, psikososyal durum, karaciğer, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, ürolojik, gastrointestinal ve pulmoner açıdan ayrıntılı değerlendirme ve incelemeler yapılmalıdır. Donörler böbrek fonksiyonları, enfeksiyonlar, malignite vb durumlar açısından incelenmelidir. Aynı zamanda hem alıcı hem de donör adayına immunolojik testler yapılarak uyum durumu araştırılır. Böbrek nakli için mutlak kontrendikasyonlar aktif septik enfeksiyonlar, halen mevcut kontrol altına alınmamış maligniteler, aktif madde bağımlılığı, beklenen yaşam süresi 1-2 yıldan kısa olan herhangi bir tıbbi durum ve pozitif T hücre CDC cross-match varlığıdır.

Transplantasyon sonrası alıcılar çeşitli gruplara ait immunsupresif tedaviler ve antimikrobiyal profilaksi almaktadırlar. İmmunsupresifler: antikorlar (at ve tavşan antitimosit globulin, OKT3, basiliximab, daclizumab), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus), mikofenolat, azatiopürin ve kortikosteroidlerdir. Hastalar post-transplant dönemde akut ve kronik rejeksiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, enfeksiyonlar, maligniteler, prerenal-postrenal böbrek yetersizlikleri açısından yakın takip edilirler.

2.b. Hemodiyaliz, hemofiltrasyon, hemodiyafiltrasyon

Hemodiyaliz ekstrakorporeal bir tedavi olup vücut dışında sıvı ve solütlerin hasta kanından yarı geçirgen bir membran aracılığıyla uzaklaştırılması ile olur. Bu tedavi için kan akımını sağlamak amacıyla bir damar yolu oluşturulmasına ihtiyaç vardır. Bu yüzden hastaların GFH 20-25 ml/dk'dan aşağı düştüğü zaman vasküler Access açısından cerrahlara yönlendirilmesi önerilmektedir (18). Solüt transportu iki temel mekanizma ile olur. Difüzyon membranın 2 tarafındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak sıvı ve solütlerin geçişine bağlı gerçekleşirken, ultrafiltrasyon ise suyun hidrostatik veya ozmotik bir kuvvet ile transferine bağlı olarak içinde çözünmüş olan solütlerin suyla birlikte sürüklenmesi ile olur. Sadece diffüzyona bağlı sıvı ve solüt transferi hemodiyaliz, sadece ultrafiltrasyona bağlı sıvı ve solüt transferi hemofiltrasyon, ikisinin birlikte uygulanması hemodiyafiltrasyon olarak adlandırılmaktadır.

Hemodiyaliz için öncelikle bir damar yolu oluşturulması gerekmektedir. Damar yolu için öncelikle önerilen arteriyovenöz fistül, 2. Seçenek arteriyovenöz greftlerdir. Hastalarda herhangi bir şekilde bu damar yolları başarısız olursa kateterler özellikle tünelli hemodiyaliz kateterleri kullanılmaktadır.

Hemodiyaliz makinesi kabaca kan devresi ve diyaliz solüsyonu devresinden oluşur. Kan devresi hastadan kanı alıp diyalizere pompalayan bir arteriyel kan seti ve diyalizerden geçen kanı tekrar hastaya veren bir kan setinden oluşur. Kan setinde kan akım hızını 500 ml/dk'ya ulaştıran bir pompa mevcuttur. Diyaliz solüsyonu devresi ise saflaştırılmış suyu, konsantre elektrolit solüsyonları ve tozları ile karıştırarak diyalizati oluşturan devredir. Diyalizer ise çeşitli ebatlarda (yaklaşık 0.5-2 m²) yarı geçirgen bir membrandır.

Yapılan diyalizin etkinliği ve yeterliliği URR ve Kt/V değerleriyle ifade edilir. URR üre azalma oranı olup (prediyaliz üre-postdiyaliz üre)/prediyaliz üre formülü ile hesaplanır. Kt/V ise $\ln(1-URR)$ formülü ile hesaplanır. Buradaki K: diyalizer kan suyu üre klirensini, t:diyaliz süresini, V: üre dağılım formülünü ifade etmektedir. K/DOQI kılavuzu $RRF < 2\text{ml/dk}/1.73\text{ m}^2$ olan hastalar için haftada 3 kez hemodiyaliz için minimum hedef spKt/V 1.2, haftada 4 kez hemodiyaliz için 0.8 değerini önermektedir. $RRF > 2\text{ml/dk}/1.73\text{ m}^2$ olan hastalar için dozun en az %15 azaltılmasını önermektedir (19).

Hemodiyaliz sırasında en sık görülen komplikasyonlar; hipotansiyon, kramplar, bulantı-kusma, baş ağrısı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, kaşıntı, titreme ve ateştir. Ayrıca hastalar diyalizer reaksiyonları, diyaliz dengesizlik sendromu, hava embolisi, konvulziyon vb. komplikasyonlara karşı da yakın takip edilmelidir.

2.c. PERİTON DİYALİZİ

2.c.1. Fizyoloji

Periton diyalizi, sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran (peritoneal membran ve kapillerlerden oluşan endojen bir diyaliz membranı) aracılığıyla su ve solüt transportu yoluyla gerçekleşmektedir. Kompartmanlardan birisi peritoneal kaviteye bir kateter aracılığıyla doldurulan diyalizat (sıklıkla glukoz, laktat, bikarbonat ve elektrolitler içerir), diğeri de peritoneal kapillerlerde bulunan kandır.

Periton zarı, periton boşluğunu kaplayan bir zar olup visseral ve pariyetal peritondan oluşmaktadır ve genel olarak kişinin vücut yüzey alanına yakın bir alana ($1-2\text{ m}^2$) sahip olduğu düşünölmektedir. PD'de sıvı ve solüt transportu için var olan ve klinik gözlemlerle doğruluğu gösterilmiş modeller 3 por modeli ve efektif peritoneal yüzey alanı kavramıdır. 3 por modelinde peritoneal transport için bariyer olan peritoneal kapillerlerden solüt ve su transportunun 3 farklı büyüklükteki porlar aracılığıyla gerçekleştiği düşünölmektedir. Büyük porlar: 20-40 nm çapında porlardır. Proteinler gibi makromoleküllerin transportuna izin verir. Küçük porlar: 4-6 nm çapında olup üre, kreatinin, sodyum, potasyum gibi küçük solütlerin geçişine izin verir. Transselöler porlar: $<0.8\text{ nm}$ porlar olup aquaporin oldukları düşünölmektedir ve su transportu sağlarlar.

Efektif peritoneal yüzey alanı, peritoneal kapillerlerin dağılımı ve transporta katılımı ile su ve solütlerin kapillerden interstisyum aracılığı ile mezotelyuma taşınmak zorunda olduğu mesafeye bağlıdır. Kişiden kişiye değişen bir özellik olup aynı kişide de farklı durumlarda değişkenlik (inflamasyon durumunda vaskülerite artışına bağlı artar) gösterebilir.

Periton diyalizinde sıvı ve solüt transportu üç mekanizma ile olmaktadır.

1. Difüzyon: Konsantrasyon gradienti en önemli faktör olup aynı zamanda efektif peritoneal yüzey alanı, membran direnci, solütün molekül ağırlığı gibi faktörlerden de etkilenir.
2. Ultrafiltrasyon: Ozmotik ajan (çoğu zaman glukoz) konsantrasyon gradienti, efektif peritoneal yüzey alanı, ozmotik ajan yansıma katsayısı, hidrostatik ve onkotik basınç gradienti ve solüt elenme olayına bağlıdır.
3. Sıvı absorpsiyonu: Lenfatikler aracılığıyla olup, intraperitoneal hidrostatik basınç ve lenfatiklerin etkinliğine bağlıdır. Net etkisi sıvı ve solüt çıkarılmasını azaltmak şeklindedir.

2.c.2. Periton diyalizinde kullanılan sıvılar ve tedavi modaliteleri

Sıvıların büyük çoğunluğu laktat tamponlu, potasyum içermeyen dengeli elektrolitler içeren ve ozmotik ajan olarak farklı konsantrasyonlarda glukoz içeren solüsyonlardır. Laktat bikarbonat yerine kullanılmaktadır, zira bikarbonat ile kalsiyum arasındaki uyumsuzluk kalsiyum karbonat şeklinde çökeltiye neden olmaktadır. Ancak son zamanlarda iki bölmeli sıvı kompartmanına sahip ve bikarbonat içeren laktatlı solüsyonlara göre daha yüksek pH'a sahip solüsyonlar üretilmektedir. Bu solüsyonların daha biyouyumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Diyaliz solüsyonları genel olarak potasyum içermezler. Glukoz içerikleri %1.36, %2.27, %3.86 (dekstroz olarak %1.5, %2.3, %4.25) olup ozmolariteleri sırasıyla 345, 395 ve 484 mOsm/L'dir.

Glukoz içerikli solüsyonlar ideal diyaliz solüsyonları değildir (hiperglisemi, dislipidemi, obezite ve direk glukoz, glukoz yıkım ürünleri ve ileri glikozilasyon ürünleri nedeniyle peritona zararlı etkileri, yüksek peritoneal geçirgenlikli hastalarda ultrafiltrasyon yetersizliği vb). Bu yüzden ozmotik ajan olarak aminoasit veya bir glukoz polimeri olan icodextrin içeren solüsyonlar geliştirilmiştir. Aminoasitli

solüsyonlar 4-6 saatlik bir değişimin sonunda büyük oranda absorbe edildikleri için beslenmeye ek destek sağlarlar, asidoza ve kan üresinde artışa neden oldukları için günde 1 kez kullanılmaları önerilir. İcodextrin genellikle SAPD’de uzun gece değişimlerinde, APD’de ise uzun gündüz değişiminde özellikle UF yetersizliği olan hastalarda kullanılır.

Sürekli ayaktan periton diyalizi: Sürekli olarak karında kişiden kişiye değişen, 1.5 ile 3 litre hacimli diyaliz solüsyonları bulunur. Günlük toplam 4 değişim (3 veya 5 değişimde olabilir) yapılır. Diyaliz solüsyonun karına verilmesi ve diyalizatın drenajı manüel olarak yerçekimi etkisi ile olur. En sık kullanılan sistem çift torba sistemi ve Y setidir.

Aletli periton diyalizi: Bir makine aracılığıyla yapılan PD tedavisidir. Hasta makineye başlama zamanını, solüsyon volümünü, değişim volümünü ve diyaliz süresini ayarlar. Cihaz, sonrasında değişim zamanlamasını ayarlar ve ultrafiltat miktarını ölçerek diyaliz işlemini yapar. Tipik olarak GAPD ve SSPD formları mevcuttur. GAPD’de hasta gece PD makinesine bağlanır ve sabah karnı boş olarak ayrılır. Gündüz değişiminin olmaması nedeniyle yeterli küçük solüt klirensi sağlayamaz. SSPD’de ise hasta akşam PD makinesine bağlanır ve sabah karnı dolu bir şekilde makineden ayrılır. Hasta akşam tekrar makineye bağlandığında karnındaki diyalizat boşaltılır ve yeni diyaliz solüsyonları ile tekrar diyaliz yapılır.

Melez rejimler: Daha yüksek bir klirens ve UF sağlamak amacıyla SAPD ve APD arasındaki melez formlar kullanılmaktadır. Burada var olan formlar otomatik gece değişimleriyle SAPD (hasta gündüz el değişimlerini kendisi yapar, gece değişimini makine yapar ve gerekirse bu değişimi bölme avantajı vardır.), gündüz ek değişimlerle APD (sadece sabah değişimli APD, sadece gece değişimli APD, iki gündüz değişimli PD)’dir.

Yukarıda bahsedilen PD tedavi modaliteleri seçimi hastanın sosyal durumu, diyaliz yeterliliği, volüm yükü, periton geçirgenliği gibi birçok faktörden etkilenir.

2.c.3. Periton eşitleme testi ve PD yeterlilik ölçütleri

Periton eşitleme testi standart olarak 2 litrelik %2.5 dextroz içeren bir değişim ile 0, 2 ve 4. Saatlerde alınan diyalizat örnekleri ve 2. Saatte alınan bir plazma örneğini içerir. 4 saatlik diyalizat/plazma kreatinin oranlarına göre hastalar 4 gruba ayrılır:

- 1)>0.81 yüksek periton transport kapasitesi (high-H)
- 2) 0.65-0.81 yüksek normal periton transport kapasitesi (high average-HA)
- 3) 0.50-0.65 düşük normal periton transport kapasitesi (low average-LA)
- 4) <0.50 düşük periton transport kapasitesi (low-L)

Standart PET'te kullanılan %2.5 dekstroz diyaliz solüsyonu yerine %4.25'lik dekstroz solüsyonu ile yapılan modifiye PET'de < 400ml bir UF ve klinik olarak hipervolemi varsa peritondan kaynaklanan bir UF yetmezliği düşünülür.

Düşük periton geçirgenlikli hastalar; yüksek transportlulara göre daha kötü diyaliz, daha iyi UF'ye meyillidirler. Bu yüzden teorik olarak düşük peritoneal transport kapasiteli hastalar için daha uzun bekleme süreli ve yüksek volümlerin (SAPD gibi), yüksek transportlu hastalar için sık ve kısa süreli değişimlerin (APD gibi) olduğu tedavi modaliteleri tercih edilebilir. Ancak pratikte PD reçetelendirilmesi hastanın yaşam tarzı, diğer medikal durumlar vb. nedenlere bağlı olarak farklı olabilmekte ve buna rağmen yeterli diyaliz sağlanabilmektedir.

Periton diyalizi için haftalık Kt/V değerleri, tedavi yeterliliği için göz önüne alınmaktadır. Kt 24 saatlik periton diyalizat drenaj volümünün diyalizat/plazma üre değeriyle çarpılması ile hesaplanır. Bulunan Kt genellikle Watson formülü ile hesaplanan vücut sıvısına bölünerek günlük Kt/V hesaplanır. Bulunan günlük Kt/V'nin 7 ile çarpılması ile haftalık Kt/V saptanır. RRF'si olan hastalarda da haftalık üre Kt/V'si hesaplanır. Periton ve renal Kt/V değerleri toplanarak total Kt/V değerleri bulunur. Son kılavuzlara göre periton diyalizinde haftalık total Kt/V değeri için hedef 2 yerine 1.7'ye düşürülmüştür (19).

3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

3.a. Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastaları, KVH için en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (20). Bu durum KBH'li hastalarda KVH'ye bağlı mortalite ve morbiditede anlamlı bir artışa yol açar. Yaşam süresi KBH'li hastalarda özellikle SDBY'si olanlarda belirgin olarak azalmıştır. Amerika birleşik devletlerinde Medicare programında kayıtlı bir milyonu aşkın kişide yapılan bir çalışmada; SDBY gelişme riski 100 hasta yılı başına nondiyabetik KBH'lilerde 1.6, diyabetik KBH'lilerde 3.4 saptanmıştır. Buna karşılık aynı gruplarda ölüm hızı 17.7 ve 19.9 olarak bulunmuştur. Ek olarak aterosklerotik vasküler hastalık hızı 35.7 ve 49.1; kalp yetmezliği hızı 30.7 ve 52.3 olarak tespit edilmiştir (21). Bu çalışmadan çıkan sonuca göre KBH'li hastaların ölüm riski (özellikle KVH'ye bağlı) RRT riskinden daha fazladır. Go SA ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, hesaplanan GFH azaldıkça herhangi bir sebebe bağlı ölüm, kardiyovasküler olaylar ve herhangi bir nedenle hospitalizasyon riskinin arttığını göstermiştir (22). Albuminürinin artmış kardiyovasküler risk ve endotelial disfonksiyonu da içeren mikrovaskülatür sağlık durumunu yansıttığı ileri sürülmüştür (23).

Son dönem böbrek yetersizlikli hastalar ve kronik diyaliz tedavisi alanlarda mortalite hızı genel popülasyona göre oldukça yüksektir. KVH primer neden olup diyaliz hastalarındaki tüm ölümlerin %40 ile 60'ından sorumludur ve genel popülasyondan 10-20 kat yüksektir (24). Ani kardiyak ölüm halen SDBY'si olan hastaların ana ölüm nedenlerinden biridir. 4D çalışmasında tüm ölümlerin %26'sı ani kardiyak ölüme bağlı iken %9'u koroner arter hastalığına bağlı bulunmuştur (25). LVH kardiyomiyopati varlığını güçlü bir şekilde gösteren ve ani kardiyak ölümün önemli bir risk faktörüdür (24). Diyaliz popülasyonunda LVH %70 sıklığında görülür ve periton diyaliz hastalarında hemodiyaliz popülasyonuna göre daha ciddi olduğu ve bunun olasılıkla sıvı kontrolündeki yetersizliğe bağlı olduğu iddia edilmiştir (26, 27). SDBY'si olan hastaların ilk yıl içerisinde yaklaşık %40'ında konjestif kalp yetmezliği tanısı konup, bu sol ventrikül sistolik disfonksiyonundan çok diyastolik disfonksiyon ve dolaşımalsal konjesyona bağlıdır (28).

3.b. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Geleneksel Risk faktörleri (26, 29)

1. Yaş, cinsiyet ve sigara
2. Diabetes mellitus
3. Hipertansiyon
4. Hiperlipidemi, Obezite
5. LVH

Geleneksel olmayan risk faktörleri (26, 29);

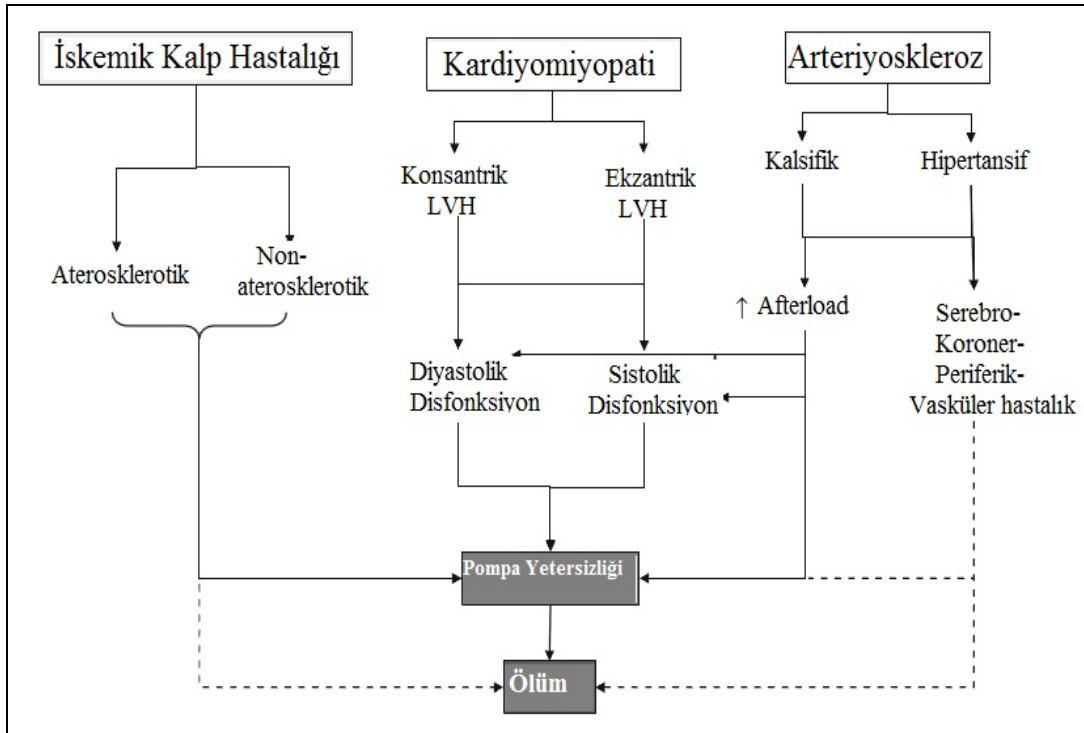
1. Anemi
2. Oksidatif stres ve inflamasyon
3. Endotelial disfonksiyon
4. Malnütrisyon ve protein enerji kaybı
5. Kalsifikasyon
6. Vitamin D, sekonder hiperparatiroidizm ve mineral metabolizma bozuklukları
7. İnsülin rezistansı
8. Hiperhomosisteinemi
9. Sempatik hiperaktivasyon
10. Üremik toksinler

3.c. Patogenezi

Yapılan büyük çalışmalarda erken evre KBH'den itibaren KVH sıklığında artış görülmektedir. KBH hastalarının çoğu KVH için geleneksel risk faktörlerinin (DM, HT gibi) büyük çoğunluğunu taşırlar ve KBH'nin ileri evrelerinde özellikle SDBY'de üremik ortama özgün risk faktörlerinin eklenmesi ile KVH riski ve ağırlığı artmaktadır. Bu hastalarda, özellikle SDBY'lilerde kardiyovasküler sistem hastalıklarının akselere olması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak aterosklerotik plaklara ek olarak ciddi konsantrik ve ekzentrik kardiyak hipertrofi, arteriyosklerozis (arterlerin diffüz

kalınlaşması ve sertleşmesi) ve diffüz mediyal ve intimal kalsifikasyonu içeren vasküler yeniden yapılanma paternleri önemli faktörler olarak görünmektedir (24).

Üremik hastalarda da kardiyovasküler hastalığın ilk adımının endotel disfonksiyonu olduğu ve bu olayın renal fonksiyon kaybı ile paralel olarak arttığı kabul edilmektedir (30). Üremik hastalarda endotel disfonksiyonunun in vivo olarak böbreklerden elimine olan asimetrik dimetil arginin (ADMA), üremik toksinler, inflamasyon, oksidatif stres ve albüminüri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (29). KBH'deki endotel disfonksiyonu üzerine etkili bir diğer faktör ise adezyon molekülleri (31) ile dolaşımdaki endotel hücreleridir (32). Tüm bu etmenlerin de aterosklerotik lezyonların oluşumunu ve ilerlemesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Ancak endotel disfonksiyonunu düzelten tedavi yöntemleri ile sağ kalım avantajı sağlanamamış olması nedeniyle endotel disfonksiyonu yeni kanıtlar elde edilene kadar KBH hastalarında kardiyovasküler hastalık sebebi değil belirteci olarak kabul edilmelidir (33). Endotelial disfonksiyon sıklıkla noninvaziv bir yöntem olan Doppler ultrasonografi aracılığıyla brakial arterin akım aracılıklı dilatasyonunu ile değerlendirilir (34).



Şekil 3. Üremi ve KVH sürecinde rol oynayan patogenetik mekanizmalar (26)

3.d. Periton diyalizine özgü risk faktörleri

Periton kavitesine diyaliz solüsyonu verilmesi intraperitoneal basınç artışına ek olarak total periferel rezistans artışına neden olarak sistemik kan basıncında da artışa ve plazma ANP düzeylerin yükselmesine neden olur. Ancak bu akut değişikliklerin kardiyovasküler risk faktörü olarak rolleri bilinmemektedir (35,36). Geleneksel diyaliz solüsyonları yüksek oranda glukoz içerirler ve bu durum hastalara günlük >500 gramın üzerinde fazladan glukoz yüklenmesine neden olur. Bu durum obezite, insülin rezistansı ve aterosklerik bir lipid profiline neden olur (37).

İleri glikozilasyon ürünleri diyaliz hastalarında normal popülasyona göre yüksek olmakla birlikte iki diyaliz modalitesi arasında fark yoktur (35). Biyouyumlu diyaliz solüsyonları kullanımı glukoz yıkım ürünleri oluşumunda ve AGE konsantrasyonlarında azalma ile ilişkili bulunmuştur (39, 40). Bu durumun kardiyovasküler ve tüm nedenli mortalite üzerine etkisi bilinmemekle birlikte Euro-Balance çalışmasında biyouyumlu solüsyonların RRF'yi daha iyi koruduğu ileri sürülmüştür. Han SH ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalite ve PD'ye ait teknik yetersizliklerin biyouyumlu solüsyon kullanan popülasyonda, geleneksel solüsyon kullanan popülasyona göre daha az olduğu görülmüştür. Aynı şekilde icodextrin kullanımı da tüm nedenli mortalite oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur (41).

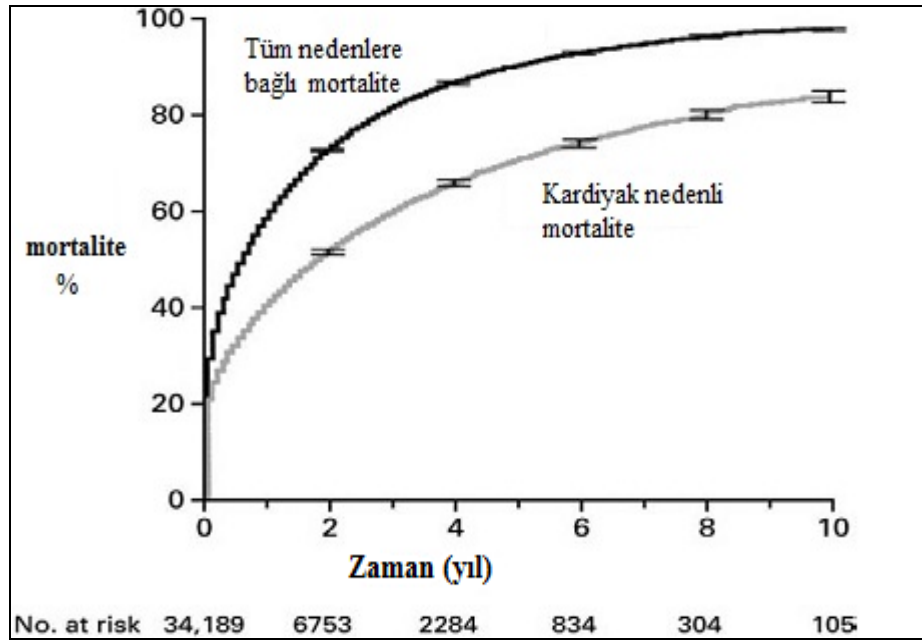
Rezidüel renal fonksiyon hem PD, hem de HD hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkilidir. CANUSA ve ADEMEX çalışmalarında PD hastalarında RRF göreceli ölüm riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada nondiyabetik PD hastalarında RRF ile LVH arasında ilişki bulunmuştur (42,43,44).

PD hastalarının üçte birinde ultrafiltrasyon yetmezliği mevcuttur. Bu durum hipertansiyon ve sıvı yüklenmesine neden olmakta, plazma ANP ve BNP düzeylerinin yükselmesini sonuçlamaktadır. Yüksek plazma ANP ve BNP düzeyleri yaklaşık 8 kat mortalite artışı ile birlikte bulunmuştur (45). Janssen MA ve arkadaşları anürik hastalarda peritoneal ultrafiltrasyon ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (46).

3.e. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık klinik tabloları (47)

1. Koroner arter hastalığı (akut koroner sendrom ve kronik koroner arter hastalığı)
2. Kalp kapak hastalıkları
3. Kardiyomiyopati (sistolik veya diyastolik disfonksiyon)
4. Disritmiler
5. Serebrovasküler hastalık
6. Periferik vasküler hastalık

Diyaliz hastalarında AMİ'nin atipik prezentasyonu daha fazla olup daha az reperfüzyon işlemlerine uğramaktadırlar. AMİ kötü bir akut ve kronik dönem sağ kalımı ile birliktedir (48,49).



Şekil 4. AMİ sonrası mortalite

Sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon, LVH ile iskemi ve bu popülasyonda en önemli ölüm nedeni olan ani ölüme hassas kılan fibrozis gibi miyokardiyal ultrastrüktür anormallikleri diyaliz hastalarında oldukça yaygındır. LVH diyaliz hastalarında potent bir mortalite prediktörüdür ve ani ölüm ve inme riskinde artış ile birliktedir. Konjestif kalp yetmezliği; hipertansif kalp hastalığı (sıklıkla LVH ve

nonkomplian damar yapısı), hipervolemi, anemi, iskemik kalp hastalığı ve daha az sıklıkta da kalp kapak hastalığını yansıtmaktadır. (47,50).

Disritmiler ve ani ölüm diyaliz popülasyonunda oldukça yaygındır. Ani ölüm açısından koroner arter hastalığı önemli bir faktör olmakla birlikte LVH, hemodiyaliz hastalarında hızlı elektrolit kaymaları, otonom disfonksiyon ve sempatik aşırı aktivite, endotelial disfonksiyon, interstisyel fibrozis, azalmış perfüzyon rezervi ve bozulmuş iskemi toleransını da içeren miyokardiyal ultrastrüktür ve fonksiyon anormallikleri diğer önemli risk faktörleridir (51).

Diyaliz hastaları genel popülasyona göre daha yüksek kalp kapak hastalığı, inme ve periferik vasküler hastalık riski taşırlar. Bu hastalıklar diyaliz hastalarında daha hızlı progrese olup tedaviye yanıtları daha kötü, mortalite ve morbiditeleri daha yüksektir (47, 52, 53) .

3.f. Tanı ve tarama yöntemleri

3.f.1.Elektrokardiyografi

K/DOQI kardiyovasküler hastalık kılavuzu ilk diyalize başlandığı dönemde bazal bir EKG çekilmesini önermektedir (47).

3.f.2. Ekokardiyografi

K/DOQI kılavuzu tüm diyaliz hastalarına kuru ağırlığa ulaşıldıktan sonra diyaliz başlangıcından 1-3 ay sonra (hemodiyaliz hastaları için interdiyalitik dönemde) rutin ekokardiyografi ve 3 yılda bir tekrarını önermektedir. sistolik ve diyastolik disfonksiyon, LVH, kalp kapak hastalıkları gibi mortalite ve morbidite ile ilişkili durumları saptayabilmektedir (47).

3.f.3. Stres testler

Diyaliz hastalarında geleneksel egzersiz testleri kötü tolerans, EKG bazlı stres testlerde, yüksek LVH insidansı nedeniyle önerilmez. Diyaliz hastalarında dobutamin ekokardiyografi, vazodilatör aracılıklı stres sintigrafiye göre daha hassastır ve geçirilmiş MI'li, diyabetik veya multipl risk faktörleri olan hastalarda kullanımı önerilmektedir (47).

3.f.4. Koroner anjiyografi

KBH'li hastalarda koroner arter hastalığını değerlendirmek için altın standart incelemesidir. SDBY hastalarında semptomatik koroner arter hastalığı varlığında, stres testlerin pozitifliğinde (dobutamin ekokardiyografi gibi) veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altına indiğinde yapılması önerilmektedir. Ancak KBH ve RRF'leri olan diyaliz hastalarında kontrast nefropatisi riski mevcuttur (47).

3.f.5. Biyobelirteçler:

Kardiyak troponinler akut koroner sendrom tanısında klinik ve EKG ile birlikte yararlıdır. Akut koroner sendromu olmayan hastalarda da troponinler yüksektir ve artmış bir mortaliteye işaret eder. İnflamasyon belirteçleri; hsCRP, İL-6, endotelial disfonksiyon belirteçleri; pentraxin-3, ADMA, oksidatif stres belirteçleri; miyeloperoksidaz, okside LDL, vasküler kalsifikasyon belirteçleri; fetuin A, PTH gibi birçok marker vardır (29,47).

3.g. Tedavi

Tedavi risk faktörlerinin azaltılması ve revaskülarizasyondan oluşmaktadır. Geleneksel risk faktörlerinin (diyabet, hipertansiyon, vücut ağırlığı, diyet hiperlipidemi vb) her birinin rölatif önemi ve ağırlığı diyaliz popülasyonunda kontrollü klinik çalışmalar olmadığı için tam olarak bilinmemektedir. Bu yüzden genel popülasyona yapılan öneriler diyaliz popülasyonunda daha dikkatli değerlendirilmelidir (47). Zira kilo kontrolü ve diyet diyaliz popülasyonunda protein enerji kaybı ve malnütrisyona neden olabilir. Diyaliz hastalarında statin tedavisi 4D ve AURORA çalışmasında kardiyovasküler hastalıklar açısından faydalı bulunmamıştır (25, 54). Diyaliz dozunun artırılması (55), beslenme desteği (56), homosistein düzeylerini düşürmeye yönelik tedaviler (57), anemi tedavisi (58), statinlerle hiperlipidemi tedavisi (59) ve ACE-i kullanımı (60) gibi birçok tedavi denenmiş ancak sağ kalımı bu hasta grubunda azaltmadığı gösterilmiştir.

4. APELİN

4.a. Genel Bilgiler

O'dowd ve arkadaşları 1993 yılında APJ olarak isimlendirilen 377 aminoasitten oluşan bir G protein-coupled membran reseptörü kodlayan, AT-1 reseptörler genine çok yakın bir gen tanımladılar (61). Fakat APJ reseptörünün selektif endojen ligandı olan apelin 1998 yılında bulunmuştur (62). Yüksek homoloji gösteren APJ reseptörü ile AT-1 reseptörünün doku ekspresyonları da benzerlik gösterir. Ancak APJ reseptörünün doğal ligandı apelin olup; AT2 bu reseptöre, apelinde AT-1 reseptörüne bağlanmamaktadır (63).

Apelin 77 aminoasitli pre-proapelin olarak sentez edildikten sonra bölünerek daha kısa aktif formlarına dönüşür. Yapılan çalışmalarda in vivo var olan farklı apelin formları saptanmıştır: apelin-36 (apelin42-77), apelin-17 (apelin61-77), apelin-13 (apelin65-77) ve pyroglutamine form apelin-13 (pyr1 apelin-13) (62). Pyr1 apelin-13 başlıca aktif biyolojik liganttır (62, 64).

APJ reseptörü küçük intramiyokardiyal, renal, pulmoner ve akciğer damarlarının endotel hücrelerinde, koroner arterlerde, endokardiyal endotel hücrelerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde saptanmıştır. APJ reseptörünün kalpte T-tübülleri ile eş lokalizasyona sahip olduğu gözlenmiştir (65).

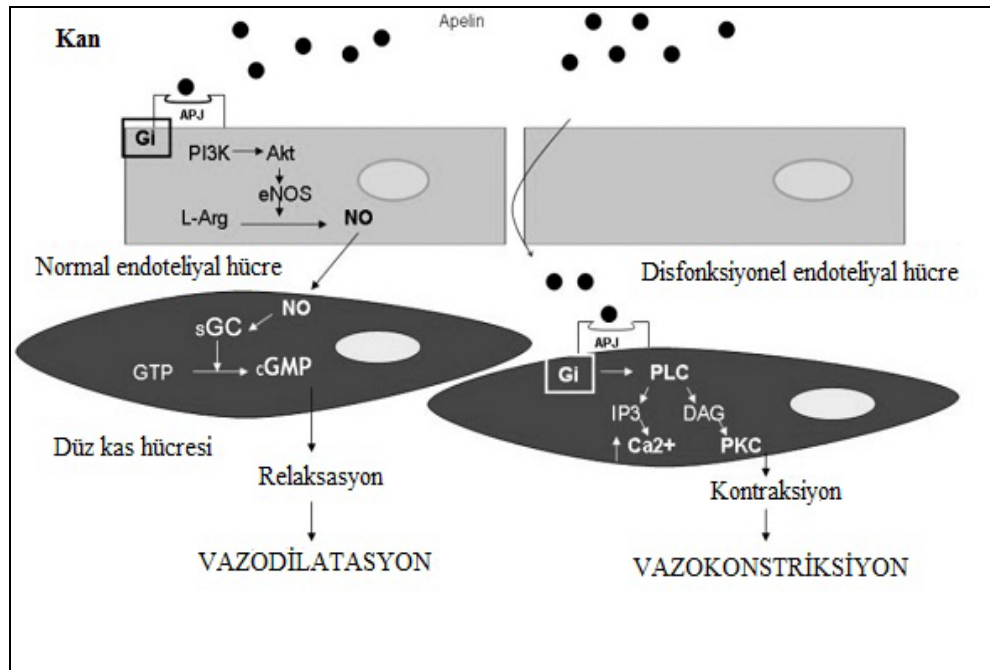
İnsanlarda pre-proapelin santral sinir sistemi, plasenta, böbrek, kalp, akciğer ve meme bezleri başta olmak üzere vücutta yaygın olarak bulunmaktadır (66). Endotel kökenli vazoaaktif araçlarla birlikte apelinin endotelial salınımı olduğu ileri sürülmüştür (63).

AT2'yi anjiyotensin 1-7'ye parçalayarak inaktifleştiren karboksipeptidaz ACE2 apelinin peptitleri parçalayarak daha aktif kısa formlarına dönüştürür. Apelinin RAS'da anahtar bir enzim olan ACE2 ile bu ilişkisinden dolayı kardiyovasküler fonksiyon ve sıvı regülasyonunda rol aldığı ileri sürülmüştür (63, 67).

4.b. APELİN/APJ FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK OLAYLARDA ROLÜ

4.b.1. Kardiyovasküler sistem ve sıvı dengesinde rolü

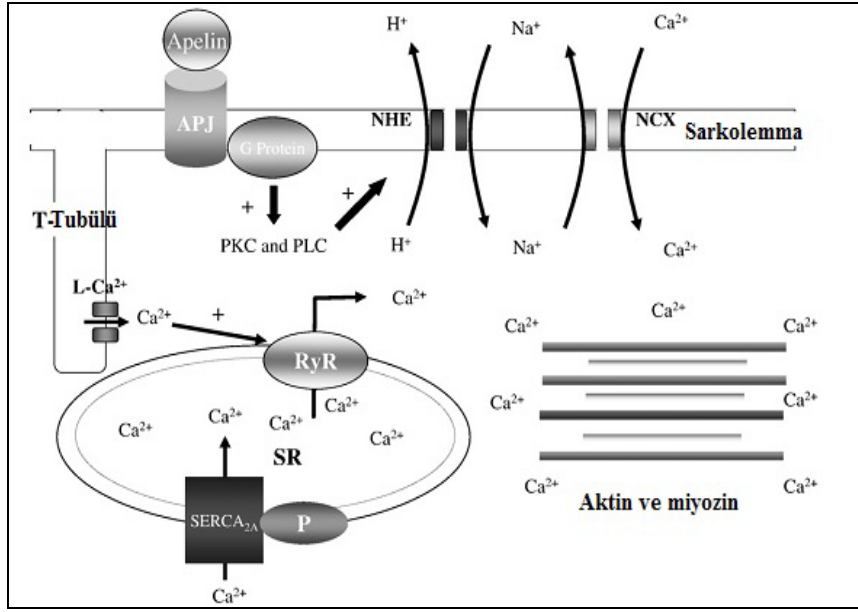
Apelin normalde endotel hücrelerinde eNOS ile NO sentezini artırarak cGMP düzeyini artırır ve damar düz kas hücrelerinde relaksasyon ile vazodilatasyon yapar ve kan basıncını düşürür (68). Ancak disfonksiyone endotel varlığında düz kas hücrelerinde kontraksiyon ile vasokonstriksiyon yapar (69).



Şekil 5: Apelin/APJ etkileşiminin endotelial disfonksiyon varlığında ve yokluğunda vazomotor etkilerinin hücre içi yolları

DAG – Diaçilgliserol; eNOS - Endotelial Nitrik Oksit Sentaz; Gi - İnhibitör G protein; sGC - Solübl Guanilat siklaz; GTP - Guanozin trifosfat; cGMP - Siklik Guanosin Monofosfat; IP3 - İnoзитol Trifosfat; L-Arg - L-Arginin; NCX - Na⁺/Ca²⁺Pomması; NHE - Na⁺/H⁺ pomması; NO - Nitrik Oksit; PI3K - Fosfoinozotid 3-kinaz; PKC - Protein Kinaz C; PLC - Fosfolipaz C. (63)

Apelinin izole hayvan preparatlarında ve intakt hayvanlar üzerine güçlü bir doz bağımlı kardiyak pozitif inotropik etkisi olduğu gösterilmiştir. Apelin inotropik etkiyi daha çok mevcut intraselüler kalsiyumu artırarak gösterir (70) (Şekil 6).



Şekil 6: Kalp kas kontraksiyonunda apelinin önerilen etki mekanizması

Kalsiyum hücreye L-tip kalsiyum kanalı (L-Ca²⁺) ile girer. Sarkoplazmik retikulumdan “ryanodine receptor” (RyR) aktivasyonu ile kalsiyum salınımını sağlar. Bu masif kalsiyum salınımı kantraktıl süreçlerin tetiklenmesi için gereklidir. Kalsiyum geri alınımı enerji gerektiren sarkoendoplazmik retikulum Ca²⁺- adenosin trifosfataz (SERCA2A) ve Fosfolamban (P) aracılığıyla olmaktadır, bu da relaksasyona izin verir. Apelin protein kinaz C (PKC) ve fosfolipaz C (PLC) aktivasyonu ile sarkolemmal Na⁺-H⁺ pompası (NHE)’ni etkiler ve hücre içi sodyumunu artırır. Bu durum Na⁺-Ca²⁺ pompası (NCX) aktivasyonu ile hücre içi kalsiyumunda artış yapar. Böylece kardiyak kontraktıl aparat için mevcut sitozolik kalsiyum miktarında artış meydana gelir (71).

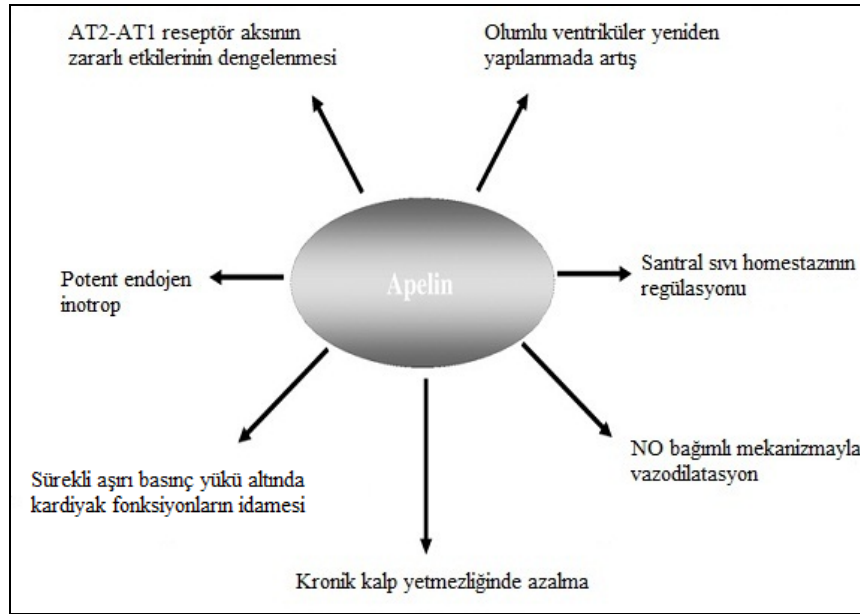
Apelin, ADH mRNA sentez eden nöronlarda saptanmış ve ADH salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. İntraserebral apelin infüze edilen ratlarda dehidratasyon ile uyarılmış su alımında azalma ve dolaşan ADH düzeylerinde düşme gözlenmiştir ve sıvı dengesinde rol alabileceği ileri sürülmüştür (72).

4.b.2. Apelin-APJ sistemi ve kardiyovasküler hastalıklar

Apelin/APJ sistemi RAS’a ters etkilere sahiptir ve kalp yetmezliği patogeneğinde başlangıçta ATI aktivasyonunun zararlı etkilerini düzeltici bir kompansatuar mekanizmayla etkili olabilir, ancak son dönem kalp yetmezliğinde down regüle olur. AT1 reseptör blokerlerinin apelin/APJ konsantrasyonlarını düzeltici etkisi mevcuttur. Apelin infüzyonu hayvan deneylerinde sistolik ve diyastolik disfonksiyonu düzeltir (73). İnsanlarda yapılan bir çalışmada kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kontrol grubuna göre plazma apelin düzeyi azalmış olarak saptanmıştır. Ancak bazı daha küçük

çalışmalar apelinin hafif semptomatik kalp yetmezliğinde arttığını, daha semptomatik hastalarda azaldığını göstermiştir. Fakat fonksiyonel sınıflar arasında anlamlı bir düzey farklılığı veya ejeksiyon fraksiyonu ile bir ilişki saptanmamıştır (74, 75). Tüm bu veriler göz önüne alındığında apelin/APJ sisteminin insanlarda kalp yetmezliği patogenezinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmalar kalp yetmezliğinde apelin/APJ aksının down regüle olduğunu, sol ventriküler yeniden yapılanmasında upregüle olduğunu ileri sürmüştür (71). (Şekil 7).

Akut iskemik miyokardiyal hasarlanmada apelin koruyucu rol oynayabilir. Çalışmalar periferik ve kardiyak hipoksi varlığında apelin ve APJ gen ekspresyonunun upregüle olduğunu göstermiştir (76). Apelin iskemi ile oluşan miyokard hasarını sınırlandırabilir, olası mekanizma olarak reperfüzyon hasarı kurtarma (salvage) kinaz yolağı (RISK) üzerine etki ile miyokardı iskemi reperfüzyon hasarından koruyabileceği ileri sürülmüştür (77).



Şekil 7: Apelinin kalp yetmezliğinde rolü

AT2 = Anjiotensin II, AT1 = anjiotensin-II tip bir reseptör. NO = nitrik oksit (71).

4.b.3. Apelin ve kardiyorenal aks

Kardiyorenal sendrom olarak adlandırılan ve kalp yetmezliği ile böbrek yetmezliğinin birlikte olduğu durumlarda RAS ve apelin/APJ sistemi önemli roller oynayabilir. Apelin hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, koroner arter hastalığı

olanlarda düşük saptanmış ve sol ventrikül diyastol sonu çapı ile korele bulunmuştur. Kronik böbrek yetmezliğine sekonder koroner hastalıkların fizyopatolojisinde apelinin sistemin tutulabileceği ve gelecekte üremik kardiyomiyopatinin tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (78).

El-Shehaby ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında apelin ile sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventriküler septum, sağ ventrikül, sol atriyum ve aort çapı ile pozitif korele, hsCRP ve IL-6 ile negatif korele saptamışlar ve apelinin sistemik inflamatuvar yanıt monitorizasyonu ve kardiyovasküler fonksiyonun adaptif regülasyonunu sağlayan bir mekanizma olabileceğini ileri sürmüşlerdir (79).

Malyszko ve arkadaşları KBY hastalarında apelin ile E-selectin ve VCAM arasında korelasyon saptamışlar ve apelinin KBY hastalarında endotel ve ateroskleroz arasındaki olası etkileşimde tutulabileceğini ileri sürmüşlerdir (80).

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda apelin koroner arter hastalığı olan alıcılarda olmayanlara göre daha düşük fakat diyabetiklerde daha yüksek saptanmıştır. Koroner arter hastalığı veya diyabeti olanlarda apelin ile ICAM, resistin adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlarla apelinin koroner arter hastalığı olan renal transplantlı hastalarda anlamlı olarak azaldığı ve apelin düzeyinin koroner arter hastalığı, endotelial hasar ve inflamasyonu öngördüğü ileri sürülmüştür (82).

Hus-Citharel ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada apelin-17'nin intravenöz verildiği ratlarda anlamlı diürez olmuştur. Yine ratlarda glomerüllerde apelin reseptör mRNA yoğun, tübüllerde ise daha düşük miktarda eksprese edildiğini saptamışlardır. Rat glomerüler arteriyollerinin endotelial ve düz kas hücrelerinde apelin reseptör mRNA saptanmıştır. Apelin verilmesi ATII etkisindeki efferent ve afferent arteriyollerin vazorelaksasyonuna neden olur ve çaplarında bir artış görülür. Apelin reseptör aktivasyonu NO salınımı yaparak ATII tarafından indüklenen intraselüler kalsiyum artışını inhibe eder. Ek olarak apelin aynı zamanda düz kas hücreleri üzerine vazokonstriktif etki yaptığı da gösterilmiştir. Bu sonuçlarla apelinin renal hemodinami üzerine kompleks etkileri olduğu ileri sürülmüştür (81).

Apelin ve ADMA'nın NOS aktivitesi ve NO üretimi üzerine ters etkileri olabilir. Zhang ve arkadaşları kalp yetmezliği olmayan hemodiyaliz hastalarında apelin ve

ADMA düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlar ve diyaliz sonrasında nitrit ve nitrat düzeylerinde anlamlı artış, apelin ve ADMA düzeylerinde anlamlı azalma göstermişlerdir. Prediyaliz apelin ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır. Apelin/ADMA oranının prediyaliz sistolik kan basıncı ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlar ve her ikisinin de kan basıncını etkilediğini ileri sürmüşlerdir (83).

Malyszko ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında proksimal AV fistülü olan hastalarda apelin düzeyini distal AV fistülü olanlara göre daha düşük bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada apelin düzeyi ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu çapı, diyabet, koroner arter hastalığı ve kronik kalp yetmezliği ve NYHA sınıfları ile ilişkili bulmuşlardır. Apelin NYHA sınıf I-II hastalarında sınıf III-IV hastalarından anlamlı derecede daha yüksekti. Diyabetik hastalarda apelin düzeyi nondiyabetiklerden daha yüksekti. Çalışma sonucunda apelinin KBY hastalarında kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol aldığını ileri sürmüşlerdir (84).

4.b.4. Anjiogenez

Apelinin embriyonel gelişimde, fizyolojik durumlarda veya maligniteler, diyabetik retinopati gibi patolojik durumlarda endotel hücre proliferasyonunda temel bir rolü olduğu düşünülmektedir. Böylelikle ileride anjiogenez agonisti etkinin (ör: iskemik durumlar için) veya anjiogenez antagonist etkinin (ör: tümör büyümesi veya diyabetik retinopati için) tedavi amaçlı olarak kullanılması düşünülebilir (63).

Son yıllarda bulunan apelin/APJ sisteminin hem normal popülasyonda, hem de hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Fakat periton diyalizi hastalarında yeterli veri yoktur. Biz bu çalışmada periton diyalizi hastalarında plazma apelin düzeyleri ile ekokardiyografik kalp parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi planladık. Ek olarak apelin ile endotel fonksiyonları, diyaliz yeterlilik parametreleri ve rutin biyokimyasal testler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza TC Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Periton Diyaliz Ünitesi'nden takipli, SDBY nedeniyle kronik PD tedavisi olmakta olan 69 hasta arasından, çalışmaya katılmayı kabul edip dışlama kriterlerine dahil olmayan hastalar alınmıştır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

Dışlama kriterleri:

1. 18 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar
2. 3 aydan kısa süreyle periton diyalizi yapılan hastalar
3. Kalp kapak hastalığı, atriyal fibrilasyon gibi disritmileri olan hastalar
4. Aktif sistemik enfeksiyonu olan hastalar
5. Son 1 ay içinde peritonit geçiren hastalar
6. Malignitesi olan hastalar
7. Klinik olarak aşikar hipervolemisi olan hastalar
8. New York Kalp Cemiyeti sınıf 3 ve 4 kalp yetmezliği olan hastalar

Hastaların yaş, cins, kilo, boy, vücut-kitle indeksi gibi demografik verilerinin yanında primer böbrek hastalıkları, KBY ve periton diyaliz süreleri, periton diyaliz tedavi modalitesi, kullandığı ilaçlar (ACE-İ, ARB, diğer antihipertansifler, statin ve diğer ilaçlar) kaydedildi. Tüm hastaların rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri için 12 saatlik açlık sonrasında kan alındı.

Laboratuvar Yöntemleri:

Gece 8-12 saatlik açıktan sonra sabah alınan kan örneklerinden; serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), ALP, total protein, albümin, AST, ALT, lökosit, hemoglobin, hematokrit, ferritin, apelin-36 testleri çalışıldı.

Hastaların kanları kuru tüpe alınarak serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ALP, total protein, albümin, AST, ALT serum seviyeleri

rutin laboratuvar metotlarıyla üretici talimatlarına göre Siemens Advia 2400 otoanalizörü kullanılarak ölçüldü. Tam kan sayımı (lökosit, hemoglobin ve hematokrit) etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) tüplerine alınmış kan örneklerinden ABX Pentra DX120 cihazı kullanılarak çalışıldı. Kuru tüpe alınan kan örneklerinde intakt PTH, ferritin, düzeyleri immunoassay yöntemi ile Siemens Advia Centaur® XP cihazı ile çalışıldı. hsCRP düzeyleri Siemens Advia 2400® cihazı ile turbidometrik yöntemle çalışıldı.

Apelin Ölçümü: Hastalardan etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) 'lı tüplere 4 cc kan örneği alındı. Kan örnekleri 1600 g' de 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazmalar -80 °C'de 1 ay süreyle saklandı. Çalışma öncesi numune ve reaktifler oda ısısına getirildi. Numuneler Phoenix Pharmaceuticals, Inc marka, Human Apelin-36 Enzyme Immunoassay kiti ile çalışıldı. Kit, yarışmalı enzim immunoassay temeline dayanmaktadır. Değeri bilinen standardın, numunelerle birlikte çalışılmasından elde edilen altı noktalı kalibrasyon eğrisinden numunelerin konsantrasyonu hesaplanır

Ekokardiyografi

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri General Electric VIVID 7 marka ekokardiyografi ile aynı hekim tarafından yapılanlar arasından seçildi. Kardiyak boşlukların ölçümleri ve ventrikül çapları M-mode ölçülerek hesaplandı. Modifiye Simpson metoduyla EF hesaplandı. Devereux formülü kullanılarak sol ventrikül ağırlığı hesaplandı, bulunan değerin hastanın vücut yüzey alanına bölünmesi ile sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı. Kadınlar için >110 gr/m², erkekler için >134 gr/m² LVH kabul edildi (85, 86).

Endotel Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Brakiyal arterin akım aracılı dilatasyonu brakiyal arterin ultrasonografik ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi ve 10 MHz lineer transdüser bağlı standart Vingmed System Five, Horten, Norway cihazı ile yapıldı. Hastaların AAD öncesi egzersiz yapmamaları sağlandı ve 21-23 °C sıcaklıkta 8-12 saat açlık döneminden sonra yapıldı. Hastaların son 12 saat içinde alkollü ve kafeinli içecek almamaları sağlanarak 10 dakikalık istirahat sonrası kan basınçları ölçüldü. Hastalar supin pozisyona alınarak dominant kolun brakiyal arteri antekubital fossanın üzerinde bulunarak transdüser üzerine kondu ve 2 boyutlu longitudinal B-mod görüntüleri alındı. Brakiyal arter iç çapı diyastol sonunda 3 kardiyak siklusa (QRS kompleksleri takibiyle) ölçüldü ve ortalamaları bazal değer

olarak alındı. Sonrasında ön kolda iskemi oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu 200 mmHg üzerine çıkarılarak 5 dakika bu pozisyonda tutuldu. Sonrasında manşon indirildikten 60 saniye sonrasında brakiyal arter iç çapı ölçümleri tekrar yapıldı. Akım aracılı vazodilatasyon bazla değere göre meydana gelen artış olarak ifade edildi. AAD için $[(\text{manşon indirildikten sonra ölçülen arter çapı} - \text{bazal arter çapı}) / \text{bazal arter çapı}] \times 100$ formülü kullanıldı.

Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ofiste hastalara en az 10 dakikalık istirahat sonrasında ölçüldü. Hastaların son 12 saat içerisinde sigara, kafeinli içecekler ve alkol almamasına dikkat edildi. Hastaların sakin bir ortamda kol kalp hizasında ve desteklenerek, kol boyutlarına uygun ebatta manşon kullanılarak oskültatuar metotla kan basınçları her 2 koldan ölçüldü ve yüksek olan değer esas alındı. Korotkoff faz 1 sistolik kan basıncı, faz 5 diyastolik kan basıncı olarak değerlendirildi. Ortalama kan basıncı, $[(\text{diyastolik kan basıncı} \times 2) + \text{sistolik kan basıncı}] / 3$ formülüne göre hesaplandı.

Periton Eşitleme Testi (PET)

Standart PET'te gece dolumu boşaltıldıktan sonra, 2 L%2.5 glukoz konsantrasyonu içeren diyaliz solüsyonu kullanıldı. Her 400 ml sıvı verilmesinden sonra hasta bir yandan diğer yanına döndürülerek uygun sıvı dağılımı sağlandı. 4 saat bekletilen diyalizattan 0. 2. 4. saatlerde üre, kreatinin, glukoz ve sodyum konsantrasyonları ölçüldü. Serum örneği ise 2.saatte alındı. Daha sonra 4 saatlik boşaltım hacmi ölçüldü. Baxter Healthcare Corporation RenalSoft™ version 2.0.1 programı kullanılarak PET değerlendirmesi gerçekleştirildi..

Komorbiditeler

Hastaların komorbid durumları olarak hipertansiyon, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı ve diabetes mellitus kaydedildi. Daha önceden hipertansiyon tanısı almış olan hastalar veya en az iki ölçümde tansiyon arteriyel değerleri 140/90 mmHg üzerinde olan hastalar hipertansiyon olarak kabul edildi. Daha önceden diabetes mellitus tanısı konan ve antidiyabetik tedavi alan hastalar veya açlık kan şekerleri 126 mg/dl, herhangi bir zamanda kan şekeri ölçümü 200 mg/dl veya oral glukoz tolerans testinde 2.saat kan şekerleri 200 mg/dl üzerinde olan hastalar diabetes mellitus olarak kabul edildi. Hiperlipidemi tanısı Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP

ATP) III kriterlerine hastaların yaş ve risk faktörleri göz önüne alınarak kondu. İskemik kalp hastalığı tanısı; anamnez (geçirilmiş akut koroner sendrom, geçirilmiş koroner arter bypass cerrahisi, stent veya anjiyoplasti anamnezi, koroner anjiyografide koroner lezyonlar vb), tipik koroner arter hastalığı semptomları (anjina pectoris, ve anjina eşdeğerleri vb), tipik EKG, ekokardiyografi, stres testler veya koroner anjiyografi bulguları ile kondu.

Veri Analizi

Elde edilen veriler öncelikle çalışma için hazırlanmış özel SPSS dosyasına aktarıldı. İleri değerlendirme ve istatistiksel inceleme için SPSS 15 for Windows standart versiyon kullanılarak yapıldı. Sayısal (nümerik) veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak verildi. İki grup karşılaştırmasında eşleştirilmiş Student t-testi veya gerektiğinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan veriler için uygun olması durumunda 2x2 olasılık tabloları için Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi kullanıldı. Sayısal parametreler arasındaki korelasyonların analizi Pearson, sayısal olmayanlar arasındaki korelasyonlar ise Spearman'ın ρ (rho) korelasyon testi ile yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli analizlerde plazma apelin düzeyi ile ilişkili bulunan parametreler, çok değişkenli analiz amacıyla, "enter" metoduyla doğrusal (lineer) regresyon analizinde incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya, ünitemizde PD tedavisi görmekte olan 69 hasta arasından, çalışmaya katılmayı kabul eden ve dışlama kriterlerine dahil olmayan toplam 53 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 52.8 ± 15.3 olup, 30 hasta kadın, 23 hasta erkekti. Hastalarımızın %62.3'ü (n=33) SAPD, %32.1'i (n=17) APD ve %5.7'si (n=3) melez PD tedavisi görmekteydi. Tüm hastaların demografik verileri, primer böbrek hastalıkları ve komorbiditeleri Tablo 3'te; biyokimyasal ve hemogram analizleri ise Tablo 4 ve 5'de verilmiştir. SDBY etiolojisinde DM en sık sebebi oluşturmaktaydı. Komorbidite olarak 53 hastanın 41 (%77)'inde HT vardı.

Ortalama apelin düzeyi: 1.45 ± 0.37 (0.72-2.72) ng/ml bulundu. Her ne kadar kadınlarda apelin düzeyi (1.54 ± 0.38 ng/ml) erkeklerden (1.34 ± 0.32 ng/ml) daha yüksek bulunduyorsa da bu fark anlamlı değildi (p=0.15). Kullanılan ilaçlar ile apelin düzeylerinin ilişkisi, Tablo 6'da sunulmuştur. ACE-i kullanan hastalarda (n=8) apelin düzeyi (1.51 ± 0.20 ng/ml), kullanmayan hastalara (1.44 ± 0.39 ng/ml) göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmadı. ARB kullanan hastalarda (n=6) ise apelin düzeyi 1.36 ± 0.20 ng/ml iken kullanmayan hastalarda 1.46 ± 0.38 ng/ml bulundu. Bu fark da anlamlı değildi. Hem ACE-i hem de ARB kullanan hasta yoktu. ACE-i veya ARB kullanan hastalar (n=14) bir gruba alınıp apelin düzeyleri bakıldığında (1.45 ± 0.21 ng/ml), kullanmayan gruptan (1.45 ± 0.41 ng/ml) anlamlı olarak farklı değildi. Statin kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara göre apelin düzeyleri benzer bulundu (sırasıyla; 1.42 ± 0.35 ng/ml, 1.46 ± 0.37 ng/ml, p>0.05).

Hastalardan elde edilen ekokardiyografi bulguları Tablo 7'de sunulmuştur. LVH olan hastalarda (n=34) apelin düzeyi (1.41 ± 0.28 ng/ml) LVH olmayan hasta grubundan (n=19) (1.53 ± 0.49 ng/ml) istatistiksel olarak farklı değildi (p=0.29).

Tablo 3: Hastaların demografik verileri, SDBY sebebi olan primer hastalıkları ve komorbiditelerinin dağılımı

		Ort ±st. sp.	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)		52.8±15.3	24	75
Cinsiyet (K/E)		30/23		
Boy (cm)		161±11.3	142	190
Kilo (kg)		71.3±16.4	42	108
VYA (kg/m²)		1.74±0.22	1.28	2.24
VKİ (m²)		27.7±6.5	15.6	43.6
KBH süre (yıl)		7.2±4.7	1	26
Sistolik KB (mmHg)		128±21	90	180
Diastolik KB (mmHg)		80±10	60	100
Ortlama KB (mmHg)		96±14	70	126
PD süresi (ay)		41.7±24.9	4	96
Primer Böbrek Hastalıkları n(%)	Hipertansiyon	8 (15)		
	Bilinmeyen	14 (26)		
	Diabetes mellitus	14 (26)		
	Glomerulonefrit	6 (11)		
	ODPKBH	3 (6)		
	Postrenal nedenler	8 (16)		
Komorbiditeler n(%)	HT	41 (77)		
	DM	15 (17)		
	Hiperlipidemi	21 (40)		
	İskemik kalp hastalığı	9 (28)		

Tablo 4: Biyokimyasal parametreler

	Ort ±st. sp.	Minimum	Maksimum
Glukoz (mg/dl)	136±82	72.00	479.00
Üre (mg/dl)	100±35	11.28	211.00
Kreatinin (mg/dl)	8±2.9	4.00	16.30
Ürik asit (mg/dl)	6±1.1	4.00	8.80
Sodyum (mmol/L)	138±3.8	128.00	148.00
Potasyum (mmol/L)	4.1±0.7	3.00	6.00
Kalsiyum (mg/dl)	9.1±0.6	7.90	10.30
Fosfor (mg/dl)	5±1.2	2.90	8.60
Kalsiyum x fosfor (mg²/dl²)	45.8±12.2	24.00	77.00
Parathormon (pg/ml)	560±429	80.00	1900.00
Total protein (g/dl)	6.5±0.8	5.00	8.50
Albümin (g/dl)	3.8±0.4	2.70	4.50
Total kolesterol (mg/dl)	189±44	113.00	338.00
HDL-kolesterol (mg/dl)	42±17	20.00	90.00
LDL-kolesterol (mg/dl)	113±34	58.00	235.00
Trigliserid (mg/dl)	172±94	35.00	475.00
AST (U/L)	17±7	6.00	45.00
ALT (U/L)	17±11	5.00	68.00
ALP (U/L)	135±193	45	1423

Benzer şekilde İKH olan grupta apelin düzeyi (1.28 ± 0.29 ng/ml), İKH olmayan gruptan (1.49 ± 0.38 ng/ml) istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p=0.11$). Diğer komorbid durumlardan diyabeti olanlarda olmayanlara göre plazma apelin düzeyleri anlamlı bir farklılık göstermemekteydi (sırasıyla 1.52 ± 0.42 ng/ml, 1.43 ± 0.35 ng/ml; $p>0.05$). hipertansif grupta plazma apelin düzeyi 1.45 ± 0.51 ng/ml, hipertansiyonu

olmayan grupta 1.47 ± 0.15 ng/ml saptanmış olup istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0.05$). Hiperlipidemisi olan hastalarımızda apelin düzeyleri 1.37 ± 0.77 ng/ml saptanmış olup, hiperlipidemisi olmayan gruptan (1.50 ± 0.38 ng/ml) istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p > 0.05$).

Rezidüel renal fonksiyonlar: Ortalama idrar miktarı 820 ± 790 (0-2600) ml bulundu. PET’te ortaya çıkan GFR ise 3.4 ± 3.3 (0-13.85) ml/dk/1.73 m² bulundu. Anlamli RRF 2 ml/dk/1.73m² ve üzeri olarak kabul edildiğinde; anlamli RRF olan hasta sayısı 32 (%60) olarak saptandı. Anlamli RRF olan grupta apelin düzeyi 1.44 ± 0.38 ng/ml iken, olmayan grupta ise 1.47 ± 0.36 ng/ml bulundu ($p = 0.83$).

Hastaların PET sonuçları Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 5: Kan sayımı bulguları ve ferritin

	Ort $\pm$ st. sp.	Minimum	Maksimum
Hemoglobin (g/dl)	10.8 ± 1.4	6.90	14.30
Hematokrit (%)	32.7 ± 4.1	21.40	42.70
Lökosit (/mm ³)	8340 ± 2663	3500	16800
Trombosit ($\times 10^3$)	275 ± 99	40	567
MCV (fl)	92 ± 5	82.10	107.00
Ferritin (ng/ml)	388 ± 322	24.90	1650.00

Brakiyal akım aracılıklı dilatasyon testinde ortalama dilatasyon yüzdesi $\%10.6 \pm 6.5$ (1.6-28.3) bulundu. ACE-İ ve/veya ARB kullanımı veya statin kullanımı ile AAD yüzdesi arasında bir ilişki saptanmadı. Diyabetik hastalarda AAD yüzdesi ($\%7.7 \pm 4.0$), diyabetik olmayanlardan (11.7 ± 7.0) daha düşük bulundu ($p = 0.028$). AAD yüzdesi hipertaniyonu olan hastalarda olmayanlara göre anlamli derecede düşüktü (sırasıyla 9 ± 5.8 , 14.9 ± 6.6 $p = 0.007$)

Apelinle İlişkili Korelasyon Analizleri:

Apelin düzeyleri ile demografik verilerden sadece hasta yaşı arasında anlamli bir negatif korelasyon mevcuttu ($r = -0.277$, $p = 0.044$). Apelin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler (Tablo 4) arasından; total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol,

PTH ve ALP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r = 0.271$, $p = 0.050$; $r = 0.313$, $p = 0.023$; $r = 0.317$, $p = 0.021$; $r = 0.322$, $p = 0.019$; $r = 0.510$, $p < 0.0001$).

Tablo 6: Hastaların kullandığı ilaçlar ve apelin düzeyleri karşılaştırılması

İLAÇ	Apelin düzeyi (ng/ml)		p
	Kullanan hastalar	Kullanmayan hastalar	
ACE-İ	1.51±0.20 (n=8)	1.44±0.39 (n=45)	>0.35
ARB	1.36±0.20 (n=6)	1.46±0.38 (n=47)	>0.31
RAAS Blokeri	1.45±0.21 (n=14)	1.45±0.41 (n=39)	>0.84
Statin	1.42±0.35 (n=13)	1.46±0.37 (n=40)	>0.64

Tablo 7: Hastalardan elde edilen ekokardiyografi bulguları

	Ort ±st. sp.	Minimum	Maksimum
Sol atriyum çapı (cm)	3.58±0.56	2.10	4.90
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (cm)	4.63±0.59	3.30	5.80
Sol ventrikül sistol sonu çapı (cm)	3.01±0.58	2.10	4.80
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (cm)	1.13±0.17	0.80	1.60
Ejeksiyon fraksiyonu (cm)	62.06±8.9	32.00	75.00
İnterventriküler septum duvar kalınlığı (cm)	1.24±0.22	0.90	2.00
Sağ ventrikül çapı (cm)	2.53±0.27	2.00	3.40
Aort çapı (cm)	3.21±0.32	2.40	3.90
Pulmoner arter çapı (cm)	2.09±0.24	1.70	3.00
Sol ventrikül kitlesi (gr)	246.8±82.6	86.98	470.26
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m ²)	140.8±42.9	58.38	270.06

Apelin düzeyleri ile ekokardiyografik parametrelerden sol atriyum çapı ile negatif ($r = -0.288$, $p = 0.036$), EF ile anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r = 0.298$, $p = 0.030$). Apelin düzeyleri ile PD yeterlilik parametreleri, periton membran geçirgenliği ve RRF arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi yoktu. Apelin ile hemogram parametreleri ve ferritin düzeyleri arasında bir ilişki saptamadık. Apelin düzeyleri DKB ile pozitif korelasyon ($r = 0.37$, $p = 0.006$), endotelial fonksiyon göstergesi AAD yüzdesi ile negatif korelasyon ($r = -0.32$, $p = 0.041$) gösterdi.

Tablo 8: Hastaların PET bulguları

	Ort $\pm$st. sp.	Minimum	Maksimum
Periton membran geçirgenliği	0.67 $\pm$ 0.10	0.47	0.87
Total Kt/V	2.51 $\pm$ 0.66	1.42	4.00
Diyalizat Kt/V	1.80 $\pm$ 0.47	.71	3.38
Renal Kt/V	0.71 $\pm$ 0.71	0.00	2.59
Üre klirensi	88 $\pm$ 23.9	53.8	159.1
Diyalizat üre klirensi	61.6 $\pm$ 13.5	35.3	99.7
Renal üre klirensi	25.9 $\pm$ 26.2	0.00	97.7
Kreatinin klirensi	79.1 $\pm$ 29.2	34.39	173.1
Diyalizat kreatinin klirensi	45.4 $\pm$ 12	21.51	83.9
Renal kreatinin klirensi	33.5 $\pm$ 32.3	0.00	131.4

Apelin düzeyini belirleyen bağımsız değişkenleri saptayabilmek için yukarıda bahsedilen apelinle ilişkili bulunan parametreler yanında cinsiyet, PD modalitesi ve primer böbrek hastalıklarını içeren lineer regresyon modeli oluşturuldu. Bu analizde serum apelin düzeyinin bağımsız belirleyicileri olarak DKB, ALP, LDL ve ejeksiyon fraksiyonu saptandı (Tablo 9). Bu regresyon analizi hipertansif olan ve olmayan hastalarda tekrarlandığında, hipertansif grupta apelin ile DKB, EF ve LDL ile ilişki devam ederken (sabite= -0.80, diyastolik KB: $B = 0.001$, $\beta = 0.42$, $p = 0.002$; EF: $B = 0.01$, $\beta = 0.27$, $p = 0.049$; LDL: $B = 0.003$, $\beta = 0.35$, $p = 0.021$), non-hipertansif

grupta sadece ALP ile olan ilişki devam etti (sabite= 4.68, B=0.001, beta=1.08, p=0.009).

Tablo 9: Çok değişkenli analizlerde plazma apelin düzeyi ile ilişkili parametreleri

	B	Standar t hata	Beta	t	p
Sabit	-0,586	0,447		-1,311	0,196
Diastolik kan basıncı	0,011	0,004	0,334	3,148	0,003
ALP	0,001	0,000	0,487	4,630	0,000
LDL	0,003	0,001	0,256	2,438	0,019
Ejeksiyon fraksiyonu	0,011	0,004	0,265	2,499	0,016

Brakial arter akım aracılı dilatasyon ile istatistiksel analizler

Brakial akım aracılı dilatasyon (AAD) yüzdesi ile yapılan korelasyon analizlerinde herhangi bir ekokardiyografik bulgu ile ilişki saptanmadı. AAD ve kan basınçları arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde AAD yüzdesi ile OKB, SKB ve DKB arasında anlamlı ilişki (sırasıyla $r = -0.517$, $p = 0.000$, $r = -0.512$, $p = 0.001$, $r = -0.521$, $p = 0.000$) saptandı. AAD yüzdesi ile PET'teki diyaliz yeterlilik parametreleri arasında herhangi bir korelasyon ilişkisi yoktu. AAD yüzdesi ile periton membran geçirgenliği arasında korelasyon ilişkisi saptamadık.

TARTIŞMA

Çalışmamızda periton diyalizi hastalarında tek değişkenli korelasyon analizlerinde apelin ile Tablo 3'deki demografik verilerden yaş, kan basıncı parametrelerinden DKB ve ortalama KB ile, Tablo 4'deki biyokimyasal analizlerden total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, PTH ve ALP, Tablo 7'deki ekokardiyografik parametrelerden sol atriyum çapı ve EF ile ve endotel fonksiyon göstergesi olarak AAD ile ilişki saptadık. Çok değişkenli analizlerde ise plazma apelin düzeyleri ile EF, DKB, LDL-kolesterol ve ALP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

SDBY hastalarında apelin düzeyleri ile ilgili literatür bilgisi sınırlı olup bir cut off değeri belirlenmemiştir. Ancak yapılan bir çalışmada HD hastalarında sağlıklı kontrollere göre apelin düzeyi düşük saptanmıştır. Yine yapılan başka bir çalışmada ise üremik dilate kardiyomiyopatili hastalarda apelin düzeyi, renal fonksiyonları normal idiyopatik dilate kardiyomiyopatili hastalara göre daha düşük bulunmuştur ve üremik durumun kalp yetmezliğinin ciddiyetine bakılmaksızın apelin düzeylerini düşürdüğü ileri sürülmüştür. Eldeki verilerle diyaliz hastalarında apelin düzeylerinin daha düşük olduğu görülmektedir (78, 87).

Diyaliz popülasyonunda mortalite genel popülasyona göre oldukça yüksek olup KVH'ler %40-60'ından sorumludur. KBH hastalarının çoğu KVH için geleneksel risk faktörlerinin (DM, HT gibi) büyük çoğunluğunu taşırlar ve KBH'nin ileri evrelerinde özellikle SDBY'de üremik ortama özgün risk faktörlerinin eklenmesi ile KVH riski ve ağırlığı artmaktadır. Bu hastalarda, özellikle SDBY'lilerde kardiyovasküler sistem hastalıklarının akselere olması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak aterosklerotik plaklara ek olarak ciddi konsantrik ve ekzentrik kardiyak hipertrofi, arteriyosklerozis (arterlerin diffüz kalınlaşması ve sertleşmesi) ve diffüz mediyal ve intimal kalsifikasyonu içeren vasküler yeniden yapılanma paternleri önemli faktörler olarak görülmektedir (24). Periton diyalizi hastalarında, KVH riski açısından HD hastalarından daha farklı sayılabilecek bazı hususlar mevcuttur. Periton kavitesine diyaliz solüsyonu verilmesi intraperitoneal basınç artışına ek olarak total periferel rezistans artışına neden olarak sistemik kan basıncında da artışa ve hipervolemiyle uyumlu olabilecek plazma ANP ve BNP düzeylerin yükselmesine neden olmaktadır. ANP ve BNP artışı mortalite artışı ile birliktedir (35,36, 45).

Diyaliz popülasyonunda sol ventrikül hipertrofisi yaklaşık %70 sıklığında görülür ve periton diyaliz hastalarında hemodiyaliz popülasyonuna göre daha ciddi olduğu ve bunun olasılıkla sıvı kontrolündeki yetersizliğe bağlı olduğu iddia edilmiştir (26, 27). Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizlerde plazma apelin düzeyi ile volüm artışının bir göstergesi olarak kabul edilebilecek DKB, sol atriyum çapı ve EF arasında pozitif bir ilişki saptanmış, çok değişkenli analizlerde ise bu parametreler arasından DKB ve EF ile apelinin ilişkisi devam etmiştir (Tablo 9). Her ne kadar aşikar hipervolemisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmış olsa da analizlerimizde bu kardiyak parametreler ile olan ilişki sadece hipertansif grupta anlamlı bulundu. Bilindiği gibi, apelin kardiyak kontraktileteyi güçlü bir şekilde artıran bir endojen peptittir. Nitekim apelinin izole hayvan preparatlarında ve intakt hayvanlarda yapılan araştırmalarda güçlü bir doz bağımlı kardiyak pozitif inotropik etkisi olduğu gösterilmiştir (70). Yine insanlarda yapılan bir çalışmada intravenöz apelin verilen hastalarda hem periferik hemde koroner vazodilatasyon gözlenmiş ve kardiyak outputta artma saptanmıştır (88). Bu nedenle bizim bulduğumuz EF ile olan ilişki bu inotropik etkinin bir yansıması olarak kabul edilebilir. Nitekim Malyszko ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı, apelin ile AV fistül lokalizasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada apelin ile EF arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (84). Malyszko ve arkadaşlarının hemodiyaliz popülasyonunda yaptığı bir başka çalışmada tek değişkenli analizlerde apelin ile EF arasında bir ilişki saptanmamış, fakat hipervoleminin endirekt bulgularından sayılabilecek ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sağ ventrikül çapı, sol atriyum çapı, sağ atriyum çapı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı ve aort çapı ile apelin düzeyini korele saptamışlardır (78). Benzer şekilde El-Shehaby ve arkadaşları da apelin ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sağ ventrikül çapı, sol atriyum çapı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı ve aort çapı ile korelasyon saptamışlardır (79). Diğer bir çalışmada Zang ve arkadaşları apelin/ADMA oranının hemodiyaliz hastalarında prediyaliz sistolik kan basıncı ile ilişkili bulmuşlardır (83). KBH'sı olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada ise plazma apelin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin düşük saptanmış ve apelinin sistolik kan basıncı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (89).

Yukarıdaki bulgular bir araya getirildiğinde diyaliz hastalarında hipervoleminin HT'ye sebep olduğu, ortaya çıkan bu hipervolemik duruma kompansatuar olarak ortaya

çıkan diürez, kardiyak kontraktilite ve vazodilatasyon ihtiyacının apelin düzeyinde artmaya sebep olduğu, artan apelinin de kardiyak inotropik etki ile EF'yi artırdığı düşündürmektedir. Bu muhtemel ilişki konusunda literatürde yeterli veri oluşmamıştır.

Öte yandan apelinin bahsi geçen fizyolojik etkileri (kalp üzerine güçlü pozitif inotropik etki, ventriküler yeniden yapılanma üzerine olumlu etkiler, kalp yetmezliğinde azalma, vasküler sistemde dilatasyon, santral sinir sistemi üzerine etki ile sıvı diürezi, kan basıncını düşürücü etki) RAS'nin zararlı etkilerini dengeleme yönündedir (71). Bu nedenle apelin, endojen RAS antagonisti olarak kabul edilebilir. Non-üremik ve üremik popülasyonda apelinin volüm regülasyonu üzerine olan bu potansiyel etkilerini inceleyen, vücut sıvı dağılımlarının da dahil edildiği daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır. Ayrıca apelinergic sistem daha önceden bahsedildiği gibi sıvı dengesindeki rolü ve hayvan deneylerinde kan basıncı düşürücü etkisi ve pozitif inotropik etkisi göz önüne alındığında gelecekte üremik hastalar da dahil olmak üzere KVH tedavisi açısından bir alternatif olabilir.

Malyszko ve arkadaşlarının hemodiyaliz popülasyonda yaptığı çalışmada İKH'li hemodiyaliz hastalarında İKH'si olmayanlara göre apelin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır (78). Bizim çalışmada da İKH hastalığı olanlarda apelin düzeyi belirgin olarak daha düşüktü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. İKH olan sadece 9 hasta vardı, bu grupta apelin düzeyi $1.28 \pm 0.29\text{ng/ml}$, buna karşın İKH olmayan grupta $1.49 \pm 0.38\text{ng/ml}$ idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.11$). Bu durumun İKH'li hasta sayımızın az olmasına bağlı olduğu kabul edildi.

Üremik hastalarda da kardiyovasküler hastalığın ilk adımının endotel disfonksiyonu olduğu ve bu olayın renal fonksiyon kaybı ile paralel olarak arttığı kabul edilmektedir (30). Üremik hastalarda endotel disfonksiyonunun in vivo olarak böbreklerden elimine olan asimetrik dimetil arginin (ADMA), üremik toksinler, inflamasyon, oksidatif stres ve albüminüri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (29). KBH'deki endotel disfonksiyonu üzerine etkili birçok faktör mevcuttur. Çalışmamızda AAD yüzdesi ile OKB, SKB, DKB arasında anlamlı bir negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla sırasıyla $r = -0.517$, $p = 0.000$, $r = -0.512$, $p = 0.001$, $r = -0.521$, $p = 0.000$). AAD yüzdesi, diyabetik ve hipertansif grupta belirgin olarak düşüktü (sırasıyla $p=0.028$ ve 0.007). Yapılan bir çalışmada KBH'si olmayan hipertansiyonlu hastalarda AAD yüzdesi ile sol ventrikül kitle indeksi arasında ilişki saptanmıştır (90). Fakat biz çalışmamızda

AAD yüzdesi ile ekokardiyografik kalp parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Bu olasılıkla PD hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve endotel disfonksiyonu yapan sebeplerin normal popülasyondan farklılık göstermesi; volüm yükü ve diğer üremik faktörlerle ilişkili olmasına bağlı olabilir. Zira Aybal Kutlugün ve arkadaşları yaptığı çalışmada, düşük diyalizat sodyum ile yapılan hemodiyaliz endotel disfonksiyonunu azalttığını bulmuşlardır (91). Başka bir çalışmada ise PD hastalarında aşırı volüm yükünün daha düşük bir AAD yüzdesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (92). Han ve arkadaşlarının PD hastalarında yaptığı bir çalışmada AAD yüzdesi ile rezidüel renal fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (93). Ancak biz çalışmamızda AAD ile PET'teki diyaliz yeterlilik parametreleri ve rezidüel renal fonksiyonlar arasında herhangi bir korelasyon ilişkisi saptayamadık. Apelin normalde endotel hücrelerinde eNOS ile NO sentezini artırarak cGMP düzeyini artırır ve damar düz kas hücrelerinde relaksasyon ile vazodilatasyon yapar ve kan basıncını düşürücü etki yapar (68). Ancak disfonksiyone endotel varlığında düz kas hücrelerinde kontraksiyon ile vasokonstriksiyon yapar (69). Sağlıklı insanlarda yapılan bir çalışmada intravenöz Pyr(1))apelin-13 infüzyonunun nitrik oksit bağımlı mekanizma ile arteriyel vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (94). Başka bir çalışmada ise apelin verilmesiyle kalp yetmezlikli insanlarda hem periferik hemde koroner vazodilatasyon gözlenmiştir (88). Çalışmamızda apelin ile endotel fonksiyonlarının noninvaziv bir göstergesi olan brakial arter akım aracılı dilatasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Her ne kadar PD hastalarında non-invazif AAD ile apelin ve endotel disfonksiyonu arasında ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanılmamış olmakla birlikte Malysko ve arkadaşlarının renal trasplantlı hastalarda ve KBY'li hastalarda yaptığı iki ayrı çalışmada apelinin endotelial fonksiyon serum göstergeleri ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (80, 82). Bu anlamda da çalışmamız literatüre anlamlı bir başka veri katmaktadır.

Her ne kadar apelin adipoz dokudan da salınan bir peptit olsa da bu konuda yeterli literatür bilgisi oluşmamıştır. Bizim çalışmamızda apelin ile total kolesterol, HDL ve LDL arasında pozitif korelasyon saptanmış buna karşın statin kullanımı ile apelin düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca çok değişkenli analizlerde ise LDL kolesterol ile ilişki bulunmuştur. Yine Malyszko ve arkadaşlarının HD hastalarında yaptığı çalışmada apelin ile kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol ile negatif korelasyon saptamışlar ancak çok değişkenli analizlerinde herhangi bir ilişki

bulamamışlardır (78). Bilindiği gibi PD’de kullanılan glukoz içerikli solüsyonlar ideal diyaliz solüsyonları değildir. Önemli metabolik yan etkileri arasında hiperglisemi, dislipidemi, obezite vardır. Bu yönüyle PD ile HD hastalarında lipit metabolizmaları arasındaki bu farklılar bizim sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Öte yandan Taşçı ve arkadaşları, non-üremik popülasyonda yaptıkları iki çalışmada LDL kolesterolü yüksek olan hastalarda apelin düzeyinin düşük olduğunu, yaşam tarzı değişikliği veya statin ile LDL kolesterol seviyelerinin düşürülmesiyle apelin düzeyinin arttığını göstermişlerdir (95, 96). Non-üremik ve üremik hasta grupları arasındaki bu farklı sonuçlar, diyaliz hastalarının normal popülasyona göre daha farklı bir lipit profiline sahip olmasının bir sonucu olabilir ki birçok randomize kontrollü üremik hasta gruplarında yapılmış çalışmalar kolesterol düşürücü etkilerin, genel non-üremik popülasyondan farklı olduğunu göstermiştir (97). Apelinin periton diyalizi hastalarındaki lipid profilindeki rolünün araştırılmasına yönelik çalışmalar önemli bilgiler edinmemize sebep olabilecek gibi görünmektedir.

Apelinin bir başka etkisi de diürez üzerinedir. Apelin ADH mRNA sentez eden nöronlarda saptanmış ve ADH salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. İntraserebral apelin infüze edilen ratlarda dehidratasyon ile uyarılmış su alımında azalma ve dolaşan ADH düzeylerinde düşme gözlenmiştir ve sıvı dengesinde rol alabileceği ileri sürülmüştür (72). Bunu destekler şekilde Hus-Citharel ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada apelin-17’nin intravenöz verildiği ratlarda anlamlı diürez olmuştur (81). Apelinin anjiogenez üzerine etkileri olduğu da ileri sürülmüştür (63). Yaptığımız çalışmada plazma apelin düzeyleri ile PET’teki diyaliz yeterlilik parametreleri ve rezidüel renal fonksiyonlar arasında bir ilişki saptamadık. Anlamlı RRF olan grupla, olmayan grup karşılaştırıldığında apelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.83$). Ancak bizim çalışmamızda sistemik apelin düzeylerini ölçülmüş olup diyalizat veya idrar apelin düzeyleri ölçülmemiştir. Ayrıca bu düzeyde renal disfonksiyona uğramış hastalarda diürez üzerine etkili herhangi bir faktörün etkisi körelecektir. Apelinin yukarıda bahsedilen ADH üzerine olan baskılayıcı etkisi ile rezidüel idrar miktarı arasında bir ilişki beklenebilir fakat diyalize ihtiyaç gösterecek kadar ilerlemiş hasta böbreklerin ADH’ye de yanıt vermesi beklenemez. Çalışmamızda apelin ile periton membran geçirgenliği arasında da bir ilişki saptayamadık. Bilindiği üzere yıllar geçtikçe veya inflamasyon gibi vaskülarite artışı durumlarında PD

hastalarında periton membran geçirgenliği artmakta ve buda yeterli diyaliz yapılmasında güçlüklereden neden olmaktadır. Apelinin anjiogenez üzerine etkileri ve periton membranındaki vasküler yapılar üzerine olan etkilerinin tam olarak saptanabilmesi için daha lokal düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan bir çalışmada apelin postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun bağımsız bir prediktörü olarak saptanmıştır (98). Yine yapılan çalışmalarda apelin ve reseptörünün osteoblastlarda eksprese edildiği ve osteoblast proliferasyonunu arttırdığı, osteoblast apoptozunu suprese ettiği gösterilmiştir (99, 100). Başka bir çalışmada ise apelinin vasküler düz kas hücrelerinin osteoblastik diferansiyasyonunu ve vasküler kalsifikasyonu azalttığı gösterilmiş sonuç olarak da apelinin arteriyel kalsifikasyona karşı koruyucu bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (101). Bilindiği üzere vasküler kalsifikasyon özellikle üremik hastalarda kardiyovasküler hastalık patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizlerde apelin düzeyleri ile PTH ve ALP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Çok değişkenli analizlerde ise ALP ile anlamlı bir ilişki vardı. Çalışmamızın eksik yönlerinden birisi sağlıklı kontrol grubunun olmamasıydı. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda diyaliz popülasyonunda apelin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (78, 87). Üremiye bağlı olarak apelinergic sistemdeki etkilenmenin kardiyovasküler ve mineral metabolizma komplikasyonlarının patogenezinde çok önemli rolleri olabilir. Biz daha önceki çalışma sonuçları ve kendi çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerle apelinergic sistemi üremiye bağlı kardiyovasküler hastalık ile üremik mineral metabolizma bozuklukları ve kemik hastalığı arasındaki ilişkiyi sağlayan anahtar mekanizmalardan birisi olarak yorumladık. Apelinergic sistemin üremik komplikasyonlardaki rolünü tam olarak açıklayacak daha kapsamlı çalışmaların yapılması şüphesiz ki çok önemlidir. Zira apelinergic sistemi etkileyecek ilaçların geliştirilmesi üreminin en önemli komplikasyonlarından olan kardiyovasküler hastalıklar ve kemik hastalıklarının tedavisinde yeni alternatiflerin oluşmasını sağlayabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda periton diyalizi hastalarında plazma apelin düzeyleri; ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olan LDL-kolesterol ile, vasküler kalsifikasyon gelişiminde rolü olan osteoblastik aktivitenin göstergesi olan ALP ile, kalp fonksiyonlarının ve volüm yükünün göstergesi olan EF ile, endotel fonksiyonlarını gösteren AAD ile ve arteriyel kan basıncı ile ilişkili saptanmıştır. Bu çok yönlü etkilerden dolayı apelin/APJ sistemini etkileyecek ilaçların geliştirilmesi ileride özellikle pozitif inotropik etkileri, tansiyon düşürücü etkileri, sıvı dengesi üzerine etkileri ve mineral metabolizma-kemik hastalıkları üzerine etkileri göz önüne alındığında bu popülasyonda hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve üremik kemik metabolizma bozukluklarının tedavisinde kullanılabilecek bir tedavi alternatifi olabilir.

ÖZET

Periton diyalizi de dahil olmak üzere kronik böbrek yetersizlikli hastalarda en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Apelin ise 77 aminoasitli endojen bir protein olup, kardiyak pozitif inotropik etkisi ve endotel üzerine olan etkileri kardiyovasküler hastalıklar için yeni bir tedavi alternatifi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda periton diyaliz hastalarında plazma apelin düzeyi ile ekokardiyografik kalp parametreleri arasındaki ilişkiyi ve üremik kardiyomiyopati gelişimindeki rolünü incelemeyi planladık.

Çalışmaya 53 periton diyaliz tedavisi gören hasta alındı. Hastalara ekokardiyografi, brakial akım aracılı dilatasyon (AAD) testi, rutin biyokimyasal ve hemogram analizleri ile diyaliz yeterliliğini saptamak için PET ve plazma apelin-36 düzeyi ölçümü yapıldı.

Plazma apelin düzeyi ile tek değişkenli analizlerde sol atriyum çapı, diyastolik kan basıncı düzeyi, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, AAD, ALP, PTH, yaş arasında anlamlı ilişki saptadık. Çok değişkenli analizlerde ise sadece ejeksiyon fraksiyonu, diyastolik kan basıncı, LDL kolesterol ve ALP düzeyleri ile anlamlı ilişki saptadık.

Sonuçta PD hastalarında apelin düzeyi ile ortalama kan basıncı, ejeksiyon fraksiyonu, LDL kolesterol ve ALP arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Apelin/APJ sistemi gelecekte üremik hasta popülasyonunda kardiyovasküler hastalıklar ve üremik kemik metabolizma bozuklukları açısından yeni bir tedavi hedefi olabilir.

KAYNAKLAR

- 1) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2002; 39: 1-266.
- 2) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. Ann Int Med, 2006; 145: 247-254
- 3) Levey AS, Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089-2100.
- 4) Ed:Kamil Serdengeçti, Gültekin Süleymanlar, Mehmet Rıza Altıparmak, Nurhan Seyahi. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009. Türk Nefroloji Derneği yayınları. İstanbul, Türkiye, 2010.
- 5) Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, Ates K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Camsarı T, Başçı A, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:1862-71.
- 6) US Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United states. Volume II. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease;2010. www.usrds.org
- 7) López-Novoa JM, Rodríguez-Peña AB, Ortiz A, Martínez-Salgado C, López Hernández FJ. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: clinical implications. J Transl Med. 2011; 20:9-13.
- 8) Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. Kidney Int. 2006;69:375-82.

- 9) Traver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, LaVeist TA, Kington RS, Coresh J, Brancati FL. Excess risk of chronic kidney disease among African-American versus white subjects in the United States: a population-based study of potential explanatory factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2363-70.
- 10) Zandi-Nejad K, Luycks VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: The role of fetal programming. *Hypertension* 2006;47:502-508.
- 11) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996; 334: 13-8.
- 12) Iseki K. Body mass index and the risk of chronic renal failure: the Asian experience. *Contrib Nephrol.* 2006;151:42-56.
- 13) Orth SR, Stockmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro M, Kreusser W, Piccoli G, Rambauser M, Roccatello D, Schäfer K, Sieberth HG, Wanner C, Watschinger B, Zucchelli P. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998;54:926-931.
- 14) Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:225-234.
- 15) Brown C, Nabil H, Hebert LA. Retarding Progression of Kidney Disease. Ed.Floege J, Johnson RJ, Feehally J, *Comprehensive Clinical Nephrology* 4th edition. pp.919-934. Elsevier saunders company. Missouri, USA 2010.
- 16) Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Rush D, Cole E; Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ.* 2005;173:1181-4.
- 17) Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.*2000; 58: 1311-1317
- 18) Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, Allon M, Jennings WC, Padberg FT Jr, Murad MH, Montori VM, O'Hare AM, Calligaro KD, Macsata RA, Lumsden AB,

- Ascher E; Society for Vascular Surgery. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis Access. *J Vasc Surg.* 2008;48:2-25.
- 19) K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy, Vascular Access. National Kidney Foundation. www.kidney.org
 - 20) Kadiroğlu AK, Şit D, Yılmaz ME. Kronik böbrek hastalığında tanı ve tedavi ile kardiyovasküler hastalık ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi.* 2008;17: 1-9.
 - 21) Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:489-95.
 - 22) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;23;351:1296-305.
 - 23) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001; 25;286:421-6.
 - 24) Miller LM, Sood MM, Sood AR, Reslerova M, Komenda P, Rigatto C, Bueti J. Cardiovascular disease in end-stage renal disease: the challenge of assessing and managing cardiac disease in dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2010;42:1007-14.
 - 25) Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
 - 26) Krediet RT, Balafa O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:451-60.
 - 27) Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, Panuccio V, Parlongo S, Cutrupi S, Giaccone G, Cottini E, Tripepi G, Malatino LS, Zoccali C. Long-term CAPD patients are

- volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16:1459–1464.
- 28) US Renal Data System. *USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Volume II.* Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; 2007. www.usrds.org
 - 29) Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 505-521.
 - 30) Tatematsu S, Wakino S, Kanda T, Homma K, Yoshioka K, Hasegawa K, Sugano N, Kimoto M, Saruta S, Hayashi K. Role of nitric oxide-producing and –degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 741-749.
 - 31) Suliman M, Qureshi AR, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: A predictor of outcome. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21: 1603-1610.
 - 32) Koc M, Richards HB, BiHORAC A, Ross EA, Schold JD, Segal MS. Circulating endothelial cells are associated with future vascular events in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1079-1083.
 - 33) Nanayakkara PW, van Guldener C, ter Wee PM, Scheffer PG, van Ittersum FJ, Twisk JW, Teerlink T, van Dorp W, Stehouwer CD. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocystein-lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal functions in patients with mild to moderate chronic renal disease: Results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1262-1270.
 - 34) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-5.

- 35) Boon D, Bos WJ, van Montrafians GA, Krediet RT. Acute effects of peritoneal dialysis on hemodynamics. *Perit. Dial.Int* 2001;21: 166-171.
- 36) Calzavara P et al. Intraperitoneal infusion of dialysate: a possible cause of increased plasma atrial natriuretic peptide levels. *Nephron* 1993; 63: 361-362.
- 37) Prinsen B. A broad-based metabolic approach to study VLDL apoB-100 metabolism in patients with ESRD and patients treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2004; 65:1064-1075.
- 38) Ateshkadi A, Johnson CA, Founds HW, Zimmerman SW. Serum advanced glycosylation end products in patients on hemodialysis and CAPD. *Perit. Dial.Int.* 1995; 15, 129-133.
- 39) Schalkwijk CG, ter Wee PM, Teerlink T. Reduced 1,2-dicarbonyl compounds in bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis (PD) fluids and PD fluids based on glucose polymers or amino acids. *Perit Dial Int.* 2000;20:796-8.
- 40) Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2004;66:408-18.
- 41) Han SH, Ahn SV, Yun JY, Tranaeus A, Han DS. Mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients using advanced peritoneal dialysis solutions. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:711-20.
- 42) Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *Am Soc Nephrol.* 2001;12:2158-62.
- 43) Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1307-20.
- 44) Wang AY, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:639-47.

- 45) Rutten JH, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT, Boomsma F, van den Meiracker AH. B-type natriuretic peptide and amino-terminal atrial natriuretic peptide predict survival in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2006;26:598-602.
- 46) Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten E, Krediet RT. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68:1199-205.
- 47) K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:1-153.
- 48) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998;339:799-805.
- 49) Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2007;25;116:1465-72.
- 50) Krane V, Heinrich F, Meesmann M, Olschewski M, Lilienthal J, Angermann C, Störk S, Bauersachs J, Wanner C, Frantz S. Electrocardiography and outcome in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:394-400.
- 51) Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial.* 2008; 21;300-7.
- 52) Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WTjr, et al. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;64:603-609.
- 53) Reddan DN, Marcus RJ, Owen WF Jr, Szczech LA, Landwehr DM. Long-term outcomes of revascularization for peripheral vascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:57-63.
- 54) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S,

- Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
- 55) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-2019.
 - 56) Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, Combe C, Laville M, Leverve XM. Intra-dialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: A 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2583-2591.
 - 57) Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, Gaziano JM. Effect of homocystein lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *JAMA* 2007; 10: 1163-1170.
 - 58) Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with erythropoietin alpha in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
 - 59) Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248.
 - 60) Zannad F, Kessler M, Leheret P, Grünfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, Lechat P. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: Results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006;70: 1318-1324.
 - 61) O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL, Shi X, Petronis A, George SR, Nguyen T. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*. 1993; 136: 355-60.

- 62) Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 251: 471-6.
- 63) Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(5):343-9.
- 64) Japp AG, Newby DE. The apelin-APJ system in heart failure pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol*. 2008;75:1882-92.
- 65) Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept*. 2005; 126: 233-40.
- 66) Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system: pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol*. 2005;24: 1263-76.
- 67) Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther*. 2005; 107: 198-211.
- 68) Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujiyama M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*. 2001;99: 87-92.
- 69) Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [(125)I]-(Pyr(1))Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol*. 2001;132: 1255-60.
- 70) Szakodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, Pikkarainen S, Piuhola J, Rysä J, Tóth M, Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002;91:434–40.
- 71) Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular fuction and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:725-32.

- 72) Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, Dakin C, Sajedi A, Ghatei M, Bloom S. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:1208–12.
- 73) Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol.* 2006; 41: 798-806.
- 74) Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:355–60.
- 75) Chen MM, Ashley EA, Deng DX, Tsalenko A, Deng A, Tabibiazar R, Ben-Dor A, Fenster B, Yang E, King JY, Fowler M, Robbins R, Johnson FL, Bruhn L, McDonagh T, Dargie H, Yakhini Z, Tsao PS, Quettermous T. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003;108:1432–9.
- 76) Ronkainen VP, Ronkainen JJ, Hanninen SL, Leskinen H, Ruas JL, Pereira T, Poellinger L, Vuolteenaho O, Tavi P. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin. *FASEB J* 2007;21:1821–30.
- 77) Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM, Lim SY, Wynne AM, Smith CC. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2007; 102:518-28
- 78) Malyszko J, Malyszko JS, Kozminski P, Mysliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations? *Am J Nephrol.* 2006; 26: 121-6.
- 79) El-Shehaby AM, El-Khatib MM, Battah AA, Roshdy AR. Apelin: a potential link between inflammation and cardiovascular disease in end stage renal disease patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:421-7.
- 80) Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure. *Adv Med Sci.* 2008;53(1):32-6.

- 81) Hus-Citharel A, Bouby N, Frugière A, Bodineau L, Gasc JM, Llorens-Cortes C. Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. *Kidney Int.* 2008;74:486-94.
- 82) Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Wolczynski S, Mysliwiec M. Apelin, a novel adipocytokine, in relation to endothelial function and inflammation in kidney allograft recipients. *Transplant Proc.* 2008;40:3466-9.
- 83) Zhang DL, Liao H, Wei YY, Zhang Y, Zhang QD, Wang ZG. Elevation of serum apelin-13 is positively correlated with ADMA in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009;71:405-12.
- 84) Malyszko J, Kozminski P, Malyszko J, Mysliwiec M. Type of arteriovenous fistula, NYHA class and apelin in hemodialyzed patients. *Int Urol Nephrol.* 2011;43:185-90
- 85) Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977; 55:613-8.
- 86) Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol.* 1987;59: 956-60.
- 87) Codognotto M, Piccoli A, Zaninotta M, Mion M, Vertolli U, Tona F, Boffa GM. Evidence for decreased circulating apelin beyond heart involvement in uremic cardiomyopathy. *Am J Nephrol* 2007;27:1–6.
- 88) Japp AG, Cruden NL, Barnes G, van Gemeren N, Mathews J, Adamson J, Johnston NR, Denvir MA, Megson IL, Flapan AD, Newby DE. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2010 Apr 27;121:1818-27.
- 89) Sönmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S, Genc H, Tasci I, Ercin CN, Dogru T, Kilic S, Uckaya G, Yılmaz MI, Erbil MK, Kutlu M. Plasma apelin and ADMA levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32:179-83.
- 90) Motoyama T, Kawano H, Hiral N, Tsunado R, Moriyama Y, Miyao Y, Sakamoto T, Yoshimura M, Kugiyama M, Yasue H, Ogawa H. The relationship of

ventricular mass to endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery in patients with hypertension. *Cardiology*.2001;96:7-15.

- 91) Aybal Kutlugün A, Erdem Y, Okutucu S, Yorgun H, Atalar E, Arıcı M. Effects of lowering dialysate sodium on flow-mediated dilatation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 (baskıda) [http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2011/03/18\(ndt.gfr092.abstract](http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2011/03/18(ndt.gfr092.abstract)
- 92) Tang W, Xue T, Lu XH, Luo YJ, Wang T. Factors contributing to formation of edem amin volüme overloaded continuous ambulatory peritoneal dilaysis patients. *Perit Dial Int*. 2011;31:160-7
- 93) Han SH, Lee SC, Kang EW, Park JK, Yoon HS, Yoo TH, Choi KH, Han DS, Kang SW. Reduced residual renal function is associated with endothelial dysfunction in patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2010 Sep 23. (baskıda) www.pdiconnect.com/cgi/content/abstract/pdi.2010.001111v1
- 94) Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Li VK, Goudie EB, Johnston NR, Sharma S, Neilson I, Webb DJ, Megson IL, Flapan AD, Newby DE. Vascular effects of apelin in vivo in man. *Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 9;52:908-13
- 95) Tasci I, Erdem G, Ozgur G, Tapan S, Dogru T, Genc H, Acikel C, Ozgurtas T, Sonmez A. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009;204:222-8
- 96) Tasci I, Dogru T, Naharci I, Erdem G, Yilmaz MI, Sonmez A, Bingol N, Kilic S, Bingol S, Erikci S. Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:428-32.
- 97) Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:41-8.
- 98) Zhang H, Xie H, Zhao Q, Xie GQ, Wu XP, Liao EY, Luo XH. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women. *Endocrinol Invest*. 2010;33:707-11.

- 99) Xie H, Tang SY, Cui RR, Huang J, Ren XH, Yuan LQ, Lu Y, Yang M, Zhou HD, Wu XP, Luo XH, Liao EY. Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts. *Regul Pept.* 2006;134:118-25
- 100) Xie H, Yuan LQ, Luo XH, Huang J, Cui RR, Guo LJ, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts. *Apoptosis.* 2007;12:247-54.
- 101) Shan PF, Lu Y, Cui RR, Jiang Y, Yuan LQ, Liao EY. Apelin attenuates the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One.* 2011;18;6:e17938.