



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA AORTİK
STİFNES İLE KARDİYOVASKÜLER OLAYLAR VE
MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hamit KÜÇÜK

KAYSERİ-2010



T.C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA AORTİK
STİFNES İLE KARDİYOVASKÜLER OLAYLAR VE
MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hamit KÜÇÜK

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Murat Hayri SİPAHİOĞLU

KAYSERİ-2010

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında değerli vaktini ve emeğini esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam Yrd. Doç.Dr Murat Sipahioğlu başta olmak üzere, ihtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm hocalarıma saygılarımı sunar teşekkür ederim.

Ayrıca tezin yazımında kardiyoloji konusunda yardımlarından dolayı Doç.Dr. M. Güngör Kaya'ya, hastaların takibi esnasında büyük yardımlarını gördüğüm periton diyalizi hemşirelerine, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum bütün arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı personeline, teşekkür ederim.

Bu günlere gelmeme büyük emeği olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, en zor anlarımda hep yanımda olan sevgili eşim Zahide Küçük'e ve hayatta bir tebessüm ihtiyacı hissettiğim anlarda en önemli moral kaynağım olan oğlum Mehmet Küçük'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI, SIKLIĞI, TEDAVİSİ	3
2.2. PERİTON DİYALİZİ	4
2.3. KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KARDİOVASKÜLER HASTALIK VE MORTALİTE	9
2.4.ARTERİEL STİFNES (SERTLİK).....	20
3.HASTALAR ve YÖNTEM.....	36
3.1.HASTALAR	36
3.2.ÇALIŞMA PLANI.....	37
3.3.LABORATUVAR	38
3.4.EKOKARDİYODRAFİ	38
3.5.AORTİK STİFNESİN HESAPLANMASI.....	40
3.6.REZİDÜEL RENAL FONKSİYONLARIN BELİRLENMESİ VE DİYALİZ İNDEKSLERİ	41
3.7. İSTATİKSEL ANALİZ	41

4. BULGULAR	42
5.TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	65
7. KAYNAKLAR	66
KABUL ONAY	81

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin converting enzim inhibitörü
ADDK	: Aort diastolik duvar kalınlığı
APD	: Aletli periton diyalizi
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
ASDK	: Aort sistolik duvar kalınlığı
BUN	: Kan üre azotu
BMI	: Beden kitle indeksi
Ca	: Serum kalsiyumu
CaXP	: Serum kalsiyum fosfor çarpımı
CANUSA	: The Canada-USA study of the adequacy of dialysis
DT	: Deserelasyon zamanı
DM	: Diyabetes mellitus
DKB	: Diyastolik kan basıncı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EPO	: Eritropoetin
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
İVSK	: İnterventriküler septum kalınlığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık

KVO	: Kardiyovasküler olay
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LV	: Sol ventrikül
Ln	:Doğal logaritma
Log	: logaritma
LV	: Sol ventrikül
LVPDK	: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
LVDÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVSC	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVK	: Sol ventrikül kitlesi
LVKİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
MV	: Mitral kapak
P	: Serum fosforu
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PD	: Periton diyalizi
PET	: Periton eşitlenme testi
PTH	: Parathormon
PWD	: Pulse dalga Doppler
PWV	: Nabız dalga hızı
RRF	: Rezidüel renal fonksiyon
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	: Sistolik kan basıncı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri	4
Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığında klasik ve böbrek hastalığına özgün kardiyovasküler hastalık risk faktörleri	14
Tablo 3. Kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyonun sonuçları	17
Tablo 4. Hastaların çalışma başlangıcındaki klinik ve demografik özellikleri	43
Tablo 5. Çalışmaya girişte hastalarda ve sağlıklı kontrollerde demografik ve biyokimyasal özellikler	44
Tablo 6. Kardiyovasküler olay geçiren ve geçirmeyen hastaların demografik bulguları	46
Tablo 7. Kardiyovasküler olay geçiren ve geçirmeyen hastaların biyokimyasal bulguları	47
Tablo 8. SAPD hastaları ve kontrol grubu ekokardiyografi ve ASI(β) bulguları	49
Tablo 9. . KVO olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi ve ASI (β) bulguları karşılaştırılması	51
Tablo 10. Arteriyel stifnes lineer regresyon analizi	52
Tablo 11. Tüm nedenlere bağlı ölümler için cox regresyon analizi sonuçları	53
Tablo 12. Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler: Multivariyete Cox regresyon analizi sonuçları	54
Tablo 13. Kardiyovasküler olaylar (ölümcül yada ölümcül olmayan) üzerine etkili faktörler: Cox regresyon analizi bulguları	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Periton diyalizi	5
Şekil 2. PWV'nin hesaplanması. Δt (sn), ΔL (m).....	24
Şekil 3. Üç farklı yaş grubunda basınç dalgalarının aort ve periferel damarlardaki Seyri	26
Şekil 4. SphygmoCor cihazı tarafından ölçülen nabız dalga analizi (pwa) ve diğer hemodinami parametreleri	27
Şekil 5. SphygmoCor cihazından elde edilen PWV ölçümü.	27
Şekil 6. Şekil 7. Geç sistolik dalga yansımalarına bağlı olarak oluşan farklı basınç traseleri... ..	28
Şekil 7. Augmentasyon Basıncı. P1: sistolik basınç; P2: geç sistolik çentik; P3, diyastolik basınç	29
Şekil 8. Aortun sistol ve diastol sırasında caplarının Ölçümü	40
Şekil 9. Kardiyovasküler olay geçiren hastaların Kaplan-Meier sağkalım eğrilerilerinin karşılaştırılması	56

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA AORTİK STİFNES İLE KARDİOVASKÜLER OLAY VE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda, arteriyel stifnes kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde bir risk faktörü olarak önem kazanmıştır. Aortik stifnes'in artmış kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkisi normal populasyon, hipertansiyon hastaları ve hemodiyaliz hastalarında gösterilmiştir. Bu çalışmada sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında aortik stifnes ile kardiyovasküler olaylar ve mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir.

Hasta ve yöntemler: Bu çalışma 2 yıl takip süreli, prospektif, gözlemsel bir çalışmadır. Yaş ortalaması 48 ± 13 olan, %51.8'i erkek, 156 SAPD hastası çalışmaya alındı. 31 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak incelendi. Çalışmaya girişte bütün hastalarda klinik değerlendirme, biyokimyasal analizler ve ekokardiografik inceleme yapıldı. Tüm hastalar ekokardiografi yapıldığı tarihten itibaren 24 ay takip edildi. Arteriel stifnesin değerlendirilmesinde Aortik stifnes β indeks: $\ln(\text{sistolik kan basıncı} / \text{diastolik kan basıncı}) / [(\text{sistolik aort çapı} - \text{diastolik aort çapı}) / \text{diastolik aort çapı}]$ formülüyle hesaplanan aortik stifnes β index (ASİ β) kullanıldı.

Bulgular: Çalışma süresi boyunca takip edilen 156 SAPD hastasının 25'i (%16) öldü. Ölümünün 10'u kardiyovasküler nedenlerle gerçekleşti. Hastaların 25'inde (%16) ölümcül veya ölümcül olmayan kardiyovasküler olay (KVO) gerçekleşti. ASİ β periton diyalizi hastalarında 4.2 (3.22-5.5) [ortanca (25-75 persentil)], kontrol grubunda ise 3.5 (2.5-4.6) bulundu ($p=0.01$). Lineer regresyon modelinde aortik stifnesi etkileyen parametreler yaş, Kt/V üre ve diyabet olarak bulundu (sırasıyla standardize β ve p değerleri: 0.376/ <0.001 , -0.215/0.005, 0.159/0.054). ASİ β KVO

geçirenlerde 6.82 (4.45-8.40), KVO geçirmeyenlerde 4.00 (3.20-4.90) olup, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = < 0.001$). Yaş, cinsiyet, kardiyovasküler hastalık hikayesi, hemoglobin, total Kt/V üre, rezidüel renal fonksiyon, periton diyaliz süresi, sigara, diyabet, EF, sol ventrikül kitlesi, albumin, LDL ve ASİ β parametrelerinin dahil edildiği multivariyete Cox regresyon analizinde ASİ β kardiyovasküler olayları (ölümcül yada ölümcül olmayan) [HR:1.239 (95 %CI 1.103-1.392)] ve kardiyovasküler mortaliteyi [HR. 1.248 (1.036-1.504)] bağımsız olarak tahmin edebildi, ancak toplam mortaliteyi tahmin edemedi.

Sonuç: Bu çalışma ile ilk kez arteriyel stifnesin periton diyalizi hastalarında kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortaliteyi tahmin edebilen bağımsız bir faktör olduğu ortaya konmuştur. Periton diyalizi hastalarında arteriel stifnes ölçümlerinin rutin kardiyovasküler değerlendirme içine alınması, kardiyovasküler olay ve mortaliteyi öngörme ve önlemlerin daha erken dönemde alınması açısından faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Periton diyalizi, arteriyel stifnes ,kardiyovasküler olay, mortalite

THE RELATION OF AORTIC STIFFNESS WITH CARDIOVASCULAR EVENTS AND MORTALITY IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

ABSTRACT

Objective: Cardiovascular diseases are most important causes of mortality and morbidity in patients with end stage renal failure diseases. In recent years, aortic stiffness has gained importance as a risk factor in pathogenesis of cardiovascular diseases. It has shown that aortic stiffness is associated with increased cardiovascular events and mortality in healthy population and in patients with hypertension and hemodialysis. We aimed to investigate the relation of aortic stiffness with cardiovascular events and mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients.

Material and Methods: This is a prospective and observational study with 2 years follow-up period. 156 CAPD patients (mean age: 48 ± 13 years, 51.8% male) were enrolled into the study. The control group consisted of 31 healthy subjects. At the beginning of the study clinical evaluation, laboratory tests, echocardiographic examination were done for all patients. All patients were followed up for 24 months after the echocardiographic examination. The aortic stiffness index (β) was used in the evaluation of aortic stiffness. Aortic stiffness index β (ASI β) (as surrogate marker of arterial stiffness) was calculated as follows: $\beta = \ln(\text{Systolic BP} / \text{Diastolic BP}) / [(\text{Systolic Diameter} - \text{Diastolic Diameter}) / \text{Diastolic Diameter}]$.

Data: 25 (16 %) of 156 patients died during the 24-month follow-up period. 10 of all deaths were occurred from cardiovascular diseases. Cardiovascular events occurred in 25 (16%) of all patients. It has found that ASI β was 4.2 (3.22-5.5) [median (interquartile range)] in peritoneal dialysis patients and 3.5 (2.5-4.6) in control group ($p = 0.01$). In linear regression model analysis, it has determined that age, Kt/V ürea and presence of diabetes mellitus were factors that affected aortic stiffness (standardize β and p values= 0.376/<0.001, -0.215/0.005, 0.159/0.054, respectively). The ASI β was significantly higher in patients who had cardiovascular events (mean:

6.82, range: 4.45- 8.40) when compared to patients who had no cardiovascular events (mean: 4.00, range: 3.20 - 4.90) ($p < 0.001$). In the fully adjusted multivariable Cox regression analysis (age, gender, albumin, hemoglobin, diabetes mellitus, EF, duration of peritoneal dialysis, total Kt/V urea, comorbid CV disease, left ventricular mass index, residual GFR, dialysate-to-plasma creatinine ratio, LDL cholesterol were covariates), ASI β independently predicted fatal and non-fatal CV event [HR:1.239 (95 %CI 1.103-1.392)] and CV mortality [HR:1.248 (1.036-1.504)], but not all-cause mortality.

Results: To our knowledge, this is the first study that has shown that increased aortic stiffness is an independent risk factor for prediction of cardiovascular events and mortality in peritoneal dialysis patients. Inclusion of aortic stiffness measurements to routine cardiovascular evaluation in peritoneal dialysis patients can be useful for prediction of cardiovascular events and mortality and taking precaution in early stage of diseases.

Key words: Peritoneal dialysis, aortic stiffness, cardiovascular events, mortality

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH); çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (National kidney foundation-2002). Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir. Bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme yöntemlerinden ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür. Son dönem kronik böbrek yetmezliğinin tedavisinde renal tranplantasyon veya diyaliz yöntemleri olan periton diyalizi yada hemodiyalizden birisi uygulanır.

Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalık oluşma riski genel popülasyondan çok daha fazladır. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) yapan hastalar için de en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. KBH etyolojisinde rol alan en önemli hastalık gurubu diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyondur. KBH hastaları çoğu zaman altta yatan hastalıklarına bağlı (DM ve hipertansiyon gibi) kardiyovasküler olaylar için risk grubu içinde yer alırlar. Ayrıca bu hastalar kardiyovasküler hastalık gelişimi için klasik risk faktörlerine ilave olarak renin anjiotensin sistem aktivitesinde artış, extrasellüler sıvı hacminde artış, anormal kalsiyum fosfor metobolizması, dislipidemi, anemi, malnütrisyon, proteinüri,

inflamasyon, trombojenik faktörler, oksidatif stres, yüksek homosistein düzeyi, üremik toksinler, vasküler kalsifikasyon ve aortik stifnes artışı gibi kronik böbrek hastalığına özgü ilave risk faktörlerini bulundurlar.

Son dönem böbrek yetmezliğinde yıllık ölüm oranı % 20 civarındadır. Ölümünün %40-50 sine kardiyovasküler olaylar neden olmaktadır (1). Hemodiyaliz veya periton diyalizi ile tedavi edilen hastalar arasında koroner arter hastalık prevalansı yaklaşık %40 ve sol ventrikül hipertrofi prevalansı yaklaşık %75'tir. Böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski yaş ve cinsiyeti aynı olan sağlıklı bireylere göre 10-20 kat daha fazladır ki, bu hastalık grubu kardiyovasküler hastalıklar için en riskli grup olarak kabul edilmektedir. Bu hastalardaki kardiyovasküler hastalıklar klasik risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamaktadır. Bu nedenle yeni kardiyovasküler risk faktörleri ve üremi ile ilişkili faktörlerin bu hastalarda ki artmış kardiyovasküler hastalık riskinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir.

Son zamanlarda arterial stifnes ile kardiyovasküler hastalık arasında önemli bir ilişki olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Arterial stifnes (arterial sertlik) büyük damarların elastik özelliklerini kaybetmeleri sonucunda genişleyebilme özelliklerinin bozulmasıdır. Arterlerde histopatolojik olarak kollajen miktarı artmakta ve elastin miktarı ise azalmaktadır. Bunun sonucunda arterler elastik özelliğini kaybetmektedir (2).

Artmış arteriel stifnes özellikle büyük arterlerin genişleyebilme yeteneğini bozarak kardiyak performans ve organ perfüzyonunu olumsuz etkilemektedir. Artmış arterial stifnesin bir sonucu olarak sistolik basınç artarken diastolik basınç azalmakta ve nabız basıncı artmaktadır. Artmış sistolik basınç sol ventrikül hipertirofisine neden olmakta bunun sonucunda kalbin oksijen ihtiyacı artmaktadır. Diastolik basıncın azalması sonucu olarak kalbe gelen kan miktarı azalmaktadır. Oksijen ihtiyacın artmasına rağmen kalbe gelen kan miktarında azalma olması iskemik kalp hastalıklarına neden olmaktadır.

Arterial stifnes'in artmış kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkisi normal populasyon, hipertansiyon hastaları ve hemodiyaliz hastalarında gösterilmiştir. Bu çalışmada SAPD hastalarında aortik stifnes ile mortalite ve kardiyovasküler olaylar (ölümcül yada ölümcül olmayan) arasındaki ilişki incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı (KBH); çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (National kidney foundation-2002). Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir. Bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme yöntemlerinden ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinüridir.

GFH'nın %15'in altına inmesi de son dönem böbrek yetmezliği olarak adlandırılır. 2008 yılı verilerine göre Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 756, insidansı ise milyon nüfus başına 188 olarak saptanmıştır (2008) (8). Kronik böbrek yetmezliği, GFH'a göre beş evreye ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri

1. GFH 90 ml/dakika/1,73m ² ve üzerindedir. Ancak beraberinde renal hasar bulguları vardır.
2. GFH 60–89 ml/dakika/1,73m ² arasındadır. Persistan albüminüri mevcuttur.
3. GFH 30–59 ml/dakika/1,73m ²
4. GFH 15–29 ml/dakika/1,73m ²
5. GFH 15 ml/dakika/1,73m ² 'nin altındadır (Son dönem böbrek yetmezliği)

KBH'ya yol açan nedenlerin dağılımı ülkeden ülkeye, cinsiyet ve ırka göre farklılıklar göstermesine rağmen hastalığın etiolojisinde en sık neden diyabetes mellitustur (DM). Ülkemizde de DM etiolojide en sık görülen nedendir. İkinci ve üçüncü en sık nedenler sırasıyla hipertansiyon ve kronik glomerülonefritlerdir. Diğer nedenler daha az sıklıkta görülmekte olup böbreğin kistik, herediter ve konjenital hastalıkları, üriner obstruksiyon (taş, malignite) dur.

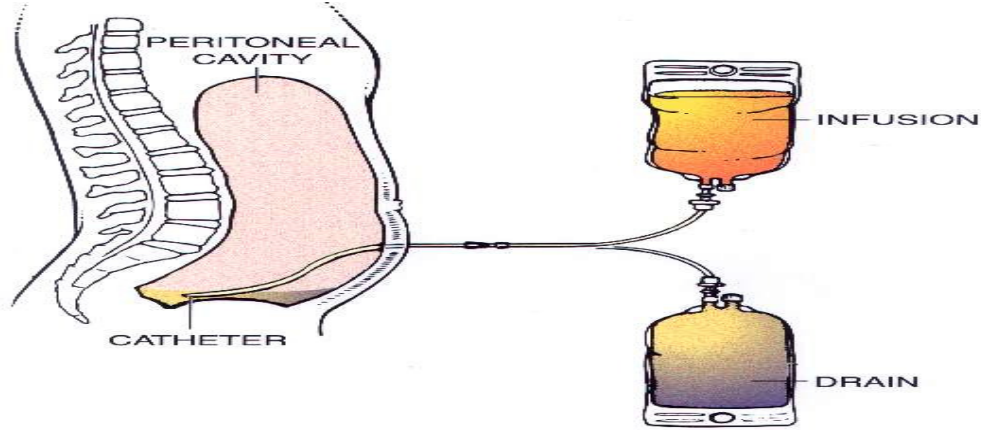
Kronik böbrek hastalığı tedavisinde temel basamaklar böbreklerin rezervlerini saptamak, geri döndürülebilir faktörleri düzeltmek, hastalığın ilerlemesini durdurmak ya da yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek ve yaşam kalitesini artırmak sayılabilir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) evresinde ise temel tedavi yöntemleri diyaliz veya organ nakli gibi renal replasman yöntemleridir. Organ nakli günümüzde SDBY tedavisinde seçilecek altın standart yöntemdir. Diyalize göre daha efektif ve göreceli olarak maliyeti daha düşüktür (9). Ancak tüm dünyada temel sorun organ nakli yapılması için yeterince böbrek bulamamaktır. Bu nedenle diyaliz tedavileri renal replasman amacıyla en sık başvuru yöntemleridir. Günümüzde hemodiyaliz ve periton diyalizi olmak üzere iki tip renal replasman yöntemi uygulanmaktadır.

2.2. PERİTON DİYALİZİ

Periton diyalizi (PD), son dönem böbrek yetmezliğinde kullanılan alternatif bir renal replasman tedavi yöntemidir. İlk kez 1923 yılında, Ganter tarafından böbrek

yetmezlikli bir kadına uygulanmıştır (10). 1959 yılında Maxwell, peritoneal kaviteye yerleştirdiği basit bir kateter aracılığı ile uygun şekilde hazırlanmış diyaliz sıvısı kullanarak aralıklı periton diyalizini gerçekleştirmiştir (11).

Periton diyalizi (Şekil 2)



2.2.1.Periton anatomisi

Periton mezenkimal kökenli seröz bir zardır. Yüzey alanı erişkin bir insanda 1.7-2.08m² arasındadır. Karın duvarına komşu olan pariyetal ve iç organlara komşuluk yapan visseral periton olmak üzere iki kısımdan oluşur. İki periton arasındaki kısım peritoneal kavite olarak adlandırılır. Normalde bu alan, 100 ml'den az sıvı içermektedir. Peritoneal kavitenin lümene bakan yüzü mezotelyal hücre tabakasıyla kaplanmıştır. Bu bölge kan ve lenf damarları ile ilişki içindedir. Bazı insanlarda periton omentum ve mezenter bölge şeklinde farklılaşmış olabileceğinden efektif periton alanı 1 m²'nin altında bile olabilir. Daha önce geçirilmiş enfeksiyonlar ve cerrahi girişimler de efektif alanın azalmasına yol açabilir. Visseral peritonun arteriyel beslenmesi; çölyak arter, süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arterden sağlanırken, parietal periton; circumflex, iliak, lomber, interkostal ve epigastrik arterlerden beslenmektedir. Visseral peritoneal venler portal vene, pariyetal peritoneal venler ise sistemik venlere dökülürler. Periton membranı boyunca solüt transferi iki temel mekanizma ile gerçekleşir. Bunlar difüzyon ve konveksiyondur. Difüzyonla gerçekleşen solüt transport hızı, peritoneal kapillerler ile diyaliz sıvısındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak gerçekleşir. Periton membran permeabilitesi de solüt transportunu etkilemektedir. Konveksiyon ise; 50-

500 Da ağırlıklı moleküllerin transportunda daha önemlidir. Solütler, peritoneal kapillerlerden diyalizatla dolu periton boşluğuna en azından üç bariyeri geçerek ulaşabilirler. Bunlar kapiller duvar, intersisiyel doku ve mezotelyal hücre tabakasıdır (12). Difüzyon ve transkapiller ultrafiltrasyon ancak bu engelleri aşarak gerçekleşebilir.

2.2.2.Ultrafiltrasyon

Periton diyalizinde ultrafiltrasyon, diyaliz sıvısına doğru kapillerlerden sıvı geçişi ile gerçekleşir. Hipertonik maddeler içeren periton diyaliz solüsyonları, osmotik bir gradient oluşturur ve bu sayede vasküler kompartmandan peritoneal kaviteye sıvı hareketi olur. Periton membranı yarı geçirgen bir membranın fizyolojik karakterlerini taşır. Peritoneal yüzeydeki mikrosirkülasyon, periton diyaliz solüsyonlarının hiperozmotik etkilerine doğrudan maruz kalır. Diyaliz solüsyonu içerisindeki glikoz, periton boşluğuna verildikten sonra emilmeye başlar ve konsantrasyonu gittikçe azalır. Sonuçta osmolarite ve ultrafiltrasyon azalır. Osmotik eşitleme sağlanınca ultrafiltrasyon durur. Tüm bu seyir sırasında temel rolü oynayan mikrosirkülasyondur. Yüksek geçirgen periton zarı özelliğine sahip hastalarda osmotik eşitleme erken olduğu için ultrafiltrasyon yersizliği sık görülür.

2.2.3. Periton diyalizi yöntemleri

Periton diyalizi temel olarak iki farklı yöntemle uygulanabilir:

1. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD)

2. Aletli periton diyalizi (APD)

1. Sürekli ayaktan periton diyalizi: Bu periton diyalizi yönteminde hastalar, karınlarına yerleştirilen kateter vasıtasıyla diyaliz solüsyonlarını belli zaman aralıklarıyla karın boşluğuna verirler. Bu yöntem, hastaların hastaneye bağımlılığını ortadan kaldırmaktadır. Hastalar her gün ortalama altı saatte bir, periton diyaliz solüsyonunu steril bir şekilde karın boşluğuna doldurur. Belirlenen bekleme süresi sonunda karındaki sıvıyı boşalttıktan sonra yeni solüsyonu tekrar karın boşluğuna verir. Bu yöntemde karın hiç boş kalmaz ve döngüler her gün hasta tarafından evinde uygulanır.

2. Aletli periton diyalizi: Diyaliz solüsyonunun hastanın periton boşluğuna verilmesi ve periton boşluğundan alınması için mekanik bir cihazın kullanıldığı periton diyalizi yöntemidir. Bu yöntemin farklı tipleri vardır:

- Sürekli siklik periton diyalizi (SSPD): Bu yöntemde; hasta, gece uyurken 8-10 saat boyunca periton diyalizi makinesi yardımıyla 3-5 döngü diyalizat değişimi yapar. Son döngüde verilen solüsyon gece tekrar makineye bağlanıncaya kadar tüm gün boyunca karında kalır.
- Gece aralıklı periton diyalizi (NIPD): Değişimler sadece gece hasta uyurken yapılır. Gündüz karın boş kalır. Bu yöntemde gece boyunca 5-8 döngü yapılır.
- Tidal periton diyalizi (TPD): Değişimler sadece gece yapılır. Gündüz karın boştur. NIPD'nden farkı, diyalizin etkinliğini arttırmak amacıyla genellikle iki ya da üç litrelik toplam değişim volümünün yarısı karında kalır, diğer yarısı ise makine yardımı ile 20-60 dakikada bir değiştirilir. Gece boyunca 5-8 döngü yapılır.
- Aralıklı periton diyalizi (IPD): NIPD gibi, ancak her gün uygulanmayan bir yöntemdir. Gün aşırı veya haftada üç gün 8-48 saat boyunca uygulanır.
- Kronik periton diyalizinin hibrid tipleri: Bunlar SAPD ve SSPD'nin kombine edildiği yöntemlerdir. PD plus therapy yönteminde, SSPD'ndeki uzun bekleme süreli gündüz değişimi, bir veya daha çok elle değişimle iki veya daha çok parçaya bölünür. Böylece hem değişim sayısı hem de ultrafiltrasyon volümleri artırılmış olur. Quantum PD'nde ise uzun bekleme süreli gece değişimi, makine yardımıyla ikiye bölünür. Temelde bir SAPD yöntemidir.

2.2.4.Peritoneal eşitleme testi (PET)

Periton diyalizi hastalarında, periton membran transport fonksiyonlarının semikantitatif ölçüm yöntemidir. İlk defa 1980'lerin ortalarında Twardowski ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (13). Hastaların membran geçirgenlik özellikleri, sıvı ve solüt yükünün uzaklaştırılmasını etkiler. Periton eşitleme testi; tedavi protokollerini belirlemek amacıyla, diyaliz kateteri takıldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede yapılmalı ve ihtiyaç olduğunda tekrarlanmalıdır. Testte %2,27-2,5'lik dekstroze solüsyonu ile gece diyaliz yapıldıktan sonra karındaki diyalizat sabah oturur pozisyonda 20 dakikada boşaltılır. Boşaltım işleminden sonra, 2 litre %2,27'lik ılık dekstroze solüsyonu hasta yatarken 10 dakikada kateter yoluyla karna verilir. On dakika sonra on mililitre sıvı boşaltılarak glikoz ve kreatinin örnekleri alınır. Aynı

işlem iki saat sonra tekrarlanır. Dört saat sonra karın tamamıyla boşaltılır ve boşaltılan sıvının iyice karışması sağlanarak örnek alınır. Boşaltılan sıvı miktarı kaydedilir. Diyalizat ile aynı zamanda alınan kan örneklerindeki kreatinin ve glukoz oranlanarak membran özellikleri tespit edilir.

Periton diyalizi yeterliliği

Üre ve kreatinin kinetiklerini kullanarak diyaliz yeterliliğini belirlemek mümkündür. Bu amaçla hesaplanan ürenin haftalık Kt/V değeri (Kt/V_{üre}) ve haftalık kreatinin klirensi (KKI) en çok kabul görmüş yöntemlerdir. Günlük peritoneal üre klirensi (Kt), tüm gün boyunca direne edilen (peritoneal ve renal) sıvılardaki üre değeridir ve diyalizattaki total üre konsantrasyonunun plazma üresine oranıdır (D/P_{üre}). Formüldeki V ise bayanlar için 0.55, erkekler için 0.60 sabitleriyle ideal vücut ağırlığının çarpımı sonucunda bulunan ürenin hacimsel dağılımıdır (14). SAPD için haftalık ideal Kt/V değeri 2.1 olarak kabul edilmektedir.

Kt/V üre hesaplanması

Hastalar testin yapılacağı günden bir gün önce 24 saatlik idrarlarını biriktirirler. Hastaların bir gün önceki öğlen ve akşam çıkan sıvıları da biriktirilir. Gece taktığı solüsyon sabah hastanede direne edilir. Tüm bu sıvılar (24 saatlik direnaj) karıştırılarak içinden 10 ml örnek alınır. 24 saatlik idrar miktarı da ölçülerek içinden 10 ml örnek alınır. Hastadan 10 ml kan alınıp ve kilosu ölçülür. Haftalık Kt/V üre = $7 \times [\text{İdrar volümü (L/24 saat)} \times \text{İdrarda üre (mg/dL)} + \text{Diyalizat volümü (L/24 saat)} \times \text{Diyalizatta üre (mg/dL)}] / \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times 600$ (kadınlarda 550) x Kanda üre (mg/dl) formülü kullanılarak hesaplanabilir

2.2.5.Periton geçirgenlik özellikleri ve mortalite

Yapılan çalışmalarda; periton diyalizine başlayan hastaların %15 kadarı yüksek geçirgen özellikte olmaktadır. Bununla birlikte ilk defa 1990 yılında olmak üzere çalışmalarda, rutin PET yapılan yüksek geçirgen özelliğe sahip hastalarda ölüm dahil, istenmeyen klinik olaylar ve hipoalbüminemi gelişme riskinin arttığı gözlemlenmiştir (15). Çok merkezli geniş bir çalışma olan CANUSA (The Canada-USA study of the adequacy of dialysis) ile bu bulgular doğrulandı. Bu çalışmada yüksek geçirgen hastaların düşük geçirgen hastalara göre 2 yıllık ölüm riski % 20 artmış olarak bulundu (16). Periton diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda, yüksek geçirgen özelliğe sahip hastalarda mortalite artışının hipoalbüminemi ile birlikteliği

saptanmıştır (17). Yüksek geçirgen hastalarda diyalizatla protein kaybı olmakta ve buna bağlı olarak hipoalbuminemi gelişmektedir.

2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR VE MORTALİTE

2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığı İle Kardiyovasküler Ölüm İlişkisi

Kardiyovasküler mortalite diyaliz hastalarında toplumun geneline göre 10-20 kat artmıştır. Diyalize bağımlı son dönem böbrek yetmezliğinde yıllık ölüm oranı %20 civarındadır ve kardiyovasküler olaylar ölüm nedenlerinin %40-50'sini oluşturur (18). Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık oranının yüksekliği, KBY'nde aterosklerozun hastalığın erken dönemlerinden itibaren hızlandığını düşündürmektedir. KBY'nde kardiyovasküler ölüm riskinin yüksek olması çeşitli nedenlere bağlanabilir. Öncelikle kronik böbrek yetersizliği dislipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabetes mellitus ve sol ventrikül işlevlerinde bozulma gibi diğer majör kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte bulunur. Ayrıca böbrek işlevlerinde azalma ilerlemiş vasküler hasarın bir göstergesi olabilir. Böbrek yetersizliği inflamasyon, oksidatif stres, aortik stifnes artışı gibi geleneksel olmayan risk faktörleri ile ilişkilidir ve bu risk faktörleri doğrudan kardiyovasküler mortalite artışının nedenlerinden olabilir (19). İskemik kalp hastalıkları ve aşırı yüklenmeye bağlı gelişen kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği (KY) kardiyak mortalitenin en sık iki nedenidir.

2.3.2. Kalp yetmezliği ve Kronik Böbrek Hastalığı

Son dönem böbrek hastalarında kalp yetmezliği oldukça sık görülür ve en önemli ölüm nedenidir. Hipertansiyon, anemi ve koroner arter hastalığı gibi komorbid durumlar bu grup olgularda kalp yetmezliği için en önemli risk faktörleridir. Bütün renal replasman tedavileri kalp yetmezliği semptomlarını düzelttiği halde kardiyovasküler mortalite üzerine olan etkileri tam olarak değerlendirilmemiştir. KY son dönem böbrek hastalarında sık görülür ve kötü prognoz göstergesidir. Diyaliz tedavisi uygulanan olguların %38'inde kalp yetersizliği vardır ve her yıl %7 oranında artış gösterir. Bu tanının ne kadarının böbrek yetmezliğine bağlı volüm yüklenmesinden olduğu ne kadarının sistolik yada diyastolik kalp yetmezliğinden ait olduğu bilinmemektedir. Diyaliz olgularında iskemik kalp hastalıklarına bağlı sağ

kalımdaki azalma eşlik eden KY ile ilişkilidir. Diyaliz başlangıcında KY ile ilişkili bulunan faktörler genel popülasyona benzerdir, bunlar; ileri yaş, kadın cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve yapısal kardiyak anomalilerdir. Geniş prospektif bir çalışmada diyalize giren KY olan olgularda ortalama sağ kalım süresi 36 ay iken KY olmayan olgularda 62 ay olarak bulunmuştur (20).

2.3.3.Kronik Böbrek Hastalığında Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi, volüm yada basınç yüklenmesine bağlı kardiyak işi artıran adaptif bir yanıttır. Kalbin her ventriküler atımındaki iş yükü, sol ventrikül basınç ve atım volümünün bir sonucudur. Atım işlevi, atım volümünde ve/veya basıncındaki artışla artırılabilir. Sol ventrikülün basınç ve volümündeki artışlar; kardiyomiyositlerde artışa ve kardiyak intersisyumda genişlemeye neden olan nörotransmitter, hormon ve vazoaaktif maddelerin salınmasına neden olur (21). Sol ventrikül hipertrofisinin yararlı ve zararlı etkileri vardır. Sol ventrikül hipertrofisi, gerilimin daha fazla sarkomere dağılması ile her kas lifinin yükünü azaltır ve kardiyak etkinlik ile oksijen tüketimini düzenler. Bütün bu patofizyolojik süreç, sol ventrikül çalışma kapasitesini artırır. Yararlı etki, kompanse adaptif hipertrofi fazında, normal sistolik fonksiyonların devam etmesine olanak tanır. Aşırı yüklenmenin ilk aşamalarında; sol ventrikül hipertrofisinin yararlı etkileri belirgin iken, uzamış yüklenme progresif olarak kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği gelişimine neden olan zararlı, kötü adaptif hipertrofik bir yanıtla dönüşür. Hipertrofinin kötü adaptif fazında, aktif miyokard hücrelerinin enerji tüketimi artmış olduğundan kronik olarak enerji eksikliği meydana çıkar ve miyosit ölümü ile sonuçlanır. Aşırı yüklenmiş ventriküldeki hücre ölümü, canlı kalan miyositler üzerinde de aşırı yük oluşturarak progresif kardiyoskleroz ve kalp yetersizliğinden oluşan kısır bir döngü yaratır.

2.3.4.Kronik Böbrek Hastalığında Aterosklerotik Kalp Hastalığı

SDBY hastalar nda aterosklerotik risk oluşturan faktörlerin başında yaş, sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri gelmektedir. Ancak günümüzde geleneksel olmayan risk faktörlerinin de kardiyovasküler sistem üzerinde yadsınamaz etkileri saptanmıştır.(Tablo 2.) Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık

ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir (22). Multifaktöryel bir hastalık olan ateroskleroz, çeşitli organlarda kan akımının bozulmasına yol açan, fetal yaşamda başlayan kompleks bir hastalıktır. O halde ateroskleroz, nedenleri tesbit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilir veya geriletilebilir. Çocukluk ve ergenlik döneminde yavaş bir ilerleme gösterir. Erişkin yaşamda ise, daha hızlı bir progresyona ulaşarak yüksek morbiditeye ve ölümcül olabilen klinik durumlara yol açar (23). Dislipidemi, ateroskleroz gelişiminde primer bir risk faktörüdür. Ancak aterosklerotik süreçte arter duvarında lipid birikimi ile beraber enflamatuvar bir yanıtın varlığı da söz konusudur. Kronik böbrek hastalığında ateroskleroz ciddi oranda artmaktadır. Bu klasik risk faktörlerinin yanında KBH'a özgü olan yada KBH'ın bilinen risk faktörlerini dahada potansiyelize etmesi ile meydana gelmektedir. KBH'da ölümlerin en önemli nedenlerinden birinin aterosklerotik kalp hastalıkları olması nedeniyle bu konuda birçok çalışma yapılmakta ve yeni risk faktörleri tesbit edilmektedir. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık oranının yüksekliği, kronik böbrek hastalığında aterosklerozun hastalığın erken dönemlerinden itibaren hızlandığını düşündürmektedir. Ciddi böbrek yetersizliği olan (serum kreatinini 3.0 mg/dL veya üzerinde) ancak diyaliz gerektirmeyen hastalarda sağ kalım oranı diyaliz hastalarına benzerdir (24). Ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan gözlemsel bir araştırmada koroner arter hastalığı prevalansı %46 olarak saptanmış, bir başka çalışmada ise bu olgularda miyokard infarktüsü insidansının genel topluma göre 1.5-4.0 kat arttığı gösterilmiştir (25). Ancak toplumda ciddi böbrek yetersizliğinden çok hafif-orta dereceli böbrek yetersizliği daha sık karşılaşılan bir durumdur. Birçok epidemiyolojik çalışmada, hafif orta derecede azalmış böbrek işlevleri ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm riskinde artış arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur (26). Ancak böbrek yetersizliği ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olmadığını öne süren çalışmalar da vardır. Örneğin, Framingham Kalp Çalışmasında hafif böbrek yetersizliği (serum kreatinini erkeklerde 1.4-3.0 mg/dL, kadınlarda 1.5-3.0 mg/dL) erkeklerde tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamlı olarak artırmış, ancak kadınlarda ölüm ile böbrek yetersizliği arasında diğer risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki saptanamamıştır (27). Her iki cinsiyette kardiyovasküler olaylar ile böbrek yetersizliği ilişkisi diğer risk faktörlerinden bağımsız bulunmamıştır. NHANES-1 epidemiyolojik izlem çalışmasında da genel popülasyonda orta dereceli böbrek

yetersizliği ile kardiyovasküler olaylar arasında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki gözlenmemiştir (28). Diyaliz gerektirmeyen kronik böbrek yetersizliği ile tüm nedenlere bağılı ölüm ve kardiyovasküler ölüm arasındaki ilişkiyi ele alan sistematik bir derlemde 39 araştırma incelenmiş ve böbrek yetersizliğinin derecesi ile mortalite arasında katlanarak artan bir ilişki izlenmiştir (29). Araştırmaların 14'ünde kronik böbrek yetersizliği ile mortalite arasındaki ilişki yaş cinsiyet, kan basıncı ve diyabet gibi eşlik eden risk faktörlerinin varlığına göre ayarlanarak değerlendirilmiş ve tümünde ayarlanmış risk oranı ayarlanmamış risk oranından düşük bulunmuştur. Bu durum kronik böbrek yetersizliğinin sıklıkla diyabet ve hipertansiyon gibi sağ kalımı olumsuz etkileyen hastalıklarla birlikte seyretmesine bağlanmıştır.). Diyaliz hastalarının ardışık olarak kalp kateterizasyonu ile incelendiği bir çalışmada olguların %60'tan fazlasında en az bir major koroner arterde %75'ten fazla daralmaya yol açan anlamlı koroner arter hastalığı bulunmuş ve ortalama lezyon sayısının hasta başına 3.3 olduğu görülmüştür (30). Son olarak böbrek yetersizlikli hastalarda klinik kardiyovasküler olay gelişmesi durumunda olumlu etkisi kanıtlanmış tedavi yöntemleri böbrek işlevleri normal olgulara göre daha az uygulanmaktadır (31). Bu teoriyi destekleyen bir çalışmada, diyaliz hastalarında akut miyokard infarktüsü sırasında reperfüzyon tedavisi uygulanma oranının %1'den az olduğu görülmüştür (32). Kalp hastalarında böbrek yetersizliği ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki daha kesindir. Böbrek işlevlerinde hafif orta derecede bozulma sol ventrikül disfonksiyonu olan (33), akut miyokard infarktüsü geçiren (34).ve koroner anjiyografi yapılan hastalarda (35) kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde yapılan bir çalışmada azalmış kreatinin klirensinin uzun süreli mortalite ve yeni kardiyovasküler morbidite ile anlamlı derecede ilişkili olduğu ve bu ilişkinin yaş, cins, sigara, kan basıncı, lipidler gibi diğer etkenlerden bağımsız olduğu belirlenmiştir (36). Anılan çalışmada hesaplanmış kreatinin klirensi 45—59 ml/dak/1.73 m² olan olgularda tüm nedenlere bağılı ölüm için tehlike oranı 1.63 (%95 CI 1.01-2.63) iken, kreatinin klirensinin 30 ml/ dak/1.73 m²'nin altına düşmesi ile birlikte hazard oranının 5.74'e (%95 CI 2.40—13.77) yükseldiği görülmüştür. Kreatinin klerinsinde her 10 ml/dak azalma göreceli ölüm oranını %33 arttırmaktadır. Kalp hastalarında azalmış böbrek işlevleri ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki kısmen geleneksel risk faktörlerinin her iki hastalıkta da sık olması ile açıklanabilir. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon ve sol

ventrikül hipertrofisi hem kalp hem de böbrek hastalıkları için risk oluşturur (37). Ek olarak daha yakın zamanda tanımlanan lipoprotein (a), hiperhomosisteinemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, oksidatif stres, inflamasyon ve yüksek trombojenik faktörler düzeyi gibi risk faktörleri de kalp hastalığı için olduğu kadar kronik böbrek hastalığı için de önemlidir (38). Kronik böbrek hastalığı ilerledikten ve kreatinin klirensi 60 mL/dk/m²'nin altına düştükten sonra böbrek yetersizliğine has, kalsiyum/fosfat homeostazisi, sekonder hiperparatiroidi (39) ve anemi (40) gibi ek risk faktörleri kardiyovasküler riski daha da artırır.

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığında klasik ve böbrek hastalığına özgün kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

Klasik Risk Faktörleri	KBH'ya Özgü Risk Faktörleri
İleri yaş	KBH'nın nedeni ve kendisi
Erkek cinsiyet	Üremik toksinler
Hipertansiyon	Proteinuri
LDL yüksekliği	Renin-anjiyotensin sistem aktivitesi
HDL düşüklüğü	Ekstraselüler sıvı hacminde artış
Diyabet	Anormal kalsiyum-fosfor metabolizması
Sigara	Arteryovenöz fistül
Fizik aktivite azlığı	Anemi
Menopoz	Malnutrisyon
Psikososyal stres	İnflamasyon
Aile öyküsü	İnfeksiyon
Obezite	Trombojenik faktörler
Yüksek homosistein	Oksidatif stres
Sol ventrikül hipertrofisi	Elektrolit bozuklukları
	Asimetrik dimetil arjinin düzeyinin artması
	Demir yüklenmesi
	Metabolik asidoz
	Elektrolit bozuklukları
	Tiamin-karnitin eksikliği
	Arterial stifnes' in artması

Klasik Risk Faktörleri

a.Yaş ve Cinsiyet

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak, koroner arter hastalığı (KAH) bakımından risk teşkil eder. Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda risk artar. Premenopozal dönemde kadında KAH riski erkeğe göre 1/7 iken, oran gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibariyle eşit hale gelir.

b.Sigara içme

KAH riski, günde 20 adetten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 4 kat daha fazladır. Öte yandan akut miyokard enfarktüs riskinin, 3-6 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (41). Hafif içicilerde (günde <5 adet) bu risk, içmeyenlere oranla 2 kat artmaktadır. Nikotin, katran, karbonmonoksit miktarı azaltılmış hafif sigaraların daha az zararlı olduğuna dair kanıt yoktur. Sigaranın bırakılması, sağlıklı veya miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda, yaşam süresini uzatmakta ve beş yıl içinde KAH riskini %50-80 azaltmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, sigara içmenin plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu ve kan viskozitesini artırdığı, NO düzeyini azaltması nedeniyle aterosklerotik riski yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca, tütünde bulunan kimyasal tahriş ediciler, endotel hasarı meydana getirirler. Sigara içme, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini azaltır ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna ortam hazırlar. Sigara tiryakisinde lipid profilinde değişikliklerin olması lipoproteinlerin serbest radikallere maruz kalmasıyla açıklanabilir .(42)

c. Aile Hikayesi

Ailede birinci derece erkek akrabasının 55, kadın akrabasının 65 yaşından önce myokard enfarktüsü veya ani ölümle kaybedilmesi, bireyde KAH için bağımsız risk meydana getirir (43). Lipid metabolizmasının tek gen mutasyonlarından etkilendiği bilinmektedir. Kompleks çoklu gen hastalıkları (hipertansiyon, DM, homosisteinemi gibi) KVH lar için habercidir. Premature KVH için, pozitif aile hikayesi risk potansiyeli meydana getirmektedir.

d. Obezite ve Fiziksel İnaktivite

Obezite, özellikle gençlerde KVH için önemli bir primer risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ), 18,5-24,9 Kg/m² üzerine çıktıkça, KAH riski artar(44). Obezite

nedeniyle, DM, hipertansiyon da ortaya çıkabilir. Ayrıca insulin direnci, dislipidemi ve abdominal obeziteyle karakterize metabolik sendrom tablosu da, KAH için belirgin risk oluşturur. Abdominal obezite, insulin direnci ve KAH beraber görülmektedir. Bel çevresinin kadında 88, erkekte 94 cm'in altında olması istenir. Fiziksel aktivite, yağ dokusunu ve kan basıncını azaltırken, glukoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteyi arttırmaktadır.

e.Diyabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci

İnsulin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, KAH için zemin hazırlar (45). Artan plazma insülin düzeyi, KAH riskinde artış meydana getirir. Kadınlarda diyabet, KAH riskini üç misli artırır. Bu risk, genç DM'lu hastalarda daha yüksektir. Metabolik regülasyonu kötü olan tip 1 ve tip 2 DM'lu hastalarda, "insülin growth factor-1" gibi büyüme faktörlerini artır. Bu büyüme faktörleri hiperglisemi varlığında gelişmekte olan, aterosklerotik lezyonların fibromusküler bileşenlerinin proliferasyonunu hızlandırır.

f.Dislipidemi;

Lipoproteinler, lipid ve protein içeren yüksek molekül ağırlıklı kompleks partiküllerdir. Fizyolojik koşullarda lipoproteinler, normal büyüme ve gelişmeye yardım, enerji temini ve depolanması için hücrelere lipid taşırlar. Aterogeneizde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen LDL, damar duvarında iki yönlü lipid transportunda etkilidir (46). Yine LDL akut koroner olaylarda son basamak olan pıhtı oluşumuna katkıda bulunabilir. Antiaterojenik özellikteki HDL ise, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzaklaştırılmasında rol alır. Öte yandan HDL, LDL oksidasyonunu ve birikimini inhibe eder. trigliserit'ler, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), şilomikronlar da KAH için risk meydana getirirler. Plazma Lp(a) düzeyleri artışı, özellikle artmış LDL düzeyleriyle beraber ise, önemli risk meydana getirir. LDL düzeyinde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir. KAH olanlarda LDL düzeyinin 100 mg/dl altında olması hedeflenir. Ancak, son klinik çalışmalarda LDL-C düzeyi arzu edilen sınırlarda olduğu halde, tek başına HDL düşüklüğünün de, KAH riski oluşturduğu belirtilmektedir. "Framingham" Çalışması bulgularına göre, TC < 200 mg/dl olanlarda, HDL-C < 40 mg/dl ve HDL-C > 60 mg/dl olduğu durumlarda 14 yıllık KAH insidansı, sırasıyla %

11,2 ve %3,8 olarak rapor edilmiştir. Amerika’da KAH olanların %40’ında, Türkiye’de daha da geniş oranda, LDL normal, HDL’nin düşük olduğu yayınlanmıştır (47). Hipertrigliserideminin, bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışılabilir. Ancak serum TG nin 250-500 mg/dl seviyelerinde (bazı metabolik sendromu vakalarında olduğu gibi), aterosklerotik dislipidemiden söz edilmektedir (48).

g.Hipertansiyon;

Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyonun iki önemli mekanizması vardır. Bunlar hipervolemi ve vazokonstriksiyondur. Sodyum atılım kapasitesinde azalmaya bağlı, tuz ve su tutulumu artışı hacim yüklenmesine, bu ise hipertansiyona yol açar. Yine renin anjiyotensin sisteminin, sempatik sistemin ve endotelinden orijine, endotelin-1 gibi, vazokonstriktör maddelerin aktivasyonu sonucu gelişen vazokonstriksiyon da sistemik vasküler dirençte artışa neden olur. Diğer olası mekanizmalar ise; nitrik oksit gibi vazodilatörlerin üretiminde azalma, kollajenin glikolizasyonundaki değişime bağlı gelişen vasküler sertleşme ve elastik arter kompliyansında azalma, hücre içi kalsiyum iyonunda artma, eritropoetin tedavisi ve genetik faktörler olarak sayılabilir. Kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyonun olası sonuçları Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 3. Kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyonun sonuçları

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Glomerüler hiperfiltrasyon veya glomerüler iskemiye (vasküler lezyonlar) bağlı olarak KBY’nin gidişatında bozulma• Damar duvar kalınlaşması ve yeniden şekillenmesi (intima ve media tabakalarının hipertrofi/hiperplazisi)• Aterosklerotik damar hastalıkları• Elastik arterlerin kompliyansında değişme• Endotel hücre disfonksiyonu• Sol ventrikül hipertrofisi• Sol ventrikül disfonksiyonu (sistolik, diastolik)• Konjestif kalp yetersizliği |
|---|

KBH'a özgü risk faktörleri

Anemi;

Ortalama glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 35 ml/dk/1.73 m²'nin altına düştüğü zaman, KBY hastalarında anemi (Hb<12 g/dl) gelişir. Renal anemi geliştiğinde kardiyovasküler sistemde bazı fonksiyonel ve yapısal değişimler ortaya çıkar. Bu değişimlerin amacı organlara yeterli oksijen desteğinin sağlanmasıdır. Renal aneminin ortaya çıkardığı ana hemodinamik değişim, atım volümü (stroke volume) ve kalp hızındaki artışa bağlı kalp debisi artışı (cardiac output=CO) olarak özetlenebilir. Kalp debisinin artmasına katkıda bulunan diğer faktörler ise; arteriyal dilatasyon ve kan vizkozitesi azalışına bağlı arteriyal dirençte düşme (ardyük azalması), venöz dönüş artışına bağlı önyük artışı, sempatik aktivite artışı ve nonkatekolamin inotropik faktörlere bağlı sol ventrikül kontraktilitesi artışı olarak sayılabilir. Hemoglobin düzeyi ile sol ventrikül hipertrofisi prediktörleri arasında ilişki bulunmaktadır. Diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ortalama hemoglobin düzeylerindeki azalma ile sol ventrikül dilatasyonu arasında ilişki olduğu ve bu durumun da KY ve ölüme neden olduğu gösterilmiştir (49).

Arteriyovenöz fistül;

Hemodiyaliz için açılan arteriyovenöz fistüller vasküler direnç düşüşü ve venöz dönüş artışına bağlı olarak dolaşım artışına neden olur. Bu durum da kardiyak debide artışa yol açar.

Oksidatif stres;

Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan singlet oksijen, süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi serbest oksijen türleri birçok organda olduğu gibi kalp için de toksiktir (50). Serbest oksijen radikallerine karşı miyokardiyal savunma ya primer olarak intrasellüler süperoksit dismutaz, katalaz, GSH-Px ve GSH-redüktaz gibi antioksidanlar meydana getirerek; yada sekonder savunma mekanizması olarak lipolitik ve proteolitik enzimleri (proteaz, fosfolipaz, vb.) sekrete ederek başa çıkmaya çalışır . Serbest oksijen radikali oluşumuna yol açan her olayın, endotelial proinflatuar sitokinlerin sentezlenmesine bağlı endotel disfonksiyonuna, miyokontraktıl fonksiyonların kaybına ve yapısal anormalliklere, katekolaminlerin otooksidasyonu sonucu kardiyak disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir Oksidatif

stres sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen ürünleri (ROS) nükleik asit, lipid ve protein gibi makromoleküllerde değişikliklere yol açmaktadır. Okside-LDL gibi proaterojenik partiküllerin ortaya çıkmasına yol açtığı ileri sürülmektedir. Oksidatif süreç sonucu endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon, koroner arter hastalıklar, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati gibi kardiyovasküler patolojiler meydana gelebilmektedir..

Proteinüri

Deneysel çalışmalar, proteinürinin kendisinin de böbrek hasarına yol açtığını göstermektedir. Proteinürisi olan hayvan çalışmalarında interstisiyel bölgede makrofaj ve lenfositlerin infiltrasyonunda ve inflammatuvar sitokinlerin (TNF- α , TGF- β vb) salınımında artış saptanmıştır. Bu tablo tübülointersitisiyel bölgede kronik inflamasyona ve fibroze neden olmaktadır. İdrar proteinlerinden albumin, immunoglobulin ve komplemanlar (C3,C5b-9) tübüler dejenerasyon, interstisiyel lökosit infiltrasyonu ve böbrek hasarının ilerlemesinden sorumlu tutulan başlıca proteinlerdir. ACE inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalarda proteinürideki azalma ile kan basıncı düşüşünden bağımsız olarak glomerüler filtrasyon hızında iyileşme olduğu tespit edilmiştir.

İnflamasyon;

Aterosklerozda inflamasyonun rolü günümüzde daha iyi bilinmektedir Kronik böbrek hastalarında inflamasyon. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasında yüksek C-reaktif protein düzeyinin (3.0mg/L veya üzerinde) kardiyovasküler ölümün bağımsız bir öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir.

Damar kalsifikasyonu;

Damar kalsifikasyonu paratormon kalsitonin gibi hormonal, kalsiyum fosfatve pH gibi kimyasal, düz kas hücreleri gibi diğer pek çok faktörün etkili olduğu karmaşık bir süreçtir. Vasküler kalsifikasyon kabaca aterosklerotik intimal kalsifikasyon ,valuler kalsifikasyon ve medial arter kalsifikasyonu olarak sınıflandırılabilir. İntimal arter kalsifikasyonu ateroskleroz, okside-düşük dansiteli lipoproteine cevap olarak subendoteliyal alana infiltre olan T-helper tip I hücresi, damar hasarı bölgesinde vasküler düz kas hücreleri (VSMC) birikimi ve makrofaj aktivasyonu ile ilişkilidir. Aktive makrofajlar IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılar (51). Bu değişiklikler vasküler duvar ve myokardiyum remodelingde yeri olan

matriks metalloproteinazların (MMP) ve bağ dokusu enzimlerinin üretimini artırır. Bunlar plağın stabilitesini bozarak yırtılmasına ve lümen içinde tromboz oluşumuna neden olur. MMP-2 ve MMP-9 yoksunu farelerde vasküler kalsifikasyon olmadığı gösterilmiştir (52). Ayrıca, MMP aktivitesinin engellenmesi kemirgenlerin arter duvarında kalsiyum birikimini azaltabilmektedir (53). Mediyal arter kalsifikasyonu arteriyel VSMC tabakasında konsantrik kalsiyum birikimi ile karakterizedir. VSMC'lerin temel biyolojik etkisi kalsifikasyon inhibitörlerinin üretimidir. Hidroksiapatit oluşum inhibitörü olan hücre dışı pirofosfat üretimine neden olan enzimi olmayan insanlarda şiddetli mediyal kalsifikasyon gelişir ve bu veri inhibisyon yokluğunda normal kalsiyum ve fosfat düzeylerinde kalsifikasyon gelişebileceğini göstermektedir. Mediyal kalsifikasyon arteriyel sertliğe yol açarak, istenmeyen hemodinamik sonuçlara neden olur ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir. Mediyal kalsinozis gelişimi için böbrek yetmezliği ve diyabet risk faktörleri arasında sayılmaktadır (54). Son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) hastalarında, damar kalsifikasyonu son derece sık izlenir. Kalsiyum fosfat çarpımının yükselmesi (>72) ve yüksek serum fosfat düzeyleri (>6.5 mg/dl) artmış mortalite ve kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (55). Yaşlanma ile birlikte hem erkeklerde hemde kadınlarda aort kalsifikasyonu prevalansı artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, diğer risk faktörleri hipertansiyon, yüksek serum kolesterol seviyesi, devam eden sigara kullanımı, beyaz ırk ve diyabetes mellitus olarak değerlendirilmiştir(56).Aort kavsi kalsifikasyonu olan hastalar, olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında; koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, iskemik inme anlamlı olarak daha fazla gözlenmektedir(56).

2.4.ARTERİYEL STİFNES (ARTERİYEL SERTLİK)

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonla ilgilenir (57). Birim alana düşen kuvvete 'stress' denir. Meydana gelen deformasyonun orijinal haline oranına ise 'strain' adı verilir. Strain-stress ilişkisinin eğrisi elastik modulus olarak adlandırılır. Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa 'elastik'tir. Pek çok madde elastik bir katı ve viskoz sıvıya uyan özellikler gösterir. Bu maddelerde oluşan deformasyon stresin büyüklüğüne ve oranına göre değişir. Bu maddeler 'viskoelastik' olarak adlandırılır ve arter duvarı işte bu büyük sınıfa

dahildir. Arteryal damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise capta (hacimde) meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki lineer olmadığı için, verilen basıncıdaki eğrinin eğimi elastisite veya tam tersi stiffness'ı yansıtır. Elastisite ve stiffness her ikisi de kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite' dir. Arteryal stiffness damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

2.4.1. Modeller Ve Klinik Olarak Kan Basıncı Ölçümü

Arterial stifnes ile ilgili çalışmalar yeni olmayıp 1800'li yıllara gitmektedir. Çeşitli yöntemlerle arterial stifness değerlendirilmiştir. Erken dönem yapılan çalışmalarda büyük arterlerin mekanik davranışlarının hem teorik hem de pratik anlamda kompleks olduğu görülmüş. Aslında arterial damarlarda belirgin ve çok güçlü adaptif mekanizmalar bulunmakta ve arterial damarlar lineer olmayan bir visko elastik özellik göstermektedir (58). Ayrıca arterial segmentlerin vizkoelastik özellikleri farklı olup bir segmentteki arterial viskoelastik özellik tüm arteriyal yapıya uygulanamaz. Tüm bu zorluklara rağmen Windkessel ya da arterial wave propagaiton (arterial dalga yayılımı) yöntemleri kullanılarak arterial stiffnesi değerlendirmede kullanılabilecek yöntemler geliştirilmiştir. Safar ve O'Rourke (59-60) bu konseptin klinik olarak kullanımında oldukça fazla katkı sağlamışlardır. Windkessel modelde arterial sistem yangın hortumuna benzetilmiştir. Burada hava ile dolu ters çevrilmiş kubbe aralıklı olarak çalışan pompanın yaratmış olduğu pulsasyonlara; kubbe, büyük arterial yapılara benzetilmektedir. Geniş delikli boru bir iletici olarak görev yapmakta ve borunun ağzıise periferel arterial yapı olarak değerlendirilmektedir (61). Bu modelde arterial yapının iletici ve tampon özelliği ayrı olarak değerlendirilmekte ve arterial hipertansiyonda görülen yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde kolaylık sağlamaktadır. Sadece vasküler bir dirençte artma olduğunda ortalama basınç artmakta ve bu artmaya sistolik ve diyastolik kan basıncında artma eşlik etmektedir. Vasküler direnç artımına kompliansta azalma eşlik ettiğinde ortalama basınç yine aynı oranda artmakta fakat basınçlardaki dalgalanmalarda artmaya bağlı olarak diastolik basınçta minimal bir artış olurken sistolik basınçta belirgin bir artış olmaktadır. Windkessel modelinin iki büyük kısıtlaması vardır. Birincisi aort ve onun büyük dallarının iletici ve tampon özellikleri birbirinden ayrı değildir. Ayrıca arterial yapıların tampon özellikleri asendan aortadan periferel arterlere giderken progresif olarak azalmaktadır. İletici özelliği ise

buna zıt olarak proksimalden distale gidildikçe artmaktadır. İkinci olarak Windkessel modelinde pulse wave velositesi (PWV, nabız dalga hızı) sonsuz olarak değerlendirilmektedir. Arterial sistem boyunca değişen tampon ve ileti özelliğine bağlı olarak PWV'nin heterojenitesi göz önüne alındığında bu kabulün doğru olmadığı görülmektedir. Özellikle periferel arterler santral arterlere göre daha sert olup kalpten distal periferel yapılara gidildikçe basınç dalgalarının amplitüdü artmaktadır. Bu fenomen pressure amplification (basınç artımı) olarak bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı dolaşım sisteminde Windkessel modeli yerine propagative model'i (yayılmacı model) kullanmak daha uygun gibi görünmektedir. Bu modelde arterial sistemde ilerleyen bir dalganın velositesinin sınırlı bir değeri vardır. Basınç dalgasının yayılımı $Dv / V \times Dp$ olarak ifade edilen arterial distensibilite ile ters orantılıdır (V arterial volüm; Dv arterial volümdeki değişim; Dp volüm değişikliğine neden olan basınçtaki değişim). O'Rourke ve diğerleri (62) distal damarlardaki yüksek rezistansı göz önüne alarak arterial sistemde ilerleyen dalgaların geriye yansıdığını ve retrograde dalgaların oluştuğunu önermişlerdir. Bu retrograde dalgalar (geriye doğru yansıyan dalgalar) diastolde basınç dalgalarında oynamalara neden olmakta, santral ve periferel arterlerde görülen basınç amplitutelerindeki farklılıklardan sorumlu tutulmaktadır. Retrograde dalga hipotezi arterial stifnesin santral ve sistolik kan basıncı nasıl Artırdığını açıklamaktadır. İnsan vücudunda dalga refleksiyonları (yansımaları) bifürkasyon noktalarında (62) ve daha küçük muskuler arterleri de içeren çeşitli lokalizasyonlarda olabilmektedir. Arteriyel yapının geometrisi, arteriollerin sayısı ve mikrovasküler yapılar dalga refleksiyonunda önemli rol oynarlar. Arterial ve arteriol konstriksiyonlar kalbe daha yakın yerlerde refleksiyon noktaları oluşturarak erken aortik dalga refleksiyonuna neden olurlar (63). Artmış arterial stifnes varlığında yansıyan dalgalar arterial sistemde daha hızlı ilerler. Böylece küçük ve büyük arterial yapılar erken sistolde arterial sistemde ilerleyen dalganın üzerine süperempose olacak şekilde erken yansıyan dalganın oluşumuna katkı sağlarlar. Bu erken yansıyan dalgaya bağlı olarak sistolik basınç artarken diastolik basınçta hızlı bir düşüş olmaktadır. Sonuç olarak arteriyel stifnes artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına sebep olur.

2.4.2. Arteriyel stifnes ölçüm metodları

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan beri nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre invaziv olarak yapılmıştır. Daha sonra, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri teknolojik gelişmeler sayesinde çeşitli noninvaziv yöntemler ortaya çıkmıştır. Yapılan kapsamlı araştırmalar sonrası bu yeni yöntemlerin geçerliliği ispatlandıktan ve artmış arteriyel stifnesin önemi anlaşıldıktan sonra kullanımları daha yaygınlaşmıştır. Önceleri sadece araştırma amaçlı invaziv yöntemler kullanılırken, non-invaziv cihazlar sayesinde rutin muayene esnasında da arteriyel stifnes değerlendirilmesinin önü açılmıştır. Arteriyel stifnes analizi klinik olarak birbirini tamamlayan iki farklı yöntemi içerir.

a) Arteriyel stifnes saptanması

1. Bölgesel stifnes

2. Lokal stifnes

3. Sistemik stifnes

b) Dalga refleksiyon (yansıyan nabız dalgası) analizi

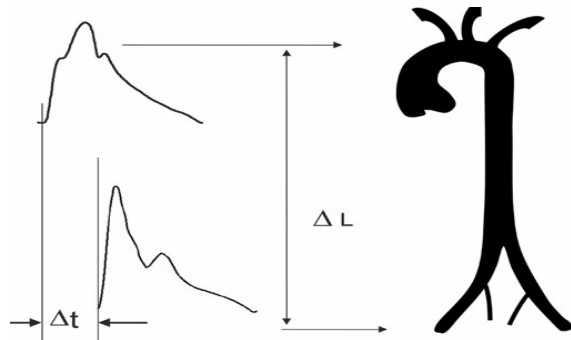
Sistemik arteriyel stifnes sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilir, bunun tersine bölgesel ve lokal arteriyel stifnes arteriyel sistem boyunca farklı yerlerde direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyonu analizi ise periferik bir arterden (genellikle radyal arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, distansiyon, doppler vb.) ölçen çok sayıda non-invaziv cihaz kullanılmaktadır.

Arterial Stifnesin Bölgesel Değerlendirilmesi;

Bölgesel arterial stifnes değerlendirilirken sıklıkla aortanın kullanılmasının iki önemli nedeni vardır. Torasik ve abdominal aorta arterial tampon fonksiyonuna en fazla katkıda bulunan yapılardır (64) ve aortik PWV değişik hasta gruplarında kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir prediktör değeridir (65). Bununla birlikte tüm arterial sistem bölgesel arterial stifnesin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

PWV'nin Ölçülmesi;

PWV arterial stifnesin değerlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek ve arterial stifnes için gold standart olan noninvaziv bir yöntemdir. Karotis - femoral PWV'nin ölçümü direkt bir ölçüm olup model olarak propagative (yayılmacı) modele uymaktadır. Karotis – femoral PWV'nin epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (66). Buna karşın brakial veya femoro - tibial PWV'nin son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda bağımsız bir prediktör değeri bulunamamıştır (67). Karotis - femoral PWV ölçülürken genellikle sağ kommon karotis ve sağ femoral arter kullanılır . Basınç, dopler ya da farklıdalgalardan kullanılabılır . Dalgalar arasındaki mesafe (D) yüzeyel alana uyarlanmış olup kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanır. Böylece $PWV = D(\text{metre}) / \Delta t(\text{saniye})$ olarak hesaplanır. Yüzeyel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Çünkü ölçümdeki küçük hatalar PWV değerlerinde büyük değişikliklere neden olur. Mesafenin kısa ölçülmesi geçiş zamanının kısa olarak değerlendirilmesine yol açar. Ölçümde hata payını en aza indirebilmek için araştırmacıların bu konuda birkaç önerisi vardır : (I) Karotis ve femoral ölçüm yapılan noktalar arasındaki mesafenin toplam ölçümü, (II) Karotisteki kayıt noktası ile sternal çukur arasındaki mesafenin hesaplanıp bunun toplam mesafeden çıkarılması, (III) karotis ile sternal çukur arasındaki mesafenin sternal çukur ile femoral kayıt noktası arasındaki mesafeden çıkarılması(68). Bazı kısıtlamaların vurgulanmasında fayda vardır. Femoral arter kayıtlarının metabolik sendrom, obez, diabetik ve periferik arter hastalığı olanlarda doğru olarak ölçümü zordur. Abdominal obesitesi olan erkeklerde ve özellikle kalça yapısı büyük olan kadınlarda karotis - femoral arter arasındaki mesafenin doğru olarak ölçümünde zorluklar vardır.



Şekil.2 PWV'nin hesaplanması. Δt (sn), ΔL (m)

Refleksiyon Dalgalarının Noinvaziv Değerlendirilmesi;

Daha önceden açıklandığı gibi arterial dalga ventrikül kontraksiyonuna bağlı gelişen ileriye doğru dalgadan ve refleksiyon dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansır. Elastik damarlarda PWV küçük olduğu için yansıyan dalgalar diastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. Stifnesin artmış olduğu durumlarda PWV yüksek olduğu için refleksiyon dalgası diastolde daha erken aort köküne ulaşır ve ileriye doğru olan dalgaya süperempoze olarak dalganın amplitütünde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu fenomen augmentasyon indeksi (AIX) kullanılarak hesaplanabilir (69). AIX, yüksek PWV dışında refleksiyon noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik araştırmalarda yalnızca diastolik kan basıncının değil aynı zamanda yaşve PWV'nin de AIX'in mayor belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir (70). Arterial basınç dalga analizi asendan aorta gibi santral düzeyde analiz edilmelidir. Çünkü geniş santral arterler sol ventrikül ve arter damarlarına binen yükü daha doğru olarak yansıtır. Aort basınç dalgaları radial arter ya da kommon karotis arter dalgalarından analiz edilebilir (71). Her iki arterdeki dalgalar noninvaziv olarak kurşun kalem boyutundaki problemlerle elde edilebilir. Bugün için en çok kullanılan yöntem arterial tonometri olup Sphygmocor aleti ile kolaylıkla hesaplanabilmektedir.

Santral Ve Periferik Sistolik Ve Nabız Basınçları;

Brakial arterden ölçülen ve periferik basınçları gösteren sistolik ve nabız basınçlarıyla karotis arterden ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçların birbirleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Periferik arterlerde refleksiyon noktaları santral arterlerden daha yakındır ve refleksiyon dalgaları periferik arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının amplitüdü periferik arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu yüzden genç hastalarda brakial arterler yoluyla ölçülen sistolik ve nabız basınçları santral basınçları daha yüksek gösterir (72).

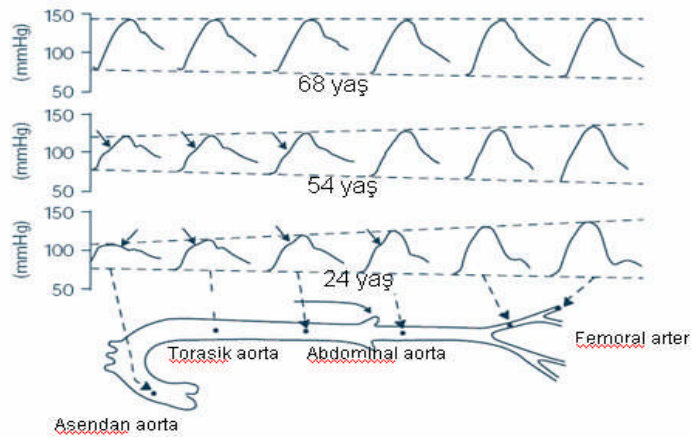
Santral Nabız Basıncı, AIX Ve Arterial Stifnes;

İleri yaş,diabet, hipertasyon ve hiperkolesterolemisi olanlarda santral basınçlar ve AIX artmıştır. Bunlar sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri, karotis intima media kalınlığıve endotel disfonksiyonu gibi uç organ hasarıyla ve klinik sonuçlarla anlamlı olarak ilişkilidir. Bu yüzden santral basınçlar ve AIX arterial stifnesin bir

gösterisi olarak değerlendirilmektedir. Santral basınçların ve AI'x'in çeşitli faktörlerden etkilendiği hesaba katıldığında bu durumun bir genelleme olduğu ve her zaman geçerli olmaması gerektiği görülebilir. Santral basınçlar ve AIx ilerleyen dalganın hızına, yansıyan dalganın amplitütüne, yansıma noktasına, ejeksiyon süresine, kalp hızına ve kontraktilesine bağlıyken PWV intrinsik olarak arterial stifnesin bir göstergesidir. Ayrıca patofizyolojik durumlar ve ilaçlar PWV'yi değiştirmeden santral basınçları ve AIx'i değiştirebilir (73). Bunlara ek olarak AIx PWV'ye göre kalp hızına daha duyarlıdır (74).

Sphygmocor Cihazı ile Arterial Stifnesin Değerlendirilmesi;

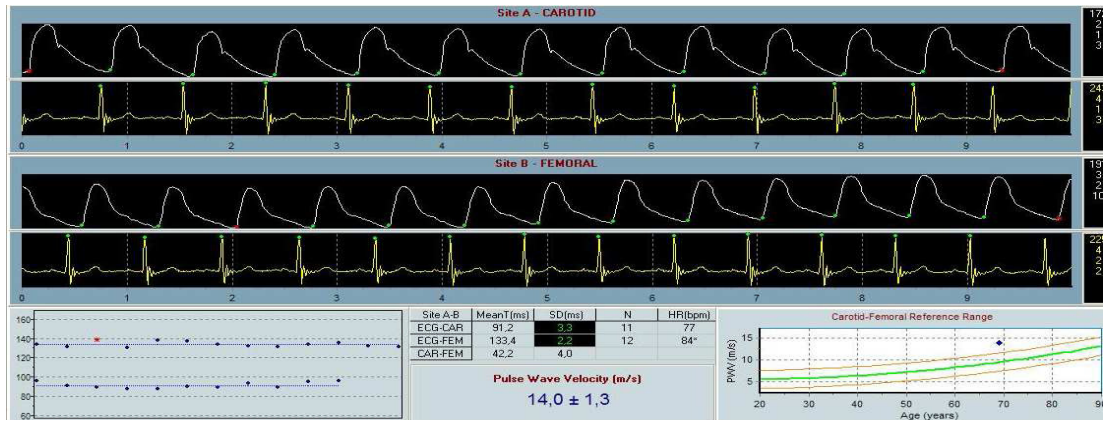
Arterial dalga arter boyunca ilerlerken şeklinde değişiklik meydana gelir ve bu arterial dalganın en temel fizyolojik özelliğidir. Seyir boyunca dalganın amplitütünde artma ve şeklinde değişim olur. Santralden perifer doğru gidildikçe dalgaların dar ve daha dik sistolik pikleri olmaktadır (75). Normalde basınç amplifikasyonu (artışı) kalp hızına bağlı olarak belirgin değişkenlik gösterebilir. Kalp hızı arttıkça bu basınç artışları aortaya göre ortalama 3- 4 kat daha fazla olabilmektedir (76). Normal kalp hızında brakial arterden elde edilen basınç aortaya göre %20 -50 daha fazladır. Yine bu değişim yaşa bağlı olup gençlerde yaşlılara göre fark daha belirgindir. Yaşla birlikte aortadan perifer doğru gidildikçe arterial basınçtaki artma (amplifikasyon) azalmaktadır. Oklar arterial sistemde geriye doğru yansıyan dalgaların başlama zamanlarını göstermektedir. Yaşla birlikte yansıma noktasının sistolin erken dönemine doğru kaydığı görülmektedir.



Şekil 3. 3 farklı yaş grubunda basınç dalgalarının aort ve periferik damarlardaki seyri. Yaşla birlikte aortadan perifer doğru gidildikçe arterial basınçtaki artma (amplifikasyon) azalmaktadır. Oklar arterial sistemde geriye doğru yansıyan dalgaların başlama zamanlarını göstermektedir. Yaşla birlikte yansıma noktasının sistolin erken dönemine doğru kaydığı görülmektedir.



Sekil 4. SphygmoCor cihazı tarafından ölçülen nabız dalgası analizi (pwa) ve diğer hemodinami parametreleri



Sekil 5. SphygmoCor cihazından elde edilen PWV ölçümü.

Periferel Nabızlardan Santral Aortik Basınçların Değerlendirilmesi;

Periferel dalgaların kullanılarak santral basınçların ölçümünü anlayabilmek için öncelikle transfer fonksiyonun açıklanması gerekmektedir. Transfer fonksiyonu kabaca bir sisteme giren (input) ve çıkan (output) iki parametre arasındaki ilişkiyi tanımlar. Burada input santral basınç dalgası olup output ise periferel basınç dalgasıdır. Transfer fonksiyonunu sağlayan yapı ise brakial arterdir. Bu aradaki ilişki sphygmoCor cihazındaki matematiksel bir işlemle sağlanır. Transfer fonksiyonu arterial yapının fizyolojik özelliklerine bağlı olup damar çapı, duvar kalınlığı ve elastisitesi, dallanma miktarından etkilenir. Bireyler arasında brakial arterlerin fizyolojik yapılarının farklı olabileceği göz önüne alındığında transfer fonksiyonun çeşitli hatalara açık olabileceği düşünülebilir. Fakat yapılan çalışmalarda yaşa bağlı arteriyel yapıdaki değişimlerin kol arterlerinde değil aort gibi santral arterlerde olduğu görülmüştür (77).

Aort Basınç Dalgaları;

Aort basınç dalgası ventriküler ejeksiyon ve arterial sistemin fizyolojik özelliklerine bağlıdır. Ejeksiyon süresince ventrikül üzerindeki olan yük sistoldeki basınç olarak tanımlanır. Dalga yansıması olmadığı durumlarda ejeksiyon dalgası ve asendan aortanın elastik ve geometrik özellikleri basınç dalgasının şeklini belirler. Normal kontraksiyon gösteren bir kalp belirli bir basınç değerleri arasında kanı pompalayabilme özelliğine sahiptir. Kalp üzerindeki bu basınç değişse de ejeksiyon dalgasında belirgin bir değişim olmaz.

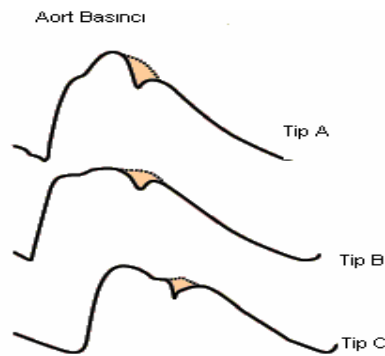
Basınç Dalga Şekilleri;

Genel olarak aort dalga formları A, B, C olarak üç kategoride değerlendirilir (şekil 3). Bu ayırım arterial stifnese bağlı olarak farklı derecede yansıyan dalgaları göstermek için kullanılır.

Tip A dalgasında erken sistolik bir omuz, geç sistolik pik ve positive augmentasyon basıncı vardır.

Tip B dalgasında augmentasyon basıncı sıfırdır.

Tip C dalgasında pik basıncı pik flow (akım) ile karşılaşır, geç sistolik omuz vardır, augmentasyon basıncı sıfırdır ve augmentasyon indeksi negatiftir.

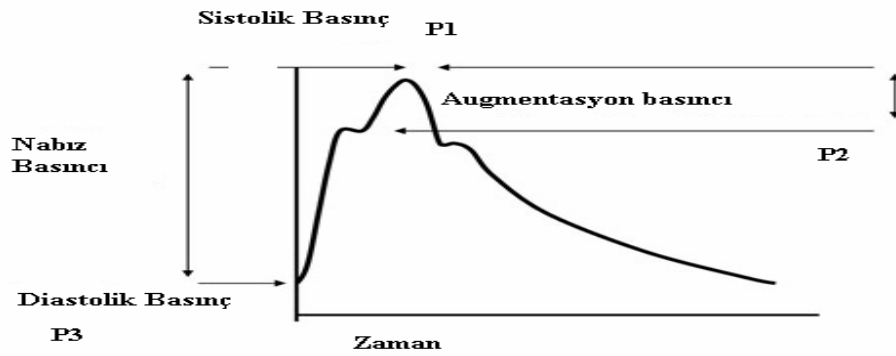


Şekil 6. Geç sistolik dalga yansımalarına bağlı olarak oluşan farklı basınç traseleri

2.7.21. Augmentasyon Basıncı

Kalbin kanı aortaya pompalaması aort basıncını oluşturur. Çoğu zaman pik aort Basıncı ile pik flow zaman olarak çakışmazlar ve genelde pik basıncı daha sonra gerçekleşir. Bu durumda asendan aorta basınç grafisinin çıkan ayağında genellikle bir omuz olur. Bu omuz pik flow ile karşılaşmayı gösterir. Sonrasında basınçta bir

artma ve sistolik pik gerçekleşir. Basıncıdaki bu artma augmentasyon basıncı olarak tanımlanır (şekil 4). Augmentasyon basıncı ağırlıklı olarak ventriküler ejeksiyonla oluşan ve yansıyan dalgadan oluşur. Arterial stifnes arttıkça augmentasyon basıncı artar. 15-25 yaş grubunda neredeyse augmentasyon basıncı görülmez. Bu durumda pik basınç pik flow ile karşılaşır ve sistolik çentik pikten sonra oluşur. Bu durumun bilinmesi benzer santral sistolik ve diyastolik basınçları olan fakat farklı periferik sistolik ve diyastolik basınçları olan Hastaları ayırmada önemlidir. Pik sistolik değerleri benzer olsa da augmentasyon basıncı sistolde ventrikül üzerinde farklı bir yüklenme oluşturur (78).



Şekil 7. Augmentasyon Basıncı. P1: sistolik basınç; P2: geç sistolik çentik; P3, diyastolik basınç

Arteryal Stifnes İndeksleri ve hesaplamaları (aortik çap ve sistolik ve diyastolik tansiyonlar kullanılarak)

Aortik stifnes' i noninvaziv olarak tesbit ederken iki önemli değişken dikkate alınır. Kanın sistolde aortaya iletilmesi ile aort volumünde meydana gelen değişiklik ve ikinci olarak bu volum değişikliğinin oluşturduğu basınç değişikliğidir. Aortik stifnesin ölçümünde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve aort çaplarındaki değişiklikler (sistolik ve diyastolik aortik çap) gereklidir. Aortik çaplar ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülebilir. Transtorasik ekokardiyografi ile sistolik aortik çap ve diyastolik aortik çap transtorasik parasternal uzun aks kesitinde aortik kapağın 3-4 cm üzerinde M-Modda belirlenir. Ölçümler sırasıyla öne doğru maximum anterior hareket ve QRS in pik yaptığı dönemde alınır. Transözefagial ekokardiyografi ile çaplar M-Modda inen

aorta seviyesinde alınmalıdır. Aortik elastisiteyi belirlemek için bazı parametreler aortik çap ve kan basıncı kullanılarak hesaplanabilir (79).

- Aortic strain = $(SD-DD)/DD$
- Elastic modulus $E(p)$ (Duvar materyalinin dahili elastik özellikleri)=
 $(SBP-DBP) / \text{strain}$
- Aortic stiffness index $\beta = \ln (SBP/DBP) / \text{strain}$
‘ln: doğal bir logaritma
- Aortic distensibility (Basınç artışıındaki rölaf çap değışimi) = $(2 \times \text{strain}) / (SBP-DBP)$

Nabız Dalga Hızı (PWV) (Arteryal segment boyunca yayılan nabzın hızı):
Uzaklık/zaman farkı(cm/sn)

Arteryal Komplians: Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değışimi Çap farkı/basınç farkı (79).

Stefanidis ve arkadaşları aortik stifnes index β' nın (ASİ β) yüksek doğruluk oranıyla invaziv metodlara benzer sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Tüm noninvaziv kardiyak görüntüleme yöntemleri (Ekokardiyografi, CT, MR) aortun farklı seviyelerinden çapraz kesitler alabilir. Bununla birlikte bu metodlardan hangisinin ön planda tercih edilmesi gerektiğıyle ilgili bilgi mevcut değildir.

2.4.3. Arteryel Stifnesin Mekanizmaları

Arteryel stifnesi etkileyen 3 farklı mekanizma ;

- 1) Arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) tahribatı
- 2) Endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- 3) Ortalama arteryel basınç da artış

Elastik yapının tahribatı, arter pulsatilitesinin ve siklusların toplam etkisiyle olur. Bu etkiler yaşlanma ile birlikte arteryel stifnes artışına sebep olmaktadır. Diğer bir mekanizma ise endotel ve düz kas etkileşimi sonucu dinamik olarak arteryel sistemin stifnesini kontrol eder, bu mekanizma musküler arterlerdeki stifnesin temel mekanizmasıdır. Ortalama artriel basınç Arteryel stifnesi etkileyen parametreler demografik, klinik ve yaşam stili özellikleri olmak üzere üçe ayrılabilir (80) . Yaş

(özellikle 55 yaş sonrası) kardiyovasküler risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak geniş elastik arterlerin stifnesini belirleyen temel unsurdur. Çünkü yaşla birlikte arteryel duvarda elastik komponentlerin remodelingi ve dejenerasyonu meydana gelmektedir. Yaş ile birlikte erkek ve kadınlarda arteryel stifnes artışı gözlenmektedir, ancak kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük stifnes artışı olmaktadır. Bunun cinsiyet hormonlarının etkisi olduğu düşünülmektedir(80). Birçok kardiyovasküler risk faktörü ve hastalıkları arteryel stifnesi etkilemektedir. Bunlardan başlıcaları; arteryel hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve metabolik sendromdur. Bunların dışında koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğinde de dalga refleksiyonlarında artış izlenmektedir. Hem koroner arter hastalığında hem de kalp yetmezliğinde endotelial disfonksiyon olmaktadır. Yaşam stiline bakıldığında uzun süreli sigara kullanımı ve uzun süreli kafein alınması sinerjistik etki ile arteryel stifnesi arttırmaktadır. Obezite ve diyetle alınan tuz miktarı da arteryel stifnesi etkilemektedir. Ayrıca düzenli egzersiz yapanlar ile sedanter yaşam sürenlere bakıldığında sedanter yaşam sürenlerde arteryel stifnes artmış olarak gözlenmiştir.

2.4.4. Arteryel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi

Framingham risk skorlamasına göre esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda artmış arteryel stifnes değerlerinin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile korele olduğu tespit edilmiştir (81). Yaşlı hasta popülasyonunda artmış aortik stifnes bilinç bozukluğunun bağımsız bir belirteçidir (82). Daha genç hastalarda ise artmış dalga refleksiyonları koroner arter hastalığını gösterebilmektedir (83). Dalga refleksiyonları aterosklerotik hastalığı olan hasta grubunda kardiyovasküler risk ile koreledir (84). Pulse pressure, ventriküler volüme dayanan basit bir arteryel stifnes parametresidir, ve düşük riskli asemptomatik erkek hastalarda kardiyovasküler ve özellikle koroner mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (85). Framingham çalışmasında kardiyovasküler hastalık kanıtı olmaksızın, orta yaşlı ve yaşlı popülasyonlarda pulse pressure koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörü olarak gözlenmiştir. Yaşlı ve sağlıklı insanlarda, aortik stifnes koroner arter hastalığı, inme ve total mortalitenin prediktörüdür. Özellikle >70 yaş insanlarda aortik elastikiyet total mortalitenin bağımsız prediktörüdür (86). Arteryel stifnes artışı santral kan basıncı değerlerinde değişiklikler yapar. Artan dalga refleksiyonunun sonucu olarak sistolik kan basıncı

(afterload) artar. Bu durum hem direkt olarak kalp yetmezliğine zemin hazırlar, hemde sol ventrikül hipertrofisine (SVH) yol açar, SVH ise kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve inme için risk faktörüdür (87). Diğer yandan, stifnes artışı diyastolik basıncı ve diyastol süresini azaltarak koroner perfüzyonun bozulmasına yol açar, angina ve akut koroner sendromlara sebep olabilir. Ayrıca, arteriyel stifnesde ortalama arteriyel basınç artışı nedeniyle inme riski de artmaktadır (88). Sonuç olarak, arteriyel stifnes artışının renal hastalık, inme, myokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda da hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu ve klinik sonuçları iyi bilinmektedir.

2.4.5.Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler (kaynak 85’den uyarlanmıştır)

1. Yaş

2. Cinsiyet

3. Kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri

. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, kalp yetmezliği
. kardiyak sendrom X, endotelyal disfonksiyon

4. Endokrinolojik ve metabolik bozukluklar

Diyabetes mellitus, bozulmuş glikoz toleransı, dislipidemi, metabolik sendrom, hipotiroidizm, hiperhomosisteinemi

5. Beslenme ve yaşam stili

Yüksek oranda tuz tüketimi, obezite, sigara, kahve, kafein, kronik alkol tüketimi, sedanter yaşam tarzı

6. Diğer nedenler

Genetik, Menapoz, İnflamasyon, uyku apne sendromu, ailesel aterosklerotik hastalık, son dönem böbrek hastalığı.

2.4.6. Arterial Stifnesin Yapısal Komponentleri

Arterial yapıda bulunan kollajen ve elastin arterial stabilite, esneklik ve komplansta önemli rol oynamaktadır. Bu yapıların yavaş fakat düzenli olarak yapımı ve yıkımı sayesinde elastin ve kollajenin miktarı belirli bir düzeyde sabit kalır. Bu dengenin bozulması sonucu anormal kollajen yapımında artma ve elastin miktarında azalma olur. Kollajen elastin dengesinin bozulması ve kollajen lehine dönmesi arterial

stifnese katkıda bulunur (89). Artmış lümen içi basınç ya da hipertansiyon kollajen yapımını indükler (90). Artmış arterial stifnesi olan damarların intima tabakalarının histolojik olarak incelenmesinde anormal ve dizilimi bozulmuş endotel hücreleri, artmış kollajen, bozulmuş ve parçalanmış elastin, düz kas hücre infiltrasyonu, makrofaj ve mononükleer hücreler, artmış matriks metalloproteinazlar, intraselüler adezyon molekülleri ve sitokinler görülmüştür (91) Ekstraselüler matriks kollajen, elastin, glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşmaktadır. İlk iki molekül yapısal bütünlüğü ve elastisiteyi sağlar ve çoğunlukla katabolik matriks metalloproteinazlarla (MMPs) regüle edilir. MMPs'ler kollajen ve elastini yıkma özellikleri sayesinde ekstraselüler matriksi yıkarak daha az etkin olan kollajen yapısının oluşmasına ve elastin yapısında bozulmaya neden olur. Nonenzimatik protein glikolizasyonları sonucu meydana gelen glikolizasyon ürünleri kollajen gibi uzun ömürlü proteinler arasında geriye dönüşümsüz çapraz bağlantılara neden olarak da arterial stifnese katkıda bulunur (92). Bu kollajen yapıları daha sert olup hidrolitik olarak yıkıma dirençlidir. Bu nedenle arterial yapıda kollajen moleküllerinin birikimi olur (93). Benzer olarak elastin glikolizasyon ürünlerine duyarlıdır ve bu duyarlılık nedeniyle arterial yapıda miktarı azalır (94). Ayrıca bu glikasyon ürünleri nitrik oksit yapımını azaltırken nitrit peroksit gibi oksidan maddelerin yapımını artırarak endotel fonksiyonlarını etkileyebilir (95). Glikolizasyon ürünleri immunoglobulin reseptörleri aracılığıyla stres sinyallerini ve inflamatuvar cevabı stimüle ederek okside radikallerin, proinflamatuvar stokinlerin, büyüme faktörlerinin ve hücresel adezyon moleküllerinin yapımını artırır. Bu mediatörler matriks metalloproteinazlar aracılığıyla arterial stifnesi artırır, endotel disfonksiyona neden olurlar, vasküler hasara cevabı azaltırlar, anjiogenezi etkilerler ve aterosklerotik plak oluşumunu provake ederler (96). Vasküler yapılarda lipid birikimi ve aterosklerotik lezyonlarının oluşumunun arterial stifnese katkıda bulunup bulunmadığı net değildir. İzole hiperkolesterolemisi olan genç hastalarda arterial kompliansın normal hatta artmış olduğu bulunmuştur (97). İlerleyen yaşla birlikte endotel fonksiyonlardaki belirgin bozulmaya bağlı olarak arterial kompliansla LDL arasındaki ilişki negatif olmaktadır (98).

2.4.7. Arterial Stiffneste Hücresel Rol

Yapısal değişikliklere ek olarak arterial stifnes belirgin olarak endotelial hücre sinyallerinden ve vasküler düz kas hücrelerinin tonusundan etkilenir. Düz kas hücre

tonusu hücre geriliminden, kalsiyum sinyalindeki değişimlerden, anjiyotensin II (99), endotelin (100), oksidan stres (101) ve nitrik oksit gibi parakrin mediatörlerden etkilenir. Endotel disfonksiyonunda asetilkoline bozulmuş vazodilatasyon cevabı vardır. Bu bozulmuş cevap nitrik oksit, endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktörler, konstriktör hormonlar ve oksijenazlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (102). Nitrik oksit yapımının azalması ve nitrik oksit sentaz inhibitörünün yapımındaki artış arterial stiffnes ile ilişkilidir (103). Stres, hormon, reaktif oksitler ya da glikolizasyon ürünlerine bağlı olarak nitrik oksitin biyoyarlanımı azalmıştır (104). Peroksinitrit ve diğer oldukça reaktif oksitlere bağlı olarak vasküler tonusta bozulma olmaktadır(105). Birçok çalışmada endotel disfonksiyonunun arterial stifnesin artmasına neden olduğu gösterilmişse de son çalışmalarda bunun tersi olduğu, arterial stifnesin endotel fonksiyonları bozduğu ve stifnesde daha fazla artmaya neden olduğu bulunmuştur(106).

2.4.8. Neuroendokrin Sinyal Ve Tuz

Birçok hormonun arterial stifnesi regüle ettiği bilinmektedir. AnjiyotensinII (AII) kollajen formasyonunu uyarır, matriks remodelingini ve hipertrofiyi tetikler, nitrik oksit bağlı sinyal sistemini bloke eder, oksidatif stresi artırır ve elastin sentezini azaltır (107) . Ayrıca AII inflamatuvar cevabıartıran sitokin ve büyüme faktörlerinin yapımını artırır (108). Aldosteron sentezi AII tarafından regüle edilir. Aldosteron düz kas hücrelerinde hipertrofiye, fibroze ve fibronektin yapımında artışa neden olarak stifnesin artmasına neden olur (109). Diyetle tuz alımının artması arterial stifnesi artırırken ileri yaşlarda tuz tüketimindeki azalmanın arterial stifnesi iyileştirdiği gösterilmiştir (110). Alınan NaCl'ye (tuz) cevap olarak düz kas tonusu değişir; düz kas hücrelerinde hipertrofi, kollajen ve elastin yapımındaki aşırı artmaya bağlı olarak arterial duvarın medial tabakası kalınlaşır (111). Sodyum alımı nitrik oksit yapımını ve biyoyarlanımını azaltarak endotel fonksiyonlarda bozulmaya neden olur (112).

2.4.9. Glukoz, İnsulin Ve Arterial Stifnes

Diabetli ve metabolik sendromlu hastalarda hemen her yaş grubunda arterial stifnesin artmış olduğu gözlemlenmektedir (113). Arterial stifnes ile insülin rezistansı arasındaki pozitif ilişki göz önüne alındığında buradaki temel suçlunun insülin direnci olduğu görülür (114). Kronik hiperglisemi ve hiperinsülinemi lokal olarak renin – anjiyotensin - aldosteron (RAAS) sisteminin aktivasyonuna ve vasküler

dokularda anjiyotensin I reseptörlerinin ekspresyonuna (115), vasküler duvarlarda hipertrofi ve fibrozise (116) neden olur. Hiperinsülineminin kendisinin proliferatif bir etkisi vardır (117). Bozulmuş glukoz toleransı kollajenin nonenzimatik glikolizasyonunu indükler ve arterial yapıların mekanik özelliklerini değiştirir (118). Yüksek LDL, serbest yağasitleri (119), endotelin I, düşük adinopektin seviyesi (120), natriüretik proteinler (121) artmışolan arterial stifnesi daha da artırır. Arterial stifnes sadece aşikar diyabetin bir sonucu olmayıp insülin direncinin başladığı erken dönemlerde meydana gelen hormonal ve metabolik anormalliklerinin de bir sonucudur.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1.HASTALAR

Bu çalışma Temmuz 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Semiha ve Asim Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi periton diyalizi ünitesinde periton diyalizi yapan hastaların incelendiği prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya alınan hastalara, yapılacak işlemler anlatılarak yazılı onamları alındı. Çalışmanın, Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Toplam 221 aday hasta içerisinde 156 hasta çalışmaya dahil edildi. Altmış beş hastadan 32 hasta aletli periton diyalizi yaptığı için, 4 hasta malignite öyküsü olduğu için, 6 hasta periton diyalizine başlayalı 3 aydan daha kısa süre olduğu için, 1 hasta kronik romatizmal kalp kapak hastalığı olduğu için, 22 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmediği için çalışmaya alınmadı. Bilinen bir hastalığı olmayan 31 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

3.1.1. Hastaların çalışmaya kabul edilme kriterleri

Üç aydan uzun süredir periton diyalizi yapıyor olmak

Hastanın çalışmaya katılmak için onay vermesi.

Dışlama kriterleri

Malign hastalığının olması

Kronik romatizmal kapak hastalığının olması

Konjenital kalp kapak hastalığının bulunması

Aletli periton diyalizi yapması

Onay vermemesi

Son 1 ay içerisinde geçirilmiş hastanede yatışı gerektiren bir enfeksiyon, kardiyovasküler olay yada başka bir problemi olan hastaların çalışmaya alınması 1 ay geciktirildi.

3.2.ÇALIŞMA PLANI

İki yıllık takipli prospektif kohort çalışması olarak yapıldı. Hastalar ortalama $19,01 \pm 6.52$ ay takip edildi. Çalışmanın başlangıcında hastaların ayrıntılı anamnezi alındı. Hastaların yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü sorgulandı. Kullandığı ilaçlar kaydedildi. Ortopne, dispne gibi kalp yetmezliği semptomları sorgulandı. Periton diyalizi başlangıç tarihi, kronik böbrek hastalığı sebepleri ve komorbid hastalıklarının olup olmadığı hasta dosyaları araştırılarak öğrenildi. Fizik muayeneleri yapıldı. Sistolik-diastolik kan basınçları ölçüldü. Hastaların boy ve kilosu ölçüldü ve beden kitle indexleri (BKI)' leri hesaplandı.

3. 2.1. Hastaların Takibi Ve Sonlanım Noktaları

Hastalar ekokardiyografileri yapıldığı tarihten itibaren 24 ay takip edildi. İki aylık dönemlerle poliklinik kontrolleri yapıldı.

Sonlanım Noktaları

1. Ölümcül yada ölümcül olmayan kardiyovasküler olay geçirilmesi

Kardiyovasküler olaylar konjestif kalp yetmezliği atağı, anjina, myokard infarktüsü, dökümanate edilmiş aritmi, serebrovasküler atak (tromboembolik, hemorajik), periferik damar hastalığı, geçici iskemik atak olarak belirlendi. Hastanın birden çok kardiyovasküler olay geçirmesi durumunda analizlere ilk kardiyovasküler olay dahil edildi. Bu hastaların takibine çalışma bitene yada hasta ölene kadar devam edildi.

2. Kardiyovasküler olaylara bağı ölüm

Tüm kardiyovasküler nedenlere bağı ölümler ve ani ölüm bu kategoriye alındı.

Ani ölüm: Herhangi bir ölümcül durumu olmayan bir hastada semptomların başlamasından itibaren ilk bir saat içinde meydana gelen ölümler ani ölüm olarak kabul edildi.

3. Tüm nedenlere bağı ölümler

Kardiyovasküler olaylar ve ölümler hasta kayıtlarından ve gerektiğinde ilgili hekimlerle görüşülerek tespit ve teyit edildi. Evde meydana gelen ölümlerde telefon aracılığıyla hasta yakınları ile temas kurularak ölüm nedeni anlaşılmaya çalışıldı.

Hemodiyalize transfer edilen hastalardan ilk üç ay içinde gerçekleşen ölümler yada kardiyovasküler olaylar çalışmaya dahil edildi.

3.3.LABORATUVAR

Çalışmanın başlangıcında çalışmaya alınan tüm hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alınan kan örneklerinden serum kalsiyum, fosfor, albümin, glukoz, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit, total kolesterol düzeyi çalışılarak kaydedildi. Hastaların tüm biyokimyasal parametreleri Synchron LX System(s) chemistry enformasyon sheet cihazı ile orijinal kiti kullanılarak ölçüldü. Testlerin normal referans aralıkları: glukoz:74-106mg/dL, Ca:8.8-10.6 mg/dL, P: 2.4- 4.7 mg/dL, albumin: 3,5-5,2 g/dL , HDL: 40-60 mg/dL, trigliserit: 35-150 mgdL, total kolesterol: 160-200mg/dL idi. Tüm hastaların tam kan sayımı Roche Sysmeks Cihazı ile orijinal kiti kullanılarak ölçüldü. Testlerin normal referans aralıkları lökosit:4.8-10.8 10^3 hcr/ μ L, trombosit:130-400 $10^3\mu$ L ve hemoglobin:erkek 14.0-18.0 g/dL, kadın 12,0 -16.0 g/dL. Tüm hastalardan PTH düzeyleri nükleer tıp laboratuarında radioimmünoassay yöntemi ile immünotech kiti kullanılarak çalışıldı.

3.4. EKOKARDİYOGRAFI

Çalışmanın başlangıcında tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna ekokardiyografik ölçümler yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler 2,5 MHz transduserli Vivid 7 Dimension® (GE Vingmed Ultrasound AS N-3190 Horten, Norway) ekokardiyografi

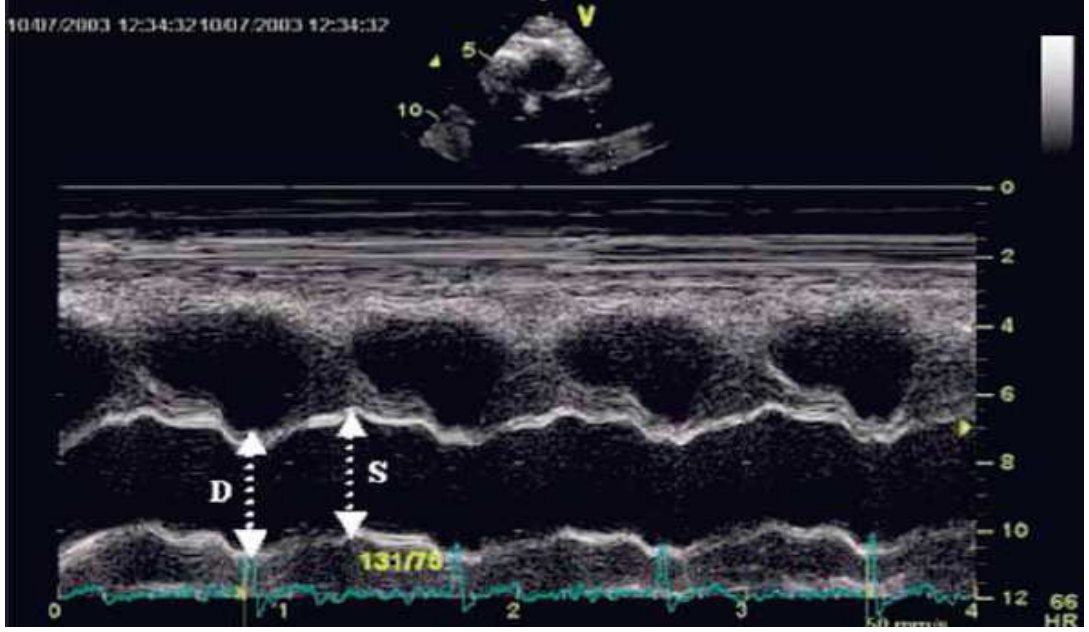
cihazı ile yapıldı. Tüm ekokardiyografi ölçümleri aynı kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerdiği şekilde (3) standart pencerelerden; M-Mode, iki boyutlu, pulse dalga Doppler, renkli Doppler ve pulse dalga Doku Doppler ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüleme kullanılarak sol ventrikül diyastol sonu (LVDÇ) ve sistol sonu çapları (LVSC) ölçüldü. Aynı pencereden interventriküler septum kalınlığı (İVSK) ile sol ventrikül posteriyor duvar diyastolik kalınlığı (LVPK) hesaplandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) Teicholz ve arkadaşlarının önerdiği formülle ölçüldü. Sol ventrikül kitlesi (LVK) için ise Reichek ve Devereux formülü kullanıldı (3).

$$\text{Buna göre; LVK(gr)} = 1.04 \times 0.8 \times [(LVPÇ + İVSC + LVDÇ)^3 - (LVDÇ)^3]$$

Sol ventrikül kitle indeksleri (LVKİ), sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına oranı ile elde edildi (3).

Mitral, aort ve triküspit kapaklara ait kaçak akımlar, Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerdiği standart pencerelerden renkli Doppler ve pulse dalga Doppler ile incelendi. İncelenen kapaklarda orta ve ciddi kaçak akım tespit edilenler çalışmaya alınmadı. Yine bu kapaklara ait darlık örnekleri apikal dört ve beş boşluk görüntülemede pulse dalga ve continue dalga doppler ekokardiyografi kullanılarak değerlendirildi. Orta ve ciddi darlık saptananlar çalışmaya alınmadı.

Arteriyel stiffness için sistolik ve diastolik arteriyel duvar kalınlıkları ölçülerek kaydedildi. Bu M-mod asendan aorta kayıtları aort kapağın 3 cm kadar üzerinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı (Şekil 8). Aortun sistolik çapı (AoS), aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise (AoD) EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı. Arka arkaya 5 atımda ölçüm yapıldı ve ortalama alındı.



Şekil 8. Aortun sistol ve diastol sırasında çaplarının ölçümü.

Eş zamanlı olarak hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları sağ koldan, iki dakika aralıkla iki kez MEC 1000 hasta monitör cihazı ile oscillometric yöntemle ölçüldü. İki ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi. Hastaların nabız basınçları hesaplanıp kaydedildi. Hastaların nabızları sayılarak kaydedildi.

3.5.AORTİK STİFNESİN HESAPLANMASI

Tüm analizlerde arteriel stifnesin belirleyicisi olarak Aortic stiffness index β (ASİ β) kullanıldı.

$$ASİ\beta = \ln (SKB / DKB) / [(SD - DD) / DD]$$

formülü kullanılarak hesaplandı (4).

SD:Sistolik çap, DD: Diastolik çap, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, Ln: doğal bir logaritma

3.6.REZİDÜEL RENAL FONKSİYONUN BELİRLENMESİ VE DİYALİZ İNDEKSLERİ

Tüm hastaların rezidüel renal fonksiyonları ve periton diyalizi indexleri çalışmanın başında belirlendi. Diyaliz yeterliliği Kt/V üre ölçümü ile belirlendi (5). Yirmidört saatlik idrar toplanmasıyla hesaplanan üre ve kreatinin klirenslerinin ortalaması Rezidüel GFR olarak kaydedildi (6). Total üre klirensine periton diyalizinin katkısı ayrıca hesaplandı (7). Peritoneal transport özelliklerinin belirlenmesi için standart peritoneal equilibration testi (PET) kullanıldı (7).

3.7. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilerde iki grubun karşılaştırılması Student T testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde grupların karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Katagorik verilerde grupların karşılaştırılması Ki- kare analizi ile gerçekleştirildi. ASIβ'yı etkileyen bağımsız değişkenlerin bulunması amacıyla lineer regresyon analizi yapıldı. Lineer regresyona analizine serum glukoz, albümin, kreatinin, HDL, total kolesterol, trigliserit, CaXP, parathormon, DP kreatinin, rezidüel renal fonksiyon, yaş, BKI, pulmoner arter basıncı (PAB), hemoglobin, sol ventrikül kitle indeksi, periton diyaliz süresi, Kt/V üre. parametreleri katıldı. Normal dağılım göstermeyen ASIβ, glukoz, LV kitle indeksi, PTH, DP kreatinin, HDL, RRF, PAB, periton diyaliz süresi, BKI, total kolesterol, Kt/V üre değerlerinin logaritması alınarak normal dağılıma dönüştürüldü. Modelde Back Ward (geriye doğru eleme) yöntemi kullanıldı.

Hastaların sağ kalımını etkileyen parametrelerin bulunması için Cox regresyon analizi yapıldı. Cox analizine dahil edilen parametreler yaş, cinsiyet, diyabet, kardiyovasküler hastalık hikayesi, hemoglobin, total Kt/V üre, rezidüel renal fonksiyon, periton diyaliz süresi, sigara, EF, LV kitlesi, ASIβ ve albumindi.

Hasta kohortu ASIβ değerine göre 4 çeyreğe ayrıldı. Bu çeyreklerin kardiyovasküler olaysız (ölümcül yada ölümcül olmayan) yaşam süreleri Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 156 hasta dahil edildi. Otuz bir sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Hastaların yaş ortalaması 48.20 ± 13 olup, %51'i erkekti. Ortalama takip süreleri 19.1 ± 6.5 aydı. Takip süresince 24 hasta (%15,4) hemodiyalize geçti. On iki hasta (%7.7) başka merkeze nakil oldu. On iki hastaya (%7.7) renal transplantasyon yapıldı. Çalışmaya girişte hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4' te gösterildi.

TEMEL KARAKTERİSTİK BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama periton diyalizi süreleri 41.18 ± 33.47 aydı ve %23.7'si diyabetikti. Toplam Kt/V ortalamaları 2.48 ± 0.78 di. Rezidüel GFR leri 5.92 ± 3.93 ml/dk/1.73m² di. Hastaların %10.25' inde daha önceden bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Hastalarda sigara içme oranı %23.7'di (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların çalışma başlangıcındaki klinik ve demografik özellikleri^a

Yaş (yıl)	48.20±13
Cinsiyet (Erkek n ,%)	80 (%51)
Renal Hastalık	
Hipertansif Nefropati (n,%)	55 (%35.3)
Diyabetik Nefropati (n,%)	36 (%23.1)
Glomerülonefrit (n,%)	9 (%5.8)
Diğer ve Bilinmeyen (n,%)	62 (%35.8)
Diyaliz Süresi (ay)	41.18±33
Ortalama Takip Süresi (ay)	19.01±6.52
Komorbit Kardiyovasküler Hastalık (n,%)	16 (%10.25)
Diyabetes Mellitus (n,%)	37 (%23.7)
Toplam Kt/V Üre	2.48±0.78
Rezidüel GFR (ml/dk/1.73m²)	5.92±3.93
Diyalizat Plazma /Kreatinin Oranı	0.70±0.11
Sigara Kullanımı (n,%)	37 (%23.7)
Antihipertansif İlaç Kullanımı	
Kalsiyum Antagonisti (n,%)	73 (%46.8)
ACEİ veya ARB (n,%)	44 (%28.2)
β Blokör Kullanımı (n,%)	26 (%16.6)
HMG-KoA Redüktaz İnhibitörü Kullanımı (n,%)	20 (%12.8)

^a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ACEİ: Anjiotensin converting enzim inhibitörü
ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

DEMOGRAFİK VE BİYOKİMYASAL BULGULAR

Çalışmaya Girişte Hastalarda ve Sağlıklı Kontrollerde Demografik ve Biyokimyasal Özellikler

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve biyokimyasal veriler Tablo 5’te verildi.
Hasta ve kontrol grubu arasında yaş cinsiyet ve beden kitle indeksi bakımından

anlamli fark yoktu ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında kalsiyum fosfor çarpımı, total kolesterol, LDL, trigliserit ve lokosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı ($p>0.05$). Serum kreatinin, kan üre azotu (BUN) ve glukoz SAPD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Hemogloblin, trombosit, serum albumin ve HDL kontrol grubunda daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo5).

Tablo 5. Çalışmaya girişte hastalarda ve sağlıklı kontrollerde demografik ve biyokimyasal zellikler^a

	HASTALAR (n=156)	SAĞLIKLI KONTROL(n=31)	P değer
Yaş (yıl)	48.20±13	49.90±8	0.356
Erkek Cinsiyet (n,%)	80 (%51.28)	13(%41.93)	0.342
BKI (kg/m ²) ^b	24.59 (22.11-29.68)	25.97 (24.22-27.34)	0.405
Sigara Kullanımı (n,%)	37(%23.7)	11 (%35.5)	0.252
Trigliserit (mg/dl) ^b	141 (91-206)	150 (91-252)	0.591
Total Kolestrol (mg/dl) ^b	188.5 (157-220)	199 (150-213)	0.983
LDL (mg/dl)	123±40	113±30	0.183
HDL (mg/dl)	33±12	40±10	0.010
KalsiyumXFosfor (mg/dl) ^b	38.17 (30.53-45.30)	34.65 (32.00-38.80)	0.132
BUN (mg/dl)	54±16	13±4	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	9.2±3.4	0.78±0.17	<0.001
Glukoz (mg/dl) ^b	99 (92-120)	89 (78-98)	<0.001
Albumin (g/dl)	3.19±0.46	3.95±0.41	0.001
Hemoglobin (g/dl)	11.18±1.80	14.54±1.20	<0.001
Trombosit (10 ³ /l)	247±68	291±55	0.001
Lokosit (10 ³ /l)	7.33±2.11	7.24±1.12	0.815

^a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b: Ortanca (%25-%75 percentil)

BKI: Beden kitle indeksi, BUN: Kan re azotu, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Kardiyovasküler Olay Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Temel Karakteristik Bulgularının Karşılaştırılması

Kardiyovasküler olay geçiren ve geçirmeyen iki grup arasında cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara kullanımı, SAPD süresi, hipertansiyon oranları, peritonit geçirme oranı, antihipertansif ilaç kullanım oranları, anti hiperlipidemik ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kardiyovasküler olay geçiren hastalar daha yaşlıydı ($p<0.001$). Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastaların takiplerinde daha fazla kardiyovasküler olay meydana geldi ($p<0.001$). Kardiyovasküler olay geçiren grupta aspirin kullananlar daha fazlaydı ($p<0.001$). Kardiyovasküler olay geçiren hastalarda nitrat kullanımı daha fazlaydı ($p=0.035$). Kardiyovasküler olay geçiren hastaların % 12'si eritropoetin hormon tedavisi almaktayken, bu oran kardiyovasküler olay geçirmeyenlerde % 51.9 du ($p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Kardiyovasküler olay geçiren ve geçirmeyen hastaların demografik bulguları

Verileri ve İlaç Kullanımı ^a

	KVO YOK (131)	KVO VAR(25)	P değeri
Yaş (yıl)	46±13	57±12	<0.001
Cinsiyet (E/K)	66/65	14/11	0.767
BKI (kg/m ²) ^b	24.33 (22.06-29.72)	26.89 (22.97-29.39)	0.503
Sigara Kullanımı (n,%)	31 (%23.7)	6 (24)	0.971
Periton diyalizi süresi (ay) ^b	30 (15-63)	35 (15-67)	0.590
Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü (n,%)	8 (%6.1)	8 (%32)	<0.001
Diabetes Mellitus (n,%)	22 (%16.8)	9 (%36)	0.053
Hipertansiyon (n,%)	88 (%67.2)	20 (%80)	0.300
Peritonit (n,%)	16 (%12.2)	3 (%12)	0.999
Aspirin Kullanımı (n,%)	9 (%6.9)	9 (%36)	<0.001
Kalsiyum Kanal Blokörü Kullanımı (n,%)	58 (%44.3)	15 (%60)	0.220
ACEİ veya ARB Kullanımı (n,%)	40 (%30.5)	4 (%16)	0.216
Beta Blokör Kullanımı (n,%)	26 (%19.8)	6 (%24)	0.841
Nitrat Kullanımı (n,%)	7 (%5.3)	5 (%20)	0.035
Alfa Blokör Kullanımı (n,%)	51 (%38.9)	9 (%36)	0.959
Eritropoetin Kullanımı (n,%)	68 (%51.9)	3 (%12)	<0.001
Statin Kullanımı (n,%)	17 (%13)	3 (%12)	0.893

^a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b: Ortanca(%25-%75 percentil)

BKI: Beden kitle indeksi, ACEİ : Anjiotensin converting enzim inhibitörü ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

Kardiyovasküler Olay Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Biyokimyasal Bulguları

Kardiyovasküler olay geçiren ve geçirmeyen SAPD hastalarının biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), trigliserit, hemoglobin, trombosit, lökosit, serum kreatinin, kalsiyum fosfor çarpımı, glukoz,

total Kt/V üre, rezidüel renal fonksiyonlar, D/P kreatinin ve parathormon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7). Albümin kardiyovasküler olay gerçekleşen grupta daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Kardiyovasküler olay geçiren ve geçirmeyen hastaların biyokimyasal bulguları^a

	KVO Geçirmeyen (n:131)	KVO Geçiren (n:25)	P
HDL (mg/dl)	34±12	33±10	0.956
Trigliserit (mg/dl)^b	142 (92-206)	130 (78-204)	0.366
Total Kolesterol (mg/dl)^b	194 (158-220)	172 (144-229)	0.338
LDL (mg/dl)	124±39	120±41	0.796
Kreatinin (mg/dl)	9.43±3.56	8.00±2.25	0.054
Albumin (g/dl)	3.22±0.46	2.99±0.43	0.020
KalsiyumXFosfor (mg/dl)^b	38.2 (30.08-46.53)	35.88 (32.88-43.17)	0.852
Glukoz (mg/dl)	117±48	119±43	0.830
PTH (pg/ml)^b	126 (49-252)	90.80 (50-146)	0.204
Hemoglobin (g/dl)	11.13±1.87	11.46±1.39	0.410
Trombosit (10³/µl)	249±67	236±72	0.390
Lökosit (10³/µl)	7.36±2.22	7.17±1.84	0.690
Total Kt/V Üre^b	2.38 (2.09-2.68)	2.13 (1.86-2.82)	0.197
Rezidüel GRF (ml/dk) ^b	4.68 (3.71-6.78)	4.44 (3.72-5.86)	0.676
Diyalizat / Plazma kreatinin 4. saat	0.70±0.11	0.72±0.11	0.370

^a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b: ortanca (%25-%75 percentil)

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, PTH: Parathormon, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein , KVO: Kardiyovasküler olay

EKOKARDİYOĞRAFI VE AORTİK STİFNES İNDEKS β BULGULARI

SAPD Hastaları ve Kontrol Grubu Ekokardiyografi Bulguları ve ASI(β)

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($P<0.001$). Hastaların dakikadaki nabız sayısı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($P<0.001$).

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ise sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek (69 ± 7), SAPD hastalarında ise daha düşük bulundu (64 ± 11) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$) (Tablo 8).

Sol ventrikül diyastol sonu çap (LVDC), sol ventrikül sistol sonu çap, interventriküler septum çapı, sol ventrikül kitle indeksi, mitral kapak E (MV E), mitral kapak A (MV A), değerleri SAPD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. ($p<0.05$) (Tablo 8).

Aort sistolik duvar kalınlığı, aort diyastolik duvar kalınlığı, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPDK), E/A oranı, arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

ASI β , SAPD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Periton diyalizi hastalarında 4.2 (3.22-5.5), kontrol grubunda ise 3.5 (2.5-4.6) bulundu ($p= 0.01$) (Tablo 8).

Tablo 8. SAPD hastaları ve kontrol grubu ekokardiyografi bulguları ve ASI(β)^a

	CAPD HASTALARI(156)	KONTROL(31)	P
ASI(β) ^b	4.2 (3.22-5.5)	3.5 (2.5-4.6)	0.010
SKB(mmHg)	138±26	120±23	<0.001
DKB(mmHg)	85±17	75±12	<0.001
Nabız (atım/dk)	84±12	72±11	<0.001
ASÇ (cm)	3.10±0.39	3.12±0.35	0.787
ADÇ (cm)	2.78±0.39	2.71±0.31	0.391
EF (%)	64±11	69±7	0.004
LVKİ (mg/ m ²)	122.6±43.7	100.3±33.4	0.002
LVEDÇ (cm)	4.8±0.6	4.6±0.7	0.015
LVESÇ (cm)	3.1±0.6	2.8±0.6	<0.001
IVSK (cm)	1.19±0.22	1.09±0.16	0.004
LVPDK (cm)	1.03±0.18	0.99±0.18	0.350
PAB (mmHg) ^b	17 (10-26)	25 (20-27)	0.001
MVE (m/sn)	7.7±2.5	6.8±1.3	0.010
MVA (m/sn)	8.5±2.5	6.7±2.0	<0.001
E/A Oranı	0.97±0.47	1.07±0.28	0.251

^a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b: Ortanca (%25-%75 percentil)

LVDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSC: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVPDK: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, IVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LVK: Sol ventrikül kitlesi, MEV: Mitral E velositesi, MAV: Mitral A velositesi, PAB: Pulmoner arter basıncı, ASÇ: Aort sistolik çap, ADÇ: Aort diyastolik çap, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı. ASI (β): aortik stines indeks (β)

Kardiyovasküler Olay Olan ve Olmayan Hastaların Elektrokardiyografi ve ASİ β Bulgularının Karşılaştırılması

ASİ β KVO geçirenlerde 6.82 (4.45-8.40), KVO geçirmeyenlerde 4.00 (3.20-4.90) bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$) (Tablo 9).

KVO geçiren hastalar ve KVO geçirmeyen hastaların EKO bulguları karşılaştırıldığında, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPDK), mitral kapak E (MV E), mitral kapak A (MV A), E/A oranı, arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Aort sistolik çapı, aort diyastolik çapı, sol ventrikül diyastol sonu çap (LVDÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (LVSC), interventriküler septum çapı, sol ventrikül kitlesi, pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri KVO geçiren hastalarda geçirmeyenlere göre daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 9).

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ise KVO geçirmeyenlerde (66 ± 9), geçiren hastalardan (56 ± 16) daha yüksek bulundu ($p = 0.004$). İnterventriküler septum kalınlığı (IVSK) KVO geçirmeyen SAPD hastalarında daha yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. KVO olan ve olmayan hastaların EKO ve ASİβ bulguları karşılaştırılması

	KVO yok (131)	KVO var (25)	P
ASİ(β) ^b	4.00 (3.20-4.90)	6.82 (4.45-8.40)	<0.001
SKB (mmHg)	137±25	145±28	0.197
DKB (mmHg)	85±17	82±13	0.430
Nabız (atım/dakika)	84±12	86±15	0.659
ASÇ (cm)	3.07±0.39	3.25±0.41	0.047
ADÇ (cm)	2.74±0.38	2.98±0.42	0.006
EF (%)	66±9	56±16	0.004
LVDÇ (cm)	4.8±0.7	5.3±0.7	0.001
LVSC (cm)	3.0±0.6	3.7±0.9	0.001
İVSK (cm)	1.28±0.22	1.17±0.22	0.029
LVPDK (cm)	1.02±0.18	1.08±0.14	0.134
LVK (mg)	204±77	263±86	0.001
LVKİ (mg/m ²)	117.43±40.15	149.70±52.00	0.001
PAB (mmHg) ^b	16 (10-24)	27 (14-41)	0.002
MVE (m/sn)	7.6±2.4	8.0±3.0	0.466
MVA (m/sn)	8.4±2.6	8.9±1.7	0.302
E/A oranı	0.98±0.48	0.94±0.41	0.735

^a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b: ortanca (%25-%75 percentil)

LVDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSC: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVPDK: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, MV E: Mitral E Velositesi, MV A: Mitral A velositesi, PAB: Pulmoner arter basıncı, ASÇ: Aort sistolik çap, ADÇ: Aort diyastolik çap, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı. ASİ (β): Aortik stines indeks (β)

Arteriyel Stifnes için Lineer Regresyon Analizi

Lineer regresyon analizinde ASİ β ile ilişkili bulunan fatörler yaş, Kt/V üre, ve diabetes mellitus olarak bulundu. Yaş arttıkça stifnes artıyordu, diabetes mellitus mevcutiyetide yüksek stifnes değerleri ile ilişkiliydi. Kt/V üre, ASİ β ile ters ilişki

gösterdi. Kt/V üre azaldıkça ASİ β değeri artıyordu. Glukoz log, LVKİ log., PTH log, DP kreatinin log, HDL log, RRF log, PAB log, hemoglobin, trigliserit, periton diyaliz süresi log, CaXP log, Alb, BMI log, kreatinin, total kolestrol log ile stifnes arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 10. Arteriyel stifnes lineer regresyon analizi

a.Bağımlı değişken: ASİ β

Değişkenler	Standardize beta katsayısı	T	P
Sabit katsayı	----	3.152	0.002
Yaş (yıl)	0.376	4.977	<0.001
Kt/V Üre	-0.215	-2.852	0.005
Diyabet Varlığı	0.159	1.941	0.054

Lineer regresyon modeli anlamlıydı $p < 0.001$. R^2 :0.182

SAĞKALIM ANALİZLERİ

Çalışma süresince 25 hasta (%16) öldü. Bu ölümlerden 10'u kardiyovasküler nedenlerden gerçekleşti (5 hasta iskemik kalp hastalığı, 2 hasta serebrovasküler hastalık, 1 hasta kalp yetmezliği, 1 hasta aritmi, 1 hasta ani kardiyak ölüm). Geri kalan 15 ölüm nonkardiyak sebeplerden kaynaklandı (4 hasta peritonit, 7 hasta diğer enfeksiyonlar, 2 hasta solunum yetmezliği, 1 hasta malignite, 1 hasta cerrahi komplikasyon).

Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm İÇin Hastaların Cox Regresyon Analizi

Tüm nedenlere bağı mortaliteyi etkileyen faktörleri tesbit etmek amacıyla hastalara Cox regresyon analizi yapıldı. Tüm nedenlere bağı ölümle ilişkili bulunan faktörler yaş, diyabet, albumin, LVKİ oldu (Tablo 11). Yaş ve LVKİ arttıkça ölüm oranında artıyordu ($p<0.05$). Serum albümin seviyesi azaldıkça ölüm riski artmaktaydı ($p=0.002$). Ayrıca diyabetes mellitus varlığı ölüm riskini 2.33 kat artırmaktaydı fakat bu ilişki istatistiksel olarak sınır bir değerdeydi ($p:0.051$) (Tablo 11).

Multivariyete Cox regresyon analizi sonucunda cinsiyet, kardiyovasküler hastalık hikayesi, hemoglobin, total Kt/V üre, rezidüel renal fonksiyon, periton diyalizi süresi, sigara, aortik stifnes ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. (Tablo.11)

Tablo 11. Tüm nedenlere bağı ölüm için cox regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	p	HR	95%, CI
Yaş	<0.001	1.071	(1.032-1.111)
Diyabetes Varlığı	0.051	2.333	(0.995-5.471)
Albumin	0.003	0.222	(0.082-0.603)
LVKİ	0.004	1.026	(1.008-1.044)

LVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

Kardiyovasküler Nedenlere Bağlı Ölüm İÇin Multivariyete Cox Regresyon Analizi Sonuçları

ASİ β , EF ve diyabet varlığı kardiyovasküler ölümle ilişkili bulundu (Tablo 12). ASİ β değeriindeki bir birim artış kardiyovasküler mortalite riskini 1,248 kat artırmaktaydı (CI: 1.036-1.504). Diyabetik hastalarda kardiyovasküler nedenlere bağı

ölüm riski diyabetik olmayanlara nazaran 4,715 kat daha yüksek bulunmuştur (p=0,036) (CI:1.109-20.051). EF'deki bir birimlik artış kardiyovasküler mortalite riskini % 10.2 azaltıyordu (p=0,001) (Tablo 12).

Yaş, cinsiyet, kardiyovasküler hastalık hikayesi, hemoglobin, total Kt/V üre, rezidüel renal fonksiyon, albümin, periton diyaliz süresi, sigara, LV kitlesi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05).

Tablo 12. Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler: Multivariyete Cox regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	p	HR	CI(%95)
ASİ β	0.020	1.248	(1.036-1.504)
EF	0.001	0.898	(0.848-0.950)
Diyabetes Mellitus	0.036	4.715	(1.109-20.051)

ASİ β: Aortik stines indeks (β)

Kardiyovasküler Olay (Ölümcül yada Ölümcül Olmayan) Üzerine Etkili Faktörler: Cox Regresyon Analizi Sonuçları

25 hasta (%16) ölümcül veya ölümcül olmayan kardiyovasküler olay (KVO) geçirdi. On beş hastada ölümcül olmayan KVO ortaya çıktı (8 iskemik kalp hastalığı, 3 KVH, 3 konjestif kalp yetmezliği, 1 aritmi). Gerçekleşen 25 KVO'ın 15'i iskemik kalp hastalığı (% 9.6), 4'ü (% 2.6) konjestif kalp yetmezliği, 3'ü serebrovasküler hastalık (%1.9), 2'si aritmi (%1.39), 1'i ani kardiyak ölümdü (%0.6).

Yaş, ASİ β ve EF kardiyovasküler olay geçirilmesi ile ilişkili bulundu (Tablo 13). Yaş bir birim arttıkça KVO riski 1.047 kat artmaktadır (p= 0.009). Ejeksiyon fraksiyonundaki bir birimlik artış KVO geçirme riskini (%6.9) azaltmaktadır

($p<0.001$). ASİ β bir birim arttıkça KVO riski 1.239 kat artmaktadır ($p= 0.001$) (Tablo 13).

Cinsiyet, diyabet, kardiyovasküler hastalık hikayesi, hemoglobin, total Kt/V üre, rezidüel renal fonksiyon, albümin, periton diyaliz süresi, sigara, LV kitlesi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 13. Kardiyovasküler olaylar (ölümcül yada ölümcül olmayan) üzerine etkili faktörler: Cox regresyon analizi bulguları

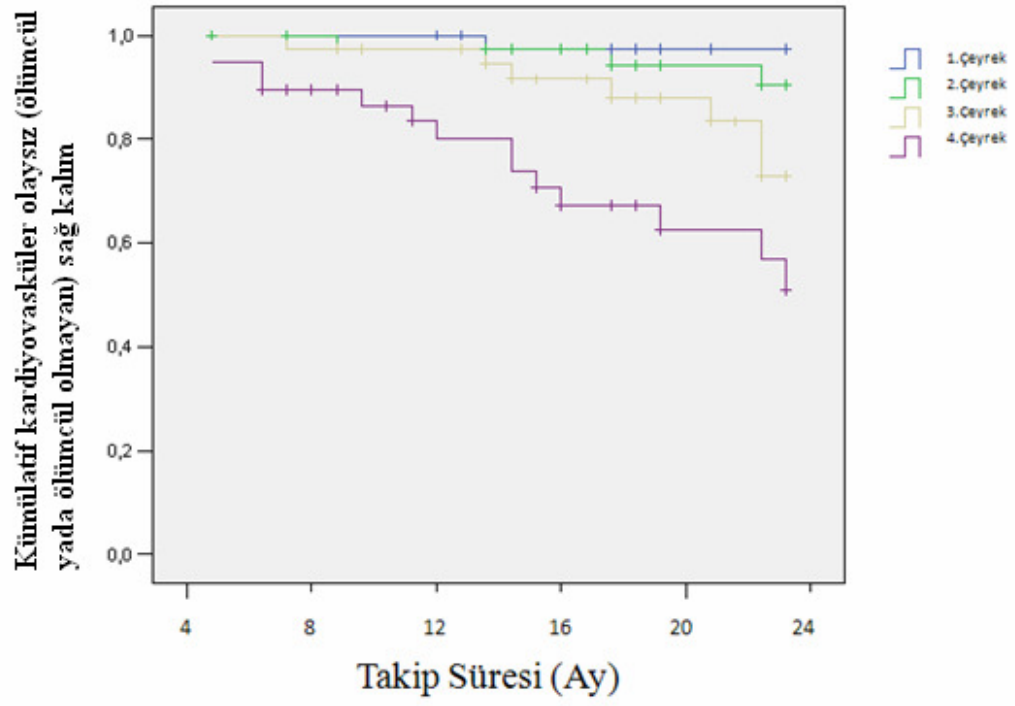
Değişkenler	p	HR	95.0% CI
Yaş (yıl)	0.009	1.047	(1.011-1.083)
ASİ β	0.001	1.239	(1.103-1.392)
EF (%)	<0.001	0.931	(0.899-0.964)

ASİ β : Aortik stifnes indeks β

Kardiyovasküler Olay Geçiren (ölümcül yada ölümcül olmayan) Hastaların Kaplan-Meier Sağkalım Eğrilerilerinin Karşılaştırılması

ASİ β değerlerine göre hastalar 4 çeyreğe ayrıldı. ASİ β değerleri en düşük olanlar Grup 1, en yüksek olan hastalar ise Grup 4 dekilerdi. Grup 1 de 1 olay, Grup 2 de 3 olay, Grup 3 de 7 olay, Grup 4 de ise 14 kardiyovasküler olay meydana geldi. Kaplan-Meier analizinde ASİ β çeyrek gruplarının kardiyovasküler olaysız (ölümcül yada ölümcül olmayan) yaşam eğrileri karşılaştırıldı. Stifnes değeri yükseldikçe KVO'sız geçen sürenin azaldığı tesbit edildi.

Tüm gruplara log rank testi uygulandığında gruplar arasında anlamlı farklar tesbit edildi (P değeri: <0.001). Buna göre Grup 1 ile Grup 3 ($P=0.011$), grup 1 ile 4 ($P<0.001$), grup 2 ile 4 ($P<0.001$) ve Grup 3 ile 4 arasında ($P=0.034$) arasında anlamlı fark bulundu. Grup 1 ile 2 arasında ($P=0.285$) ve Grup 2 ile 3 arasında ($P=0.105$) anlamlı fark bulunamadı (Şekil 9).



Şekil 9. Kardiyovasküler olay geçiren hastaların Kaplan-Meier sağkalım eğrilerilerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Hem ateroskleroz hem de aortun elastik parametrelerinde bozulma muhtemelen tüm damarları kapsayan genel bir süreçten kaynaklanmaktadır. Bu durumda birinin patogeneğinde rol alan faktörün diğesinde de rol alması ve aortun elastik parametrelerinde bozulma ile ateroskleroz arasında güçlü sinerjistik bir ilişki bulunması beklenir. Arteriel stifnes'in kalp üzerine olumsuz etkileri artık daha net bilinmektedir. Koroner arter hastalarında aortun elastik parametrelerinin tekrarlayan akut koroner olaylar için güçlü ve bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (122).

Arteriel stifnes'in artması yansıyan dalğanın geç sistolde erken olarak geri gelmesi sonucunda sistolik kan basıncında artma ve diastolik kan basıncında azalmaya yani nabız basıncında artışa neden olmaktadır. Sistolik basıncın artması sol ventrikül art yükünü artırarak sol ventrikül hipertrofisi meydana getirmekte ve ayrıca kalbin oksijenizasyon ihtiyacını artırmaktadır. Buna karşın diastolik kan basıncındaki azalmaya bağlı olarak diastol esnasında beslenen koroner arterlere giden kan akımı azalmaktadır. Diastolik kan basıncının azalması sonucunda koroner perfüzyon bozulur ve subendokardiyal iskemi meydana gelir. İhtiyacın artmasına rağmen gelen kan akımının azalması kardiyovasküler hastalıkları artırmaktadır (123-124). Vasküler sertliğe bağlı olarak artan nabız basıncının arterial remodelinge, plak oluşumuna neden olduğu, mevcut plaklarda ise progresyon ve rüptüre yol açtığı gösterilmiştir (125). Bu mekanizmaların bazıları; aort sertliği ve stroke arasındaki ilişkiyi de açıklayabilir (126). Ayrıca orta derecede koroner arter hastalığı olan hastalarda

büyük arterlerin sertliğinin egzersize bağlı miyokard iskemisinin major belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (127).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda arteriel stifnes ile ilişkisi gösterilen faktörler yaş, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, inflamasyon ve sigara kullanımıdır (128-131). Bunlara ek olarak KBH'da üremik toksinler ve vasküler kalsifikasyonunda arteriel stifnes ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (132). Yaş arttıkça stifnes'in arttığı bilinmektedir (128). Yaş ilerledikçe endotel fonksiyon bozukluğu ile beraber düz kas hücre proliferasyonu ve lipid birikimi olmaktadır. Buna ilave olarak kollajen miktarı artmakta, elastinde azalma meydana gelmektedir. Proteoglikan birikimi ile ortaya çıkan ateroskleroz, arteryal ve arteriolar duvardaki konsantrik hyalin kalınlaşmaya neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu vasokonstriksiyona sebep olarak damar yatağındaki kompliyansı azaltır. Ateroskleroz ilerledikçe tunika media kalınlaşır ve tunika intima daha sert hale gelerek arteryal elastisiteyi azaltır. Hipertansiyonda yüksek basıncın damar duvarında yaptığı stresden dolayı gelişen yapısal değişiklikler, ateroskleroz ve RAS aktivasyonu arteriel stifnes artışına neden olur (133-136). Diyabetes mellitusta arter duvarında biriken bir takım glikozillenmiş maddeler suçlanmaktadır. Metabolik sendromlu ve diyabetik hastalarda arteryel stifnes artışının ortaya çıkması arteryel stifnes ve insülin rezistansı arasında pozitif bir ilişki varlığını göstermektedir (137-138). Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiotensin tip 1 reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAS) aktivasyonunu arttırarak fibrozis ve hipertrofiye dolayısıyla da stifnes artışına yol açar (139). İnflamasyon ise kollajen artışına ve elastinin yapısında bozulmaya neden olmaktadır.

Arteryel stifnes patogenezindeki temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Media tabakasındaki düz kas dokusunun, düzensiz olarak hyalinize kollajen ile yer değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı damar duvarındaki yapısal bozulmaya neden olmaktadır (140). Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan ve stabilizasyonunu sağlayan temel unsurlar ekstraselüler matrix (ESM) bileşenleri olan kollajen ve elastin adlı iki proteindir. Damarın esneklik ve sertliği bu proteinlerin yapım ve yıkımının dinamik olarak kontrol edilmesiyle düzenlenir. Vasküler hücreler ve inflamatuvar hücreler bu proteinleri yıkan kollajenazları (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler (141). Bununla birlikte,

inflamasyon gibi sitokin ve hücresele elementlerden zengin bir ortam bu kontrolü bozarak aşırı anormal kollajen üretimine ve elastinde bozulmaya sebep olur. Sert damarların histolojik incelemesinde intima tabakası içinde; sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, tümör growth faktör, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (142). Bu anormal bozulmuş endotel hücreleri, endotelyal disfonksiyon gelişimine sebep olarak, artmış düz kas tonusuna, damar hasarına karşı yetersiz cevaba, akım hızına bağlı dilatasyonun bozulmasına, anjiogenezis bozukluklarına ve aterosklerotik plak gelişimine yol açmaktadır. Arteriyel stifnesi etkileyen diğer faktörler anjiotensin-II (Ag-II) ve Endotelin-1 gibi vazoaktif ajanlardır. Ag-II kollajen oluşumunu stimüle eder, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini ve ESM remodellingini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit üretimini deprese eder (107). Diğer bir vazoaktif ajan olan Endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktif etkisiyle basınç artısına ve damarlarda fibrozis gelişimine sebep olmaktadır (106). Ayrıca arteriyel stifnesi değişik etkileri ile arttıran bir faktör de diyetle alınan tuzdur. Tuz kollajen ve elastin yapımını stimüle eder, vasküler düz kas tonusunu artırır ve nitrik oksit üretimini azaltır. Sonuç olarak diyetle alınan tuz endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (143).

KBH'da arteriyel stifnes bu açıklanan risk faktörlerine ilave olarak üremik toksinler ve vasküler kalsifikasyondan önemli derecede etkilenir. Vasküler kalsifikasyon kalsiyum ve fosfat minerallerinin (hidroksiapatit) kardiyovasküler dokuda birikmesiyle olur. Bu uzun yavaş bir süreçtir. KBH'da sık rastlanılan hiperparatiroidi, düz kas hücrelerinde kalsiyum birikimine neden olur (144).

Çalışmamızda arteriyel stifnes ile ilişkili faktörler yaş, Kt/V üre ve diyabet olarak bulunmuştur. İleri yaş ve diyabet varlığı arteriyel stifnes'ı artırırken Kt/V üredeki artışlar arteriyel stifnes değerini düşürmektedir. Kt/V üre periton diyalizinin yeterliliğinin bir göstergesidir. Kt/V ürenin azalması diyaliz yeterliliğinin iyi olmadığının bir işaretidir. Yetersiz diyalizle birlikte hastalarda üremik toksinlerin artış göstermesi beklenen bir sonuçtur. Üremik toksinlerin, özellikle de advanced glycation end products (AGE) adı verilen ve glikozilasyon neticesinde oluşan toksinin arteriyel stifnes ile ilişkisi ortaya konmuştur (144). AGE non-enzimatik yolla kollagen ve elastin ile geri dönüşümsüz çapraz bağlar oluşturur. Etkilenen kollagen

bu durumda daha sert bir hal alır ve hidrolitik parçalanmaya duyarlılığı azalır. Serum AGE düzeyinin serum kreatinin artması ile artış gösterdiği iyi bilinmektedir (144).

Bazı üremik toksinlerin vasküler kalsifikasyonu artırdığı bilinmektedir. Üremi vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücrelere dönüşümünü ve bunu izleyen süreçte vasküler kalsifikasyon gelişimini başlatabilir (145).

Arteriyel stifnesin önemli bir klinik sonucu myokardial hipertrofi olduğu bilinmesine rağmen çalışmamızda ASI β ile sol ventrikül kitle indeksi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Diyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi gelişiminin önde gelen nedenlerinden ikisi hipervolemi ve hipertansiyondur ve bu faktörler miyokard hipertrofisi gelişiminde stifnese nazaran daha baskın rol oynamış olabilir.

Arteriyel stifnes kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren artış gösterir (146). Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında arteriel stifnes'in arttığı iyi bilinmektedir (147). Bununla birlikte diyaliz uygulamalarından hangisinin arteriel stifnesi daha fazla artırdığı tartışmalıdır. Ayrıca yapılan çalışmalarda renal transplantasyon sonrası arteriel stifnes'in azaldığı gösterilmiştir (148).

Keven K. ve arkadaşları renal transplantasyon yapılacak 30 kronik böbrek hastasının (23 hemodiyaliz, 7 periton diyalizi) arteriyel stifnes değerini transplantasyondan hemen önce ve 1 yıl sonra ölçmüşlerdir. PWV değerinin renal transplantasyon sonrasında azaldığını göstermişlerdir ($p < 0.05$) (148).

Covic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 41 hemodiyaliz, 40 SAPD, 20 renal transplantasyon hastası ve kontrol grubu olarakta 20 hipertansif hasta incelenmiştir. Aortik stifnesin bir göstergesi olan pulse wave velocity (PWV) değeri periton diyalizi hastalarında 8.29 ± 1.09 m/s, hemodiyaliz hastalarında 7.19 ± 1.87 m/s, renal transplantasyon hastalarında 6.59 ± 1.62 m/s, kontrol grubunda ise 6.34 ± 1.32 m/s olarak ölçülmüştür. PWV değeri SAPD ve hemodiyaliz hastalarında transplant yapılanlara ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). SAPD ve hemodiyaliz hastaları birbirleriyle karşılaştırıldığında periton diyalizi hastalarında görülen PWV değerindeki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$) (147).

Konings ve arkadaşları hemodiyaliz ve periton diyalizini karşılaştıran diğer bir çalışmada 18 hemodiyaliz, 36 periton diyalizi, 30 henüz diyaliz ihtiyacı olmayan GFR si 10 – 70 ml/dk arasında değişen kronik böbrek hastası ile birlikte 25 sağlıklı

kontrolü incelemişlerdir. Arteria karotis kommunis arterin distensibilite değerleri hesaplanıp karşılaştırılmıştır. Distensibilite GFR'si 10-70 ml/dk olan grupta $12.6 \pm 7.5 \cdot 10^{-3}$ k.Pa, hemodiyaliz hastalarında $11.6 \pm 7.6 \cdot 10^{-3}$ k.Pa, periton diyalizi hastalarında $14.7 \pm 6.2 \cdot 10^{-3}$ k.Pa, sağlıklı kontrol grubunda ise $16.7 \pm 4.6 \cdot 10^{-3}$ k.Pa olarak bulunmuştur. Distensibilite değeri kontrol grubuna göre, son dönem olmayan böbrek yetmezliği hastalarında ve hemodiyaliz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, bu düşüklük periton diyalizi hastalarında anlamlı bulunmamıştır (149).

Sonuç olarak mevcut diyaliz yöntemlerinden hangisinin arteriyel stifnesi daha fazla artırdığı kesin olarak belli değildir. Bu konudaki bilgilerimizi artırmak için prospektif longitudinal geniş çaplı çalışmaların yapılması gereklidir.

Çalışmamızda ASİ β değeri SAPD hastalarında [4.2 (3.22-5.5)] sağlıklı kontrol grubuna [3.5 (2.5-4.6)] nazaran daha yüksek bulundu (p: 0.01).

Periton diyalizi hastalarında ASİ β ile arteriyel stifnesin değerlendirildiği bir çalışma Zopolski ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (150). Bu çalışmada yaş ortalaması 51.7 olan 60 CAPD hastası incelenmiştir. ASİ β değeri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 5.05 ± 1.13 ve 3.24 ± 1.12 bulunmuş. Bizim çalışmamızdan elde edilen ASİ(β) değeri, Zopolski ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada bulunan değerden hafifce düşük görünmektedir (4.2' ye karşılık 5.05). Bu durum bizim hastalarımızın yaş ortalamasının biraz daha genç olmasından kaynaklanabilir (51.7 ye karşılık 48.2).

Son yıllarda arteriel stifnes kardiyovasküler bir risk faktörü olarak dikkatleri üzerine toplamıştır. Yapılan araştırmalarda arteriel stifnesin kardiyovasküler hastalık ve mortalite gelişiminde etkili olduğu hipotezi incelenmiştir.

Willum-Hansen ve arkadaşları, genel popülasyon üzerinde arteriel stifnesin etkisi incelemişlerdir. Yaşları 40 ila 70 arasında değişen 1678 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan bireylerden 608'i (%36.8) hipertansif iken 48 hastada (%2.8) diyabetes mellitus teşhisi mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların arteriyel stifnes değeri PWV ölçülerek belirlenmiştir. Ortalama 9.4 yıllık takip sonrasında 154 kardiyovasküler olay meydana gelirken 62 kardiyovasküler ölüm gerçekleşmiştir. Çalışmada PWV değerindeki her 1m/sn lik artışın kardiyovasküler mortaliteyi 1.2 kat artırdığı bulunmuştur (151). Bir başka çalışmada Anderson ve arkadaşları (152)

genel popülasyonda yaptıkları çalışmada arteriel stifnes ve mortalite arasında ilişki bulmuşlardır [HR:1.13(1.01-1.27)].

Butouyrie ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PWV-kardiyovasküler olay ilişkisini 1045 hipertansif hasta üzerinde araştırmışlardır (153). Hastaların yaş ortalaması 51 ± 12 olup ortalama 5.7 yıl takip edilmişlerdir. Bu süre içerisinde 150 kardiyovasküler olay meydana gelmiştir. Çalışmada esansiyel hipertansiyon hastalarında PWV artışı KVO gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [HR: 1.34, % 95 CI (1.01-1.79)].

Cruickshank ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 60 ± 10 olan 394 diyabet hastası ile 174 sağlıklı yada glukoz intoleransı olan grubu 10.7 yıl takip etmişlerdir (154). Diyabetik grupta % '45 oranında ölüm görülürken, diyabetik olmayan grupta %23 oranında ölüm gerçekleşmiştir. PWV'nin diyabetik hastalarda mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu bulunmuş. [HR: 2.34 % 95 CI (1.5-3.74)].

Yakın bir zamanda yapılan 17 longitudinal çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde aortik stifnesin kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi güçlü bir şekilde tahmin edebildiği gösterilmiştir. Bu metaanalize 15877 hasta dahil edilmiştir ve bu hastaların ortalama takip süreleri 7.7 yıldır. Metaanaliz sonuçları aortik PWV' deki her 1 m/s artışın kardiyovasküler olay, kardiyovasküler mortalite ve toplam mortaliteyi sırasıyla %14, %15 ve %15 artırdığını göstermiştir (155).

Literatürde KBH' da aortik stifnesin mortalite ile ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmaların hemen hemen tamamı hemodiyaliz hastalarında gerçekleştirilmiştir. Bu konuda yapılan ilk çalışma Blacher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır (156). Bu çalışmada 241 hemodiyaliz hastası 72 ± 41 ay süreyle takip edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 51.5 ± 16.3 idi. Takip süresi boyunca 48 kardiyovasküler ve 25 non-kardiyovasküler ölüm görülmüştür. PWV değeri 12 m/sn' nin üzerinde olan hastaların, PWV değeri 9.4 m/sn' nin altında olanlara nazaran toplam mortalite [HR: 5.4 (95 % CI, 2.4-11.9)] ve kardiyovasküler mortalite [HR: 5.9 (95 % CI, 2.3-15.5)] bakımından artmış riske sahip oldukları gösterilmiştir. PWV değerindeki her 1 m/sn'lik artış tüm nedenlere bağlı ölüm riskini 1.39 kat artırmıştır.

Stefanadis C. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (157), arteriyel stifnesin hemodiyaliz hastalarında akut korener olaylar ve kardiyovasküler mortalitenin güçlü

bağımsız belirleyicisi olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada yüksek aortik stifnes değerinin hastalarda %44 risk artışına neden olduğu bulunmuştur.

Son dönem böbrek hastalarında arteriyel stifnes-mortalite ilişkisini inceleyen diğer bir çalışmada Shoji T. ve arkadaşları 265 hemodiyaliz hastası (bu hastaların %50 si diabetikti) ortalama 63 ± 23 ay izlenmiştir. Yaş ortalaması 55.4 ± 10.5 olan bu hastalar aortik PWV' si 8.2 m/sec' in altında ve üstünde olanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve karşılaştırılmıştır. PWV nin yüksek olduğu grupta mortalitenin daha fazla olduğunu bulmuşlardır. PWV' nin kardiyovasküler ve non- kardiyak ölümlerin bağımsız bir prediktörü olduğunu bulmuşlardır (158). Ayrıca diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların mortalite riski karşılaştırıldığında diyabetik grupta kardiyovasküler mortalite riskinin arttığını tesbit edilmiştir.

Literatürde periton diyalizi hastalarında arteriel stifnes ile mortalite ilişkisini inceleyen tek çalışma vardır. Szeto ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada (159) 107 periton diyalizi hastası ortalama 9.4 ± 4.6 ay takip edilmiştir. Aortik stifnes ile mortalite arasında herhangi bir ilişki bulunamamasına rağmen, arteriyel stifnes ve hastaneye yatışlar arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmüştür. Artan stifnes değeri hastaneye yatış sayılarını arttırmıştır. Bu çalışmada arteriel stifnes ile mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki bulunamamasının nedeni takip sürelerinin kısa olması (9.4 ± 4.6 ay) olabilir.

Çalışmamız periton diyalizi hastalarında arteriyel stifnes değerinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortaliteyi tahmin edebileceğini gösteren ilk çalışmadır. ASİ β değeri yaş, komorbid kardiyovasküler hastalık, periton diyalizi süresi, diyabetes mellitus, sigara, sol ventrikül hipertrofisi, serum albumin, hemoglobin ve lipit seviyeleri gibi mortalite üzerine etkili faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler olay ve mortalite üzerinde etkili bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlara göre ASİ β değerindeki her bir birimlik artış kardiyovasküler olay (ölümcül yada ölümcül olmayan) riskini % 23 oranında artırırken, kardiyovasküler mortaliteyi % 24 oranında artırmıştır. ASİ β değerinin toplam ölümler üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Bunun nedeni hastalarımızın % 60'ının kardiyovasküler olmayan nedenlere bağlı ölmüş olması olabilir. Tüm nedenlere bağlı ölümlerde diyabetes mellitus, yaş, albumin ve sol ventrikül kitle indeksinin etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak bu faktörler konumuzun ötesinde olduğu için detaylı olarak tartışılmamıştır Çalışmamızda yıllık toplam ölüm hızı % 8.01 olup bu Türk Nefroloji

Derneğinin 2008 yılı verileriyle (%8.2) benzerdir (8). Ölen 25 hastada 10' u (%40) kardiyovasküler nedenlerle ölmüştür. Türk Nefroloji Derneği'nin ulusal verilerinde kardiyovasküler ölüm oranı % 55 olup çalışmamızdan daha yüksektir. Bu durum enfeksiyon sıklığı ve diyabetik hasta oranı ile ilişkili olabilir. .

Çalışmaya alınan parametrelerin sadece çalışma girişinde bakılmış olması ve bu parametrelerdeki değişimlerin analizlere yansıtılamaması bu çalışma için bir kısıtlama gibi görülmektedir. Bu durum parametrelerin tahmin gücünü azaltabilmektedir.

Sonuç olarak

Bu çalışma ile periton diyalizi hastalarında arteryel stifnesin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu ilk kez gösterilmiştir. Periton diyalizi hastalarında arteryel stifnes ölçümlerinin rutin kardiyovasküler değerlendirme içine dahil edilmesi artmış kardiyovasküler hastalık riski taşıyan hastaların erken teşhis edilmesini ve önleyici tedavilerin daha erken dönemde başlatılmasını sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

1. Arteriyel stifnes SAPD hastalarında sağlıklı kontrol gurubuna göre yüksek bulunmuştur.
2. SAPD hastalarında arteriel stifnes'ı etkileyen faktörler yaş, Kt/V üre ve diabetes mellitusdur.
3. ASİ β ile sol ventrikül kitle indeksi artışı arasında ilişki bulunamamıştır.
4. Arteriel stifnes, kardiyovasküler olay (ölümcül yada ölümcül olmayan) geçiren SAPD hastalarında, geçirmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur.
5. SAPD hastalarında kardiyovasküler olay (ölümcül yada ölümcül olmayan) riskini artıran faktörler: ileri yaş, arteriel stifnes'in artması, EF'nin azalmasıdır.
6. SAPD hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artıran faktörler: ileri yaş, albumin düzeyinde azalma ve sol vetrikül kitlesinin artmasıdır.
7. SAPD hastalarında kardiyovasküler ölüm riskini artıran faktörler: arteriel stifnes'in artması, EF' nin azalması ve diyabetin varlığıdır.
8. Arteriel stifnesin ASİ β kullanılarak belirlenmesi, SAPD hastalarında mortalite ve kardiyovasküler olayları ön görmek için kullanılabilecek non-invaziv bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Best PJ holmes DR. Chronic kidney disease as a cardiovascular risc factor. Am. Heart J. 2003; 143: 386-6
2. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging major shareholders in cardiovascular disease enterprises part 3: cellular and molecular clves to heart and arterial aging. Circulation 2003; 107: 490-7
3. Rossi E, Zuppi P, Pennestr  F . Acromegalic cardiomyopathy. Left ventricular filling and hypertrophy in active and surgically treated disease. Chest. 1992 Oct;102(4):1204-8
4. Nemes A, Timmermans RG, Wilson JH, et al. The mild form of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome) is associated with increased ascending aortic stiffness. Heart Vessels. 2008 Mar;23(2):108-11. Epub 2008 Apr 4. Erratum in: Heart Vessels. 2008 Jul;23(4):293
5. Nolph KD, Moore HL, Twardowski ZJ, et al. Cross-sectional assessment of weekly urea and creatinine clearances in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO J* 38: M139– M142, 1992
6. Van Olden RW, Krediet RT, Struijk DG, et al. Measurement of residual renal function in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 7:745–748, 1996
7. Mak TW, Cheung CK, Cheung CM, et al. Interference of creatinine measurement in CAPD fluid was dependent on glucose and creatinine concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 12: 184–186, 1997
8. S leymanlar G, Serdenge ti K , T rkiyede Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Kayıtları 2008
9. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50(1):235-42

10. Mehrotra R, Nolph KD. Current Status of Peritoneal Dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K (eds). Textbook of Peritoneal Dialysis 2nd (ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000 pp:19-35
11. Maxwell MN, Rockney RE, Kleeman CR, Twiss MR. Peritoneal dialysis. 1. Technique and application. J Am Med Assoc 1959; 20;170(8):917-24
12. Krediet RT. The physiology of peritoneal solute transport and ultrafiltration. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K (eds). Textbook of Peritoneal Dialysis (2nd ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000 pp135-172
13. Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, et al. The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. Kidney Int 1995;48(3):866-75
14. Burkart JM. Adequacy of peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K (eds). Textbook of Peritoneal Dialysis (2nd ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000 pp465-497
15. Blake PG, Sombolos K, Izatt S, Oreopoulos DG. Low serum albumin predicts poor outcome in CAPD and is related to high peritoneal permeability (Abstract). J Am Soc Nephrol 1990; 1:383
16. Blake PG, Flowerdew G, Blake RM, et al. Serum albumin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis -predictors and correlations with outcomes. J Am Soc Nephrol 1993; 3:1501-7
17. Lowrie EG, Lew HL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 1990; 15:458-82
18. Best PJ, Holmes DR. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor. Am Heart J 2003;145:383-6
19. Knight EL, Rimm EB, Pai JK, et al. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: A prospective study. J Am Soc Nephrol 2004; 15,1897-1903

20. Harnett JD, Foley AN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-890
21. Dzau VJ: The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2:27-32
22. Grobbee D.E., Bots M.L.: Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* , 236:567–573, 1994
23. Binder C.J., Chang M., Shaw P.X., Miller Y.I., Hartvigsen K., Dewan A & Witztum JL : Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nature Medicine*, Vol 8, Number 11:1218-1226, 2002
24. Ting HH, Tahirkheli NK, Berger PB, et al. Evaluation of long-term survival after successful percutaneous coronary intervention among patients with chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2001 ;87:630-3
25. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kid Dis* 2001 ;38:398-40
26. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level 16. of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55
27. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-2219
28. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: result from the NHANES I. *Kidney Int* 1999;61:1486-94
29. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47
30. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:718-723

31. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002;137:555- 562
32. Herzog CA. Acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1999;71:S130-3
33. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38 955-962
34. Langston RD, Presley R, Flanders WD, et al. Renal insufficiency and anemia are independent risk factors for death among patients with acute myocardial infarction. *Kidney Int* 2003; 64:1398-1405
35. Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK, et al. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney Int* 2002;62:1776-1783
36. London GM, Fabiani F, Marchais SJ et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1987;31:973-980
37. Coresh J, Longenecker JC, Miller ER, et al. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: S24-S30
38. London GM, Fabiani F, Marchais SJ et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1987;31:973-980
39. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-436
40. Strippoli GF, Craig JC, Manno O, et al. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3154-3165
41. Parish S., Collins R.: Petoral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10.000 Cases And 32.600 Controls in UK. *Br Med J.*, 311:471 – 7, 1995
42. Roserberg L., Palmer JR, Shapiro S.: Decline in the risk of MI among women who stop smoking. *N Eng J Med.* 322:213-217, 1990

43. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 285:2486-2497
44. Lee I.M. , Rexrode K.M., Cook N.R., et al. Physical activity and coronary heart disease in women: s “no pain, no gain” passe? JAMA ,285:1447-54, 2001
45. İçli A Gok , Altunkeser BB, Özdemir K, et al. Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken donem yeni bir risk onbelirleyicisi olarak"Geliş İnsulin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin degerlendirilmesi. Anadolu Kardiyoloji Dergisi , 3:194-201, 2002
46. Bagdade J.D., Ritter M.C., Subbaiah P.V.: Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-depent diabetes mellitus.Eur J Clin Invest, 21:161-7,1991
47. Mahley R.W., Mahley L.L., Bersot T.P., Pepin G.M., Palaoglu K.E. :The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. Turk J Endocr Metab ,1:1-12, 2002
48. Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M., et al. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. J Lipid Res. , 35:871-882, 1994
49. Foley AN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia:clinical outcome and risk factors. Adv Ren Aeplace Ther 1997;4:234-248.24
50. Singal PK, Khaper N, Palace V, et al. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. Cardiovasc Res 1998;40:426-32
51. Doherty TM, Fitzpatric LA, Inoue D, et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arteryel calcification. Endocr Rev 2004; 25:629-672
52. Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W, et al. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. Circulation 2004; 110:3480-3487

53. Qin X, Corriere MA, Matrisian LM, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1510-1516
54. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arteryl calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1943- 1951
55. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-617
56. Peterson LN, Jensen RE, Parnell R: Mechanical properties of arteries in vivo. *Circulation Research*, 8:622-639,1960
57. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869
58. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594–600
59. O'Rourke MF. *Arterial Function in Health and Disease*. Edinburgh: Churchill; 1982.p321
60. Safar ME, O'Rourke MF. *Handbook of Hypertension, Volume 23: Arterial Stiffness in Hypertension*. Elsevier; 2006. p598
61. Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's blood flow in arteries Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 5th ed. Oxford University Press; 2005. p624
62. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng* 1972;10:327–335
63. Taylor MG. Wave travel in arteries and the design of the cardiovascular system. In: Attinger EO, ed. *Pulsatile Blood Flow*. New York, NY, USA: McGraw Hill; 1964. p343–347
64. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050–1055

65. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1993;11:89–98
66. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose
67. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596
68. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000;35:637–642
69. London G, Guerin A, Pannier B, et al. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992;2:10–19
70. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004;22:511–517
71. Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175
72. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension* 2001;38:1461–1466
73. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, et al. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001;530:541–550
74. Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15:24–30
75. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652–1659

76. Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, et al. Effect of exercise on aortic input impedance and pressure wave forms in normal humans. *Circ Res* 1981; 48(3):334- 343
77. Ferro G, Diulio C, Spinelli L, et al. Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92:342-347
78. Brutsaert DL, Paulus WJ. Loading and performance of the heart as a muscle and pump. *Cardiovasc Res*, 1977;11:1-16
79. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HAJ: Microcirculation in Hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001;104:735-740
80. Nichols WW, O'Rourke MF: Properties of the arterial wall. McDonald's blood flow in arteries. Vol. 77. Philadelphia: Lea&Ferbiger; 1988, pp.947-954
81. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005;23:1211-6
82. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-9
83. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2407-14
84. Benetos A, Safar M, Rudnickie A, et al. Pulse pressure: a predictor of longterm cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5
85. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease: the Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:354-60
86. Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046-50

87. Gadrin JM, McClelland R, Kitzman D, et al: M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Heart Study). *American Journal of Cardiology*, 87:1051-1057,2001
88. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596
89. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, et al. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol*. 2001;54:139 –145
90. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, et al. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2566 –2572
91. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003;107:490–497
92. Lee A, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;663:63–70
93. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem*. 2000;275:39027– 39031
94. Winlove CP, Parker KH, Avery NC, et al. Interactions of elastin and aorta with sugars in vitro and their effects on biochemical and physical properties. *Diabetologia*. 1996;39:1131–1139
95. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res*. 2000;86: E50–E54
96. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors binding proteins. *J Biol Chem*. 1994;269:9889 –9897

- 97.** Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, et al. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia Clin Sci (Lond). 1992;83:717–721
- 98.** Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1996;124:249–260
- 99.** Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. Hypertension. 1986;8:553–559
- 100.** Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988;332:411–415
- 101.** Gurtner GH, Burke-Wolin T. Interactions of oxidant stress and vascular reactivity. Am J Physiol. 1991;260:L207–L211
- 102.** D'Alessio P. Aging and the endothelium. Exp Gerontol. 2004;39: 165–171
- 103.** Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation. 1999;99:1141–1146
- 104.** Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. Hypertension. 2001;38:274–279
- 105.** Peng X, Haldar S, Deshpande S, et al. Wall Stiffness Suppresses Akt/eNOS and Cytoprotection in Pulse-Perfused Endothelium Hypertension. 2003;41:378–381
- 106.** Soucy KG, Ryoo S, Benjo A, et al. Impaired shear stress-induced nitric oxide production through decreased NOS phosphorylation contributes to age-related vascular stiffness. J Appl Physiol. 2006 Dec;101(6):1751-9
- 107.** Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. Hypertension. 1986;8:553–559
- 108.** Benetos A, Safar ME. Aortic collagen, aortic stiffness, and AT1 receptors in experimental and human hypertension. Can J Physiol Pharmacol. 1996;74:862–866

- 109.** Kato H, Suzuki H, Tajima S, et al. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 1991;9:17–22
- 110.** Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, et al. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension.* 2004;44:35–41
- 111.** Blacher J, Amah G, Girerd X, et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1997;10:1326–1334
- 112.** Partovian C, Benetos A, Pommies JP, et al. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin. *Am J Physiol.* 1998;274:H1423–H1428
- 113.** Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot “stiffens”. *Hypertension.* 2004;44:22–24
- 114.** Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* 2001;358:1400–1404
- 115.** Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension.* 2001;38:429–433
- 116.** Nickenig G, Roling J, Strehlow K, et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation.* 1998;98:2453–2460
- 117.** Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, et al. Structural alteration in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* 2001;103:1238–1244
- 118.** Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3- kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000;105:311–320

- 119.** Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988;318:1315– 1321
- 120.** Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* 1997;100: 1230– 1239
- 121.** Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:29 –33
- 122.** Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic heart disease. *Eur Heart J* 2000;21:390–396
- 123.** Nichols WW, O'Rourke M: McDonald's. *Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, ed 3. London, England: Oxford University Press; 1990. pp.77-142,216-269
- 124.** Safar ME. Pulse Pressure in essential Hypertension: clinical and therapeutical implications. *J Hypertens* 1989;7:769-776
- 125.** Ku DN, Biz S, Downing JM, et al. Haemodynamics aspects of plaque disruption. In: Fuster V, editor. *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque*. New York, NY: Futura Publishing, 1999:317–26
- 126.** Francesco U.S, Tischa J.M, Hofman A. et al. arterial stiffness and risk of Coronary Heart Disease and stroke, *Circulation* 2006;113:657-663
- 127.** Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, et al: Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:773-779
- 128.** Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. *Theoretical, experimental and clinical principles*, 4th edn. London; arnold 1998:418-76
- 129.** Stefanadis C, Dernellis J, Vlachopoulos C et al. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: Effects of diltiazem. *Circulation* 1997;96: 1853-8

130. Pisavos C, Toutouzas K, Dernellis J et al. Aortic stiffness in young patients With heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am heart J* 1998; 135:64-8
131. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 1997; 95: 31-8
132. Zapolski T, Wysokiński A, Janicka L, et al. Aortic stiffness and valvular calcifications in patients with end-stage renal disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2008 Mar;118(3):111-8
133. Toutouzas K, Stefanadis C, Tsiamis E, et al: Aortic pressure-diameter relation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: new insights. *Diabetologia* 2000;43:1070-5
134. Christensen T, Neubauer B: Arterial wall stiffness in insulin-dependent diabetes mellitus. An in-vivo study. *Acta Radiol* 1987;28:207-8
135. Oxlund H, Rasmussen LM, Andreassen TT, et al. Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:748-52
136. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7
137. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*
138. Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabetic Medicine*, 9:114 –119,1992.
139. Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998
140. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al: Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*, 38: 274 –279,2001

141. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, et al. Glycation cross- links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*, 44: 433– 436,2001
142. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin derived advanced glycosylation end products. *Circulation Research*, 86:E50–4,2000
143. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot “stiffness”. *Hypertension*, 44: 22–24,2004
144. Chue CD, Townend JN, Steeds RP, et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart*. 2010 Jun;96(11):817-23
145. Moe SM, Duan D, Doehle BP, et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int*. 2003 Mar;63(3):1003-11. PubMed PMID: 12631081
146. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial structure and function in end stage renal disease. *Artery Res* 2007; 1:79-88
147. Covic Agoldsmith DJ , Florea L, et al. The influence of dialytic modality on arterial stiffness, pulse wave reflections, and vascular function. *Perit Dial Int* 2004; 24: 365-372
148. Keven K, Calayoglu R, Sengul S, et al. Comparative effects of renal transplantation and maintenance dialysis on arterial stiffness and left ventricular mass index. *Clin Transplant*. 2008 May-Jun;22(3):360-5. Epub 2008
149. Konings CJ, Dammers R, Rensma PL, et al. Arterial wall properties in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2002 Jun;39(6):1206-12
150. Zapolski T, Wysokiński A, Janicka L, et al. Aortic stiffness and valvular calcifications in patients with end-stage renal disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2008 Mar;118(3):111-8
151. Willeum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664-70

152. Anderson SG, Sanders TA, Cruickshank JK. Plasma fatty acid composition as a predictor of arterial stiffness and mortality. *Hypertension*. 2009 May;53(5):839-45. Epub 2009 Mar 23
153. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002 Jan;39(1):10-5
154. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2085-90
155. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27
156. Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. aortic stiffness on survival of patients in end-stage renal disease. *Circulation*,2001feb 20;103(7):987-92
157. Stefanadis JD, Tsiamis E,Stratos C. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *European Heart Journal* 2000;21:390-396
158. Shoji T, Emoto M , Shinora K et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and Cardiovascular mortality in End-Stage renal disease *Journal of the American Society of Nephrology* 2001oct; 12(10) : 2117-24
159. Gao N, Kvan BC, Chaw KM et al. Arterial pulse wave velocity and peritoneal transport characteristics independently predict hospitalization in chinese peritoneal dialysis patients, *Perit dial int*. 2010 jan-feb;30(1):8-5

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hamit KÜÇÜK'e ait, "PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA AORTİK STİFNES İLE KARDİYOVASKÜLER OLAYLAR VE MORTALİTE ARSINDAKİ İLİŞKİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 07. 09. 2010

İmza

Prof. Dr. Mehmet
Yücesoy
Başkan..... İmza

Üye Prof. Dr. Ali İNAL..... İmza

Üye Prof. Dr. Mustafa..... İmza

Üye Doç. Dr. Mehmet Güner Kaya..... İmza

Üye Yrd. Doç. Dr. Murat H. Sipahioğlu..... İmza