

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

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLERİN
HASTALARIN KARDİYAK VE ENDOTEL FONKSİYONLARINA ETKİLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Beşiroğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aydın Türkmen

İSTANBUL-2011

TEŞEKKÜR

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde çalıştığım süre içinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kerim Güler olmak üzere tüm hocalarıma ve uzmanlarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanın Prof. Dr. Aydın Türkmen'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın başından son gününe kadar yanımda olan ve mesai dışı özel zamanından kısararak bana zaman ayıran ve hiçbir yardımı esirgemeyen Uz. Dr. Yaşar Çalışkan'a teşekkür ederim.

Kardiyoloji rotasyonum sırasında bu çalışmayı tez projesi olarak seçmeme vesile olan Prof. Dr. Hüseyin Oflaz'a, hastaların ekokardiyografik ölçümlerini yapan Dr. İbrahim Altun'a, Dr. Ahmet Gürdal'a, yardımlarıyla bana destek olan Uz. Dr. Mehmet Tayfur'a, Dr. Ömer Kaya'ya ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamı yaptığım sırada çalışmakta olduğum romatoloji servisindeki tüm öğretim üyesi ve uzmanlara bana karşı göstermiş oldukları tolerans ve hoşgörü için ayrı ayrı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	2
KISALTMALAR.....	4
ÖZET.....	6
İNGİLİZCE ÖZET.....	7
GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
GENEL BİLGİLER.....	10
MATERYAL VE METOD.....	40
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA.....	55
SONUÇLAR.....	58
KAYNAKLAR.....	59

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

AD: Anabilim dalı

ADMA: Asimetrik Di Metil Arginin

ADP: Adenozin difosfat

AGE: İlerlemiş glikasyon son ürünleri

AMP: Adenozin monofosfat

ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri

Ark: Arkadaşları

AT: Anjiyotensin

AVF: Arteriovenöz fistül

AZA: Azathioprin

BH₄: Tetrahidriyopterin

BKİ: Beden kütle indeksi

BNP: Beyin natriüretik peptit

BS: Brakiyosefalik

Ca: Kalsiyum

CAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi

CCPD: Sürekli alet destekli periton diyalizi

CDC: Kompleman bağımlı sitotoksisite

cGMP: siklik 3'5' guanozin monofosfat

cm: Santimetre

CMV: Sitomegalovirüs

CsA: Siklosporin A

DDAH: Dimetilarginin dimetilaminohidrolaz

DEY: Damar erişim yolu

dk: Dakika

dl: Desilitre

DM: Diyabetes Mellitus

EDD: Endotel bağımlı vazodilatasyon

EDHF: Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKKF: Endotel kökenli konstrüktör faktör

EKRF: Endotel kaynaklı relaksan faktör

ELİSA: Enzim bağımlı immunabsorban değerlendirme

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz

ET: Endotelin

FMD: Akım aracılı damarsal genişleme

FK: Takrolimus

g: Gram

GFH: Glomeruler filtrasyon hızı

GIS: Gastrointestinal sistem

HD: Hemodiyaliz

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

HLA: İnsan lokosit antijeni

hs- CRP: Yüksek duyarlılık C- reaktif protein

HT: Hipertansiyon

ICAM: İnterselüler adezyon molekülü

IDL: Ara yoğunluklu lipoprotein

IFN: İnterferon

Ig: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

IVST: İnterventriküler septum kalınlığı

İTF: İstanbul Tıp Fakültesi

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetersizliği

kg: Kilogram

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

L: Litre

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Lp(a): Lipoprotein a

LVEDD: Sol ventrikül enddiastolik çap

LVESD: Sol ventrikül endsistolik çap

LVM: Sol ventrikül kütlesi

LVMi: Sol ventrikül kütle indeksi

LVPWT: Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı

MCP: Monosit kemoatraktan protein

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

mg: Miligram

MHC: Major Histokompatibilite Kompleks

mHz: Mega Hertz

MICA: MHC Klas I ilişkili zincir A

mm: Milimetre

MMF: Mikofenolat Mofetil

mmHg: Milimetre Civa

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

m²: Metrekare

NADP: Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

ng: Nanogram

NKF-DOQI: National Kidney Foundation's Dialysis Outcomes Quality Initiative

nNOS: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

NO: Nitrik Oksit

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

OKT 3: Muromonab CD3

P: Fosfor

PAB: Pulmoner arter basıncı

PAF: Platelet aktive edici faktör

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü

PD: Periton Diyalizi

PECAM: Platelet-endotelial hücre adezyon molekülü

pg: Pikogram

PGI₂: Prostatiklin

PTH: Parathormon

ROS: Reaktif oksijen ürünleri

RPM: Rapamisin

RRT: Renal replasman tedavisi

RS: Radiosefalik

RT: Renal Transplantasyon

SDBY: Son dönem böbrek yetersizliği

sn: Saniye

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

TNF: Tümör nekroz faktör

tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

Tx: Transplantasyon

TxA₂: Trombaksan A₂

uNOS: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz

USG: Ultrasonografi

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

vWf: Von Willebrand faktör

µl: Mikrolitre

%: Yüzde

ÖZET

GİRİŞ: Kardiyovasküler sistem hastalıkları kronik böbrek yetersizlikli hastalarda sıkça gözükmeyle birlikte morbidite ve mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. SVH gelişmesinde sistemik kan basıncı ve ateroskleroz gibi basınç yükünde artışa yol açan nedenler dışında, hücre dışı volüm artışı, arteriovenöz fistül (AVF) ve anemi gibi volüm yükü artışına neden olan birçok durum rol almaktadır. AVF'lerin hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir. Renal transplantasyon yapılmış olan hastaların çoğu daha önce hemodiyaliz programında takip edilmekte olduğu için transplantasyon sonrasında da çalışan bir AVF'ye sahiptirler. AVF gibi daha çok hemodinamik etkilere bağlı olarak kardiyovasküler bozukluklara yol açabilen bir durumun endotel fonksiyonlarına etkileri henüz bilinmemektedir.

AMAÇ: Renal transplant alıcılarındaki AVF'lerin hastaların kardiyak ve endotel fonksiyonları üzerine etkilerinin transtorasik ekokardiyografi ve farklı bir yöntem olan yüksek rezolüsyonlu B-mod eksternal brakial arter USG ile gösterilmesidir.

METOD: Çalışma kapsamında arteriovenöz fistülü çalışan 93(%46,5), arteriovenöz fistülü çalışmayan 70(%35), hiç arteriovenöz fistül açılmamış 37(%18,5) olmak üzere 3 hasta grubunun kesitsel olarak Eko bulguları, demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Sol ventrikül hipertrofisini değerlendirmek amacıyla ekokardiyografik ölçümlerden LVM ve LVMI değerleri hesaplandı. 81 hastanın brakial arter FMD (akım aracılı damarsal genişleme) ölçümleri yüksek rezolüsyonlu eksternal B mod USG yöntemiyle yapıldı ve AVF varlığının endotel fonksiyonlarına etkisi değerlendirildi. Çalışmanın prospektif kolundaki 45 hastanın 2 yıl sonunda LVM ve LVMI değerleri ekokardiyografik ölçümlerden hesaplanarak bazal bulgular ile karşılaştırma ve korelasyon analizleri yapıldı.

BULGULAR: AVF kapanmış olan grupta saptanan PTH düzeyleri, AVF açık olan ve AVF hiç açılmamış gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı. LVMI değerleri AVF açık olan grupta 2 yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. AVF kapanmış olan hasta grubunda LVM düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptandı. LVMI korelasyon analizinde LVMI'nın yaş ($r=0.273$, $p=0.004$), kreatinin düzeyi ($r=0.299$, $p=0.002$), ürik asit düzeyi ($r=0.383$, $p<0.001$) ve PTH düzeyi ile ($r=0.259$, $p=0.037$) korele olduğu saptandı. AVF açık olan grubun FMD değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. FMD yapılan tüm gruplar üzerinde yapılan korelasyon analizinde FMD değeri ile kreatinin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı.

SONUÇ: Renal transplantasyonlu hastalarda AVF'nin açık olması endotel fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemekle birlikte AVF kapanmış olan grup ile kıyaslandığında sol ventrikül hipertrofisinde anlamlı düzeyde gerilemeye neden olmaktadır. Bu konuda yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde çelişkili sonuçlar göze çarpmaktadır. AVF'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini net olarak açıklayabilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Background: Cardiovascular diseases are frequently encountered disorders in patients diagnosed with chronic renal failure and are independent indicator of morbidity and mortality. Numerous conditions leading to volume overload, such as excess of extracellular volume, arteriovenous fistula (AVF) and anemia, aside from systemic blood pressure and atherosclerosis, play a major role in development of cerebrovascular accident. It has been reported that AVFs in patients undergoing hemodialysis contribute to emergence of atherosclerosis, left ventricle hypertrophy and pulmoner hypertension. Most of the patients who are treated with renal transplantation continue to retain their AVFs which are previously used for hemodialysis access and are still functioning. It remains to be elucidated how the AVFs, a state in which cardiovascular disorders may emerge, based largely on their effects on the hemodynamic state influence endothelial functions.

Objectives: We aimed to study the relation between cardiovascular and enothelial functions by means of transthoracic echogardiography and high resolution B-mode external brachial artery USG, which is regarded as a distinctive method of assessing of endothelial functions.

Methods: In the context of the study 200 patients were recruited and the patients were divided into three groups according to arteriovenous fistula status; group I (n:93, 46.5%) had a functioning AVF, group II (n:70, %35) had a non-functioning fistula and group III (n:37, 18.5%) had no history of AVF operation. Cross-sectional evaluation of demographic features, echocardiographic and laboratory findings of each group was performed. Left ventricle mass (LVM) and left ventricle mass index (LVMI) were derived from measurements obtained by echocardiography. Measurements related to flow-mediated vasodilation (FMD) of brachial artery were done with external B-mode ultrasonography and the relation between the presence of AVF and its impact on endothelial functions was assessed. In a prospective cohort of 45 patients, baseline LVM and LVMI measurements obtained by echocardiography were compared to follow-up measurements obtained at the end of two years and correlation analysis was carried out.

Results: Parathyroid hormone (PTH) values were found to be statistically significantly higher in group II when compared to values of group I, and group III. Baseline LVMI measurements of group I were significantly reduced at the end of 2 years. In group II, LVM values increased significantly 2 years later. Correlation analysis revealed relation of LVMI with age ($r=0.273$, $p=0.004$), serum creatinine level ($r=0.299$, $p=0.002$), serum uric acid level ($r=0.383$, $p<0.001$) and serum PTH level ($r=0.259$, $p=0.037$). FMD measurements were significantly lower in group II in comparison to measurements related to group I and III. A negative correlation was observed between FMD measurements and serum creatinine values in patients from all groups in which FMD measurements were performed.

Discussion: Functional AVF in renal transplant receipients leads to considerable regression of left ventricle hypertrophy whwn compared to patients having a nonfunctional AVF while it is associated with negative effects on endothelial functions. Our findings contradict previous studies. To clearly reveal the relation between AVF and its impact on cardiovascular system we are in need of more clinical trials.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler sistem hastalıkları kronik böbrek yetersizlikli hastalarda sıkça gözükmeyle birlikte morbidite ve mortalitenin bağımsız bir göstergesidir (1). Kronik böbrek yetersizliğinin erken evrelerinden son dönem böbrek yetersizliğine kadar olan süreç içinde sol ventrikül hipertrofisi (SVH), sol ventrikül dilatasyonu, diyastolik disfonksiyon ve sistolik disfonksiyon gibi çeşitli kardiyak bozukluklar oluşmaktadır (2,3). Diyalize başlayan hastaların yaklaşık %75'inde SVH saptanmaktadır (4). Bu hastalarda, basınç ve volüm yükünde artış meydana gelmesine yanıt olarak kalp fonksiyonlarını devam ettirmek amacı ile konsantrik veya eksantrik SVH gelişmektedir(5). SVH gelişmesinde sistemik kan basıncı ve ateroskleroz gibi basınç yükünde artışa yol açan nedenler dışında, hücre dışı volüm artışı, arteriovenöz fistül (AVF) ve anemi gibi volüm yükü artışına neden olan birçok durum rol almaktadır (5). Bunların dışında üremik toksinler gibi hemodinamik olmayan faktörler de SVH gelişimine katkıda bulunur (6,7). Renal transplantasyon sonrası hastaların kardiyak fonksiyonlarında düzelme beklenmesine rağmen, kardiyovasküler sistem komplikasyonları bu hasta grubunda mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir (8). Böbrek transplantasyonunun kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olmasına rağmen özellikle SVH normotansif renal transplant alıcılarında dahi sıklıkla gözlenmektedir (9). Renal transplant alıcılarında SVH gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biri de çalışmakta olan arteriovenöz fistüller olabilir (9). AVF'lerin hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir (10). Bu konuda yapılan çalışmalarda çalışan AVF'lerin kardiyak yakınması olmayan renal transplant alıcılarında dahi kardiyak fonksiyonlarda bozulmalara neden olduğu öne sürülmüştür (11). Ayrıca bu hasta grubunda AVF'lerin kapatılmasından sonra erken dönemde SVH'nin gerilediği bildirilmiştir (11). Öte yandan bu hastalarda uzun dönemde SVH'nin gerilemesine rağmen kan basıncı ve periferik arteriyel dirençte artışa bağlı olarak beklenen olumlu kardiyak etkiler gözlenememiştir (9). Özetle, renal transplant alıcılarında AVF'lerin hastaların klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgularına etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Endotel disfonksiyonu endotelde vazodilatör özelliklerin azalması, proinflamatuvar ve protrombotik durum ile kendini gösteren bir patolojidir. Aterosklerozun erken dönemlerden itibaren endotel disfonksiyonu gözlenebilir (12-14). Bu nedenle, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, diyabet, kronik renal yetersizlik gibi pek çok hastalıkta kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bir belirtisi, hatta

öncüsüdür (15-16). Endotel disfonksiyonu ayrıca prognostik bir faktör olarak da değer taşır ve ciddiyeti ile kardiyovasküler risk arasında ilişki vardır. Endotel disfonksiyonu tanısında endotel bağımlı vazodilatasyon azalması önem taşır. Damar içersindeki kan akımında ani artışa yanıt olarak damar duvarının dilatasyon cevabı reaktif hiperemi olarak adlandırılmaktadır. Sağlıklı bir endotelin vazodilatasyon yapabilme yeteneği ile doğrudan ilişkili olan bu durum, aterosklerozun erken evrelerinde henüz daha plak oluşumu yokken dahi bozulmuş olarak izlenmektedir (17). Yüksek rezolüsyonlu B-mod eksternal vasküler ultrasonografi ile brakial arterin artmış kan akımına bağlı olarak lümen genişliğindeki artış, dolayısıyla endotelin vazodilatasyon yapabilme kapasitesi ölçülebilmektedir (17). Damarı korumaya yönelik yapılan tedavilerin etkinliğinin izleminde de brakial arter ultrasonografisi güvenilir ve uygulaması kolay bir yöntem olarak kullanım alanı bulmaktadır (18). Günümüze kadar yapılmış olan pek çok çalışmada koroner arter hastalığı invaziv yöntemlerle kanıtlanmış kişilerin geçmişte brakial arterden ölçülen akım aracılı vazodilatasyonunun bozuk olduğu gösterilmiştir (14,15). AVF gibi daha çok hemodinamik etkilere bağlı olarak kardiyovasküler bozukluklara yol açabilen bir durumun endotel fonksiyonlarına etkileri henüz bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı renal transplant alıcılarındaki AVF'lerin hastaların kardiyak ve endotel fonksiyonları üzerine etkilerinin transtorasik ekokardiografi ve farklı bir yöntem olan yüksek rezolüsyonlu B-mod eksternal brakial arter USG ile gösterilmesidir. Bu inceleme metodu, son zamanlarda uygulanan ve güvenilirliği gittikçe artan, ucuz, kolay ve tekrarlanması mümkün olan bir yöntemdir. Çalışmaya hasta grubu olarak İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı tarafından izlenen arteriovenöz fistülü halen çalışmakta olan renal transplantlı hastalar ve kontrol grubu olarak arteriovenöz fistülü herhangi bir nedene bağlı olarak transplantasyon sonrası çalışmayan veya hiç AVF açılmamış renal transplantlı hastalar alınacaktır. Bu hastalar İTF Kardiyoloji ABD polikliniğinde değerlendirilecek, sonrasında bu kişilere transtorasik ekokardiografi ve yüksek rezolüsyonlu B-mod eksternal brakial arter USG yapılacaktır. Böylelikle bu bireylerde çalışmakta olan AVF'lerin kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkileri konusunda fikir sahibi olabileceğiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanımı, sınıflaması ve etiyolojisi

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH); etiyolojisi ne olursa olsun üç aydan uzun süre glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olması ve/veya üç aydan uzun süre böbrek hasarı bulgularının olmasıdır. KBH ifadesi böbrek fonksiyonlarının iyi korunduğu böbrek hasarının başlangıcından itibaren tüm böbrek hastalıkları spektrumunu kapsaması nedeniyle kronik böbrek yetmezliği (KBY) yerine kullanılmıştır (19,20).

National Kidney Foundation's Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) kılavuzuna göre KBH tanımı(21):

1. GFH'de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan tetkikleri ile ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması

2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, GFH'nin 3 aydan uzun bir süre 60mL/dk/1.73 m²'den düşük olması

Kronik böbrek hastalığında DOQI sınıflamasına göre GFH'nin 15 mL/dk/1.73 m²'den az olması son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak sınıflandırılır ve üremi varlığında renal replasman tedavilerinin uygulanması için sınır olarak kabul edilir (22).

GFH ölçümünde altın standart inülin klirensidir. Genç erişkin erkeklerde değeri 127±20 ml/dk/1.73 m², kadınlarda 118±20 ml/dk/1.73 m²'dir ve 45 yaşından itibaren her yıl 1 ml/dk azalır. İnülin klirensinin ölçümü masraflı ve pratik olmayan bir metoddur (19). GFH'nin hesaplanması için klinik pratikte en çok kullandığımız metodlar serum kreatinin ölçümüne dayanan Cockcroft-Gault ve daha az hata payı olan Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışma formülleridir (23,24,25).

Tablo2-1 GFH hesaplanmasında kullanılan formüller

Cockcroft-Gault	$[(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık} / 72 \times \text{skr}] \times (0.85 \text{ kadın ise})$
MDRD (altı değişkenli)	$170 \times \text{skr}^{-0.999} \times \text{yaş}^{-0.176} \times \text{sun}^{-0.170} \times \text{salb}^{0.318}$ $\times (0.762 \text{ kadın ise}) \times (1.18 \text{ siyah ise})$
MDRD (beş değişkenli)	$270 \times \text{skr}^{-1.007} \times \text{yaş}^{-0.180} \times \text{sun}^{-0.169}$ $\times (0.755 \text{ kadın ise}) \times (1.178 \text{ siyah ise})$
MDRD (dört değişkenli)	$186.3 \times \text{skr}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203}$ $\times (0.742 \text{ kadın ise}) \times (1.212 \text{ siyah ise})$

skr:serum kreatinin mg/dl, **salb:**serum albumin g/dl, **sun:**serum üre nitrojen mg/dl

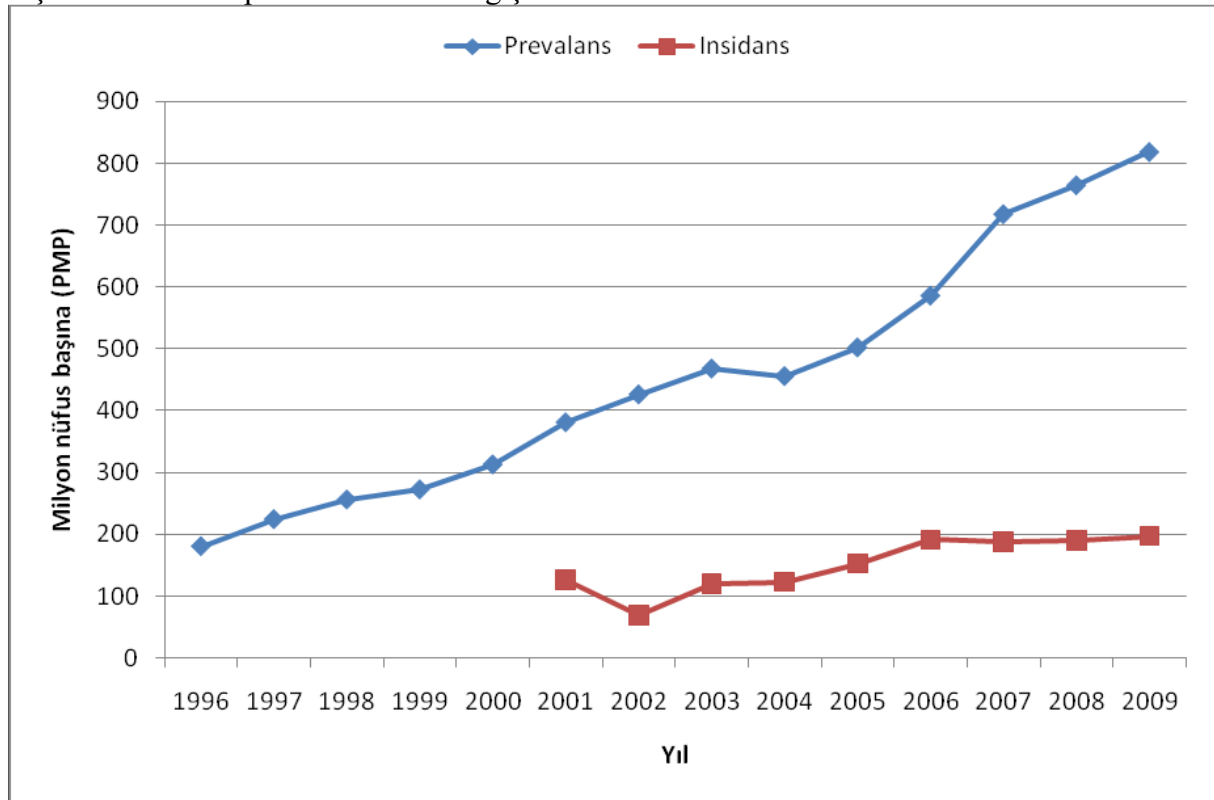
Glomerüler filtrasyon hızına göre KBH evrelendirilmiştir. Evre I KBH, normal veya yüksek GFH ($>90 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) olduğu ancak böbrek hasarının eşlik ettiği durumdur. Evre II KBH, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH'nın bulunması ($60-89 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) durumudur. Evre III KBH'de , GFH'de orta derecede azalma ($30-59 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$), Evre IV KBH'de ise ciddi GFH azalması ($15-29 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) söz konusudur. Evre V KBH son dönem böbrek yetersizliği aşaması olup GFH $15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına indiği ve renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir (19,20).

Tablo 2-2 Kronik böbrek hastalığı evreleri

EVRE	GFH (mL/dk/1.73 m^2)	Tanımlar
1	≥ 90	Normal veya artmış GFH ile böbrek hasarı
2	60-89	Hafif azalmış GFH ile böbrek hasarı
3	30-59	Orta derecede azalmış GFH
4	15-29	Ağır derecede azalmış GFH
5	<15	Son dönem böbrek yetersizliği

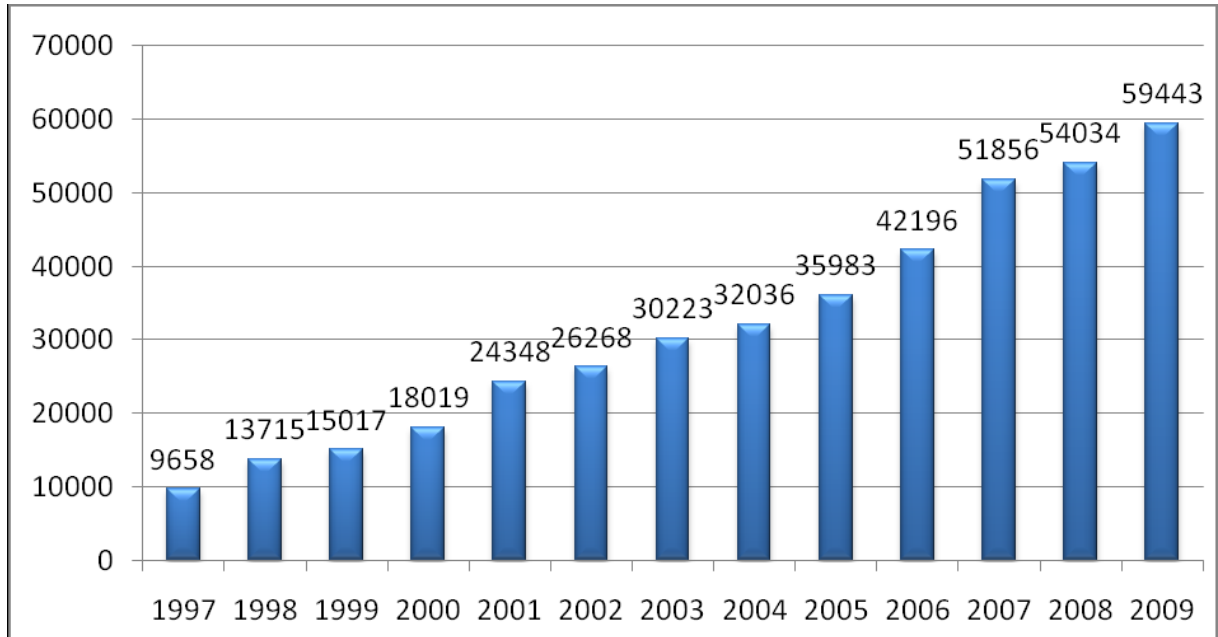
Ülkemizde ve dünyada SDBY prevalansı ve insidansı giderek artmaktadır. Ülkemizde son 10 yıldaki artış prevelansta 5 kat, insidansta 2 kattır ve bu artış hızı batı ülkelerindekinin 2 katıdır (26). CREDİT çalışmasında elde edilen verilere göre 2009 yılı sonu itibariyle ülkemizde toplam 59443 hastanın renal replasman tedavisi (RRT) aldığı tespit edilmiştir. Prevalans milyon nüfus başına 819, insidans ise milyon nüfus başına 197 olarak hesaplanmıştır (şekil 1). RRT alan hastaların sayısındaki artış eğilimi devam etmektedir (şekil 2-2). En sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz (%78.5) olup bunu transplantasyon (%12.4) takip etmektedir, periton diyalizi (%9.1) ise üçüncü sırada gelmektedir (27).

Şekil 2-1 Türkiye'de renal replasman tedavisi gören hastaların, yıllar içinde milyon nüfus başına insidans ve prevalansındaki değişim

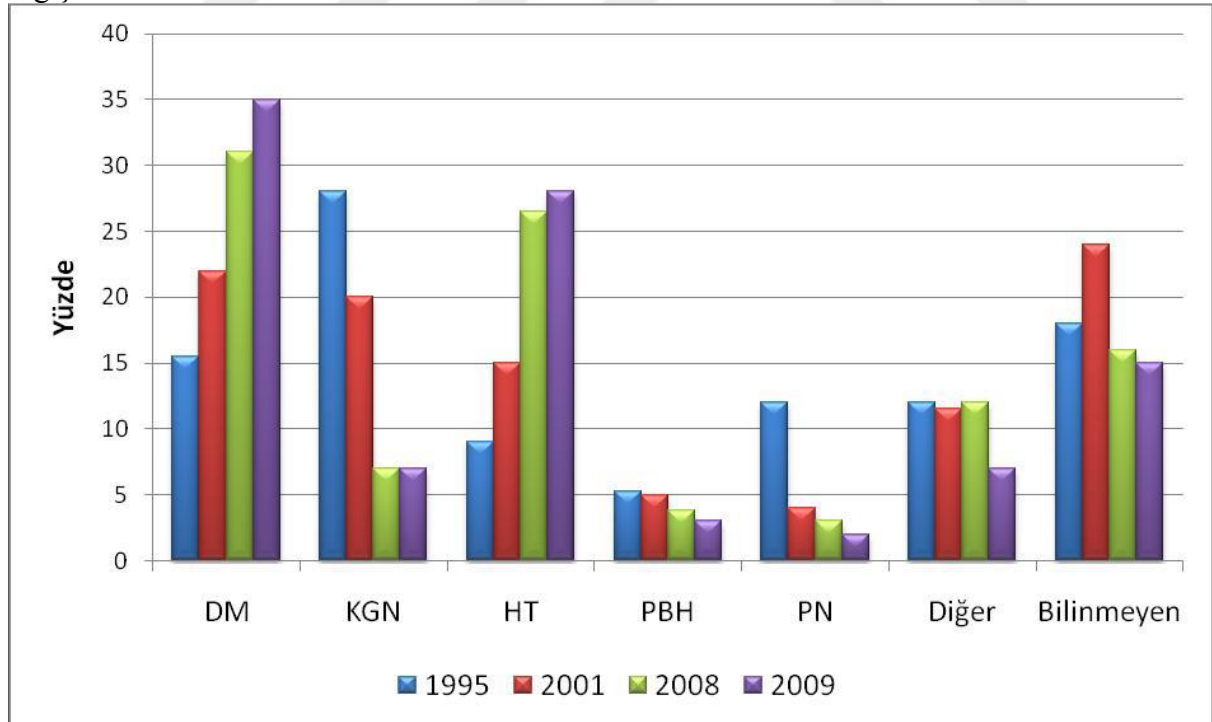


Toplam hemodiyaliz hasta sayısı 46650 olup yıllık artış trendi devam etmektedir. Hemodiyalize 2009 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 12907'dir. Yeni hastalarda en önde gelen etyolojik faktör diabetes mellitus'dur (%35), bunu sırasıyla hipertansiyon (%27), glomerülonefrit (%7), polikistik böbrek hastalığı (%3), piyelonefrit (%3), amiloidoz (%2) ve diğer nedenler izlemektedir. Hastaların %15'inde primer hastalık belli değildir (şekil 2-3) (27).

Şekil 2-2 Türkiye’de 2009 yıl sonu itibariyle renal replasman tedavisi alan hasta sayılarının yıllar içinde değişimi



Şekil 2-3 Renal replasman tedavisi gören hastalarda primer etyolojinin yıllar içindeki değişimi.



DM: Diyabetes Mellitus, KGN: Kronik glomerulonefrit, HT: Hipertansiyon, PBH: Polikistik böbrek hastalığı, PN: Piyelonefrit.

2.1.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Kronik böbrek hastalığında semptomlar genellikle yavaş gelişir ve nonspesifiktir. Üremik semptomların çoğu böbrekle atılması gereken maddelerin kanda birikmesi sonucu ortaya çıkar (28). Üremik hastalarda değişik organ ve sistemlerde görülen başlıca belirti ve bulgular Tablo 2-4’te özetlenmiştir.

Deri

Üremik hastaların soluk, kirli sarı tipik bir renkleri vardır. Bunun nedeni hem anemi hem de ürokrom pigmentinin deride birikmesidir. Bazı hastalarda hiperpigmentasyon görülür. İnatçı kaşıntıya bağlı kaşıntı izleri, metastatik kalsifikasyona bağlı derialtı nodülleri saptanabilir (29). Terde yüksek konsantrasyonda bulunan üre, suyun buharlaşması sonucunda deride beyaz kristal bir toz halinde birikebilir ve bu bulguya üremik frost adı verilir.

Solunum Sistemi

Son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastalarda asidoza bağlı kussmaul solunumu vardır. Hastaların nefesi amonyak kokar. Hipervolemi durumunda akciğer ödemi tablosu ve plevral sıvı gelişebilir (29).

Gastrointestinal Sistem

İnatçı hıçkırık, iştahsızlık, bulantı ve kusma üreminin erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkabilir. Ağızda üre amonyaga parçalandığı için nefeste amonyak kokusu ve ağızda çok sayıda ülserle karakterize üremik stomatid gelişebilir. Üremik hastaların yaklaşık %25’inde peptik ülser görülür. Bazı hastalarda nedeni tam olarak anlaşılamamış olan assit saptanabilir. Gastrointestinal problemler genellikle diyalize cevap verir. HBV ve HCV enfeksiyonları diğer sorunlardır.

Hemopoietik Sistem

Üremik hastalarda en sık rastlanan hematolojik bulgu normokrom, normositer anemidir. Aneminin patogenezinde; eritropoetin yetersizliği, toksik maddelere bağlı kemik iliği supresyonu, ekstrakorpuskuler hemoliz, demir ve folik asit eksikliği, diyaliz hastalarında diyalizörde kan kalması, üremik hemorajik diyateze bağlı kanama rol oynamaktadır. Lokosit kemotaksisi ve fagositozu bozulmuştur, kanda T ve B lenfosit sayıları azalmıştır (30). Trombosit sayısı genellikle normaldir. Kanda guanidinosüksinik asit birikimine bağlı trombosit fonksiyon bozukluğu gelişir ve kanama zamanında uzama olur (31).

Sıvı, elektrolit ve asit-baz metabolizması

Son dönem böbrek yetersizliği gelişene kadar vücutta sodyum ve su dengesi iyi şekilde korunur. Aşırı tuz ve su alınması durumunda hastalarda hipervolemiye ait klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Pek çok hastada bir gün önceki idrar miktarına ek olarak 500 ml sıvı verilmesi ile sıvı dengesi korunabilir. İlerleyici nefron kaybında kısmen altta yatan nefrolojik hastalığa (glomerüler, tübülointertisyel), verilen diüretik tedaviye, kalp yetersizliği ve siroz gibi ek hastalıklara bağlı olarak sodyum birikimi, kaybı yada normal sodyum dengesi olabilir (32). Diyalize girmeyen üremik hastalarda kusma, ishal, yanık gibi sıvı kaybı ile hipovolemiye neden olan durumlar böbrek fonksiyonlarının daha hızlı kötüleşmesine neden olur.

GFH 5 ml/dk/1.73 m² düzeyine gerileyene kadar potasyum dengesi oldukça iyi bir şekilde korunur(32). Üremik hastalarda total vücut potasyumu ve hücre içi potasyum genellikle azalmıştır. Bunun en önemli nedeni bulantı ve kusmalar nedeniyle hastaların yeterince potasyum alamamaları veya aldıkları potasyumu kaybetmeleri, diüretik kullanan hastalarda ve tubulointerstisyel hastalıklarda idrarla potasyum kaybıdır. Hastaların klinikte tespit edilen hücre dışı potasyum düzeyi genellikle yüksektir. Bunun nedeni oliguri ve tubuler sekresyon bozukluğuna bağlı potasyum retansiyonu, katabolizma artışı, asidoza bağlı olarak hücre içi potasyumun hücre dışına çıkması, diyetle fazla potasyum alınması, potasyum koruyucu diüretikler, ACE inhibitörleri ve ARB gibi ilaçlar olarak sıralanabilir.

GFH düşmeye başladığı andan itibaren renal tübüllerden fosfor (P) atılımı azalır, iyonize kalsiyum (Ca) düşer. Hiperfosfatemi ve iyonize Ca düşüklüğü parathormon (PTH) düzeyini artırır. PTH'nın fosfatürik etkisi ile Ca ve P arasındaki denge yeniden kurularak kandaki normal seviyeleri korunur. GFH 25 ml/dk/1.73 m² düzeyinin altına inince serumda fosfor retansiyonu başlar. Aynı zamanda böbrek tarafından sentezlenmekte olan kalsitriol azalmaya başlar ve barsaktan Ca emilimi de bununla beraber azalır. Yani hastada hiperfosfatemi, hipokalsemi, PTH yüksekliği ve kalsitriol eksikliği vardır (33).

GFH 25 ml/dk/1.73 m²'nin altına düşünce arteriyel pH, plazma bikarbonat düzeyi ve arteriyel karbondioksit basıncında düşme gerçekleşir ve artmış anyon açıklı metabolik asidoz gelişir. KBY'de gelişen metabolik asidoz genellikle fazla asit üretimine bağlı gelişmez, daha çok bikarbonat oluşumunu sınırlayan nefron kaybı sonucu gelişir (34).

Endokrin sistem ve metabolizma

KBH'de artmış insülin düzeyi ve insülin direnci mevcuttur. İnsülin ve glukoz kullanımına yanıt bozulmuştur. Böbreğin insülin ve glukagon katabolizmasındaki rolünün azalması, nitrojen solütlerinin birikimi, fiziksel inaktivite ve oksidatif stres sorumlu mekanizmalar olarak gösterilmektedir (32,35). GFH özellikle 50 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde lipid metabolizmasında anormallikler ortaya çıkmaya başlar. Apolipoprotein A içeren lipoproteinlerde azalma (HDL düşüklüğü), apolipoprotein B içeren lipoproteinlerde artma (trigliserid, total kolesterol, VLDL, LDL, IDL, Lipoprotein (a) yüksekliği) ve Lipoprotein lipaz, hepatik lipaz, lesitin kolesterol açıl transferaz enzimlerinin aktivitelerindeki bozukluk başlıca nedenlerdir (36,37). Kadınlarda ve erkeklerde üreme sisteminde anormallikler görülür. Kadınlarda gebelik şansı azalmıştır, spontan abortus, sekonder amenore ve disfonksiyonel uterin kanama, erkeklerde ise impotans ve infertilite sık görülür (28).

Nöromusküler Sistem

Üremide santral ve periferik sinir sistemi tutulumuna ait bulgular sıktır. Santral belirtiler; dikkat azalması, uykusuzluk, ataksi, konuşma ve yürüme bozuklukları, konvülziyonlar olarak sıralanabilir (32). Periferik nöropati ekstremitelerin distalini tutan çoğu kez simetrik, mikst bir nöropatidir. Eldiven-çorap şeklinde his kusuru, derin tendon reflekslerinde kayıp, düşük ayak ve huzursuz bacak sendromu sıktır.

Kardiyovasküler Sistem

Böbrek yetersizliği olan hastalarda birden çok mekanizmanın katkısıyla kardiyovasküler hastalık gelişme riski sağlıklı nüfusa göre 10-20 kat artmıştır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında koroner arter hastalığı prevalansı %40'ların üzerindedir (38).

KBH ve SDBY'de en sık ölüm nedeni KAH'dır. KBH'nin çok erken dönemlerinde bile kardiyovasküler mortalite artmıştır. HT, DM, dislipidemi, ileri yaş, sigara kullanımı gibi geleneksel risk faktörlerinin yanında anemi, proteinüri, Ca/P metabolizması bozukluğu, homosistein yüksekliği, sempatik aktivitede artış, hücre dışı sıvı volümünde artış, üremik toksinler, inflamasyon, hiperkoagülabilite, hiperparatiroidizm, oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu gibi kronik böbrek hastalığının olağan komplikasyonları ve tedavi sırasında ortaya çıkan yeni durumlara bağlı risk faktörleri nedeniyle KAH riski artmıştır (39,40,41). Kronik böbrek hastalarının %80-90'ı son dönem böbrek yetersizliği gelişmeden önce primer olarak kardiyovasküler hastalıktan kaybedilmektedir.

Tablo 2-3 Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri

Klasik risk faktörleri	Yeni tanımlanan risk faktörleri
İleri yaş	Albüminüri
Erkek cinsiyet	Homosisteinemi
Düşük HDL kolesterol	Lipoprotein a
Diyabet	Lipoprotein artıkları
Sigara	Anemi
İrk	Oksidatif stres
Aile öyküsü	Anormal Ca/P metabolizması
Hipertansiyon	Ekstraselüler sıvı volüm fazlalığı
Diyaliz süresi	Elektrolit dengesizlikleri
Sol ventrikül hipertrofisi	İnflamasyon (C-reaktif protein)
Artmış LDL kolesterol	Malnütrisyon
Menapoz	Endotel disfonksiyonu
Fiziksel inaktivite	

Sarnak ve ark.

SDBY geliştikten sonra mümkün olan tek etkili tedavi yaklaşımı diyaliz yöntemleri ve böbrek transplatasyonunu kapsayan böbrek yerine koyma tedavileridir. 1950'li yıllardan bu yana uygulanan hemodiyaliz ve periton diyalizi yöntemleri her ne kadar pek çok SDBY hastasının günlük hayatını normale yakın bir şekilde sürdürmesini sağlamışsa da zaman içinde yapılan gözlem ve çalışmalar, özellikle hemodiyaliz hastalarında sağlıklı populasyon ile karşılaştırıldığında yüksek düzeyde artmış kardiyovasküler mortalite oranları olduğunu göstermiştir (42,43).

Mortalite diyaliz hastalarında yaşa göre düzenlenmiş genel toplum ortalamasının yaklaşık 3.5 kat üzerindedir. 2004 yılında ABD'de hemodiyaliz hastalarında yıllık mortalite hızı 1000 hasta için 230 bulunmuştur (34). Kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında akut miyokard infarktüsü, disseksiyon, aritmi, inme ve ani kardiyak arrest sayılabilir. Diyaliz tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite tüm ölümlerin %45'ini oluşturur. Tüm kardiyak ölümlerin % 20'sinin sebebi akut miyokard enfarktüsüdür.

2002 yılında yapılan, çok merkezli ve randomize, 1846 hemodiyaliz hastasının ortalama 2.8 yıl izlendiği HEMO çalışmasında ve 2004 yılı yayınlanan sonuçlarında bahsedilen hasta grubunun % 80'inin bir veya daha fazla kardiyak hastalığı olduğu (iskemik kalp hastalığı % 39, konjestif kalp yetmezliği % 40, aritmi % 31, diğerleri % 63), izleme süresince 1685 kardiyak sebepli hospitalizasyonun olduğu (anjina ve akut miyokard infarktüsüne bağlı olanların oranı % 42.7), 343 kardiyak sebepli ölümün gerçekleştiği (tüm ölümlerin % 39.4'ü; iskemik kalp hastalığı kalp kaynaklı ölümlerin %61.5'ni oluşturmakta) ve zeminde bilinen kalp hastalığı varlığının kardiyak mortaliteyi belirgin şekilde artırdığı belirlenmiştir (45,46).

KBH’de; artmış volüm yükü, anemi, arteriyovenöz fistüle bağlı hiperkinetik dolaşım, ateroskleroza bağlı kompliansta azalma, sistolik kan ve nabız basıncında artma sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Sol ventrikül kas kitlesindeki bu artış dokunun oksijen ihtiyacını arttırırken koroner perfüzyonun bozulmasına neden olur. Bu nedenle sol ventrikül hipertrofisi, primer hipertansiyondaki gibi diyaliz hastalarında da kardiyak mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (47).

Yeniden biçimlenmeye bağlı fibroziste artış sonucu sol ventrikül kompliyansının azalması kalbin daha yüksek dolma basıncına gereksinim duymasına neden olur. Hipervolemi varlığında bu durum pulmoner ödeme yol açabilir. Miyokardiyal fibrozis aynı zamanda aritmi gelişimi için de bir risk faktörüdür; diyaliz hastalarında ani ölüme yol açabilen ciddi atriyal ve ventriküler aritmiler (ventriküler fibrilasyon dahil) bu nedenle sık görülür (48). Anemi, böbrek yetmezlikli hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomiyopati ile birlikte (49). Kalsiyum/fosfor metabolizma bozukluğu ise damarsal yeniden biçimlenme ile birlikte (50). Kalsiyum-fosfor denge bozukluğu olan hemodiyaliz hastalarında koroner kalsifikasyon daha fazla görülmektedir, bunun da artmış kardiyovasküler mortaliteyle ilişkisi vardır (50,51).

Li ve arkadaşlarının D vitamini reseptörü eksik farelerde artmış hipertansiyon insidansı, angiotensin II-aldesteron kan düzeyleri, artmış intrakardiyak renin ve artmış kalp kitlesinin gelişimini göstermesi KBH’li hastalarda görülen sol ventrikül hipertrofisinin gelişimine D vitamini eksikliğinin de katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (52).

Günümüzde böbrek nakli SDBY’li hastalarda en seçkin tedavi seçeneğidir. Başarılı bir nakil sonrası biyokimyasal, hematolojik parametrelerin iyileşmesi ve volüm kontrolü sağlanmasıyla kardiyovasküler risk faktörleri azaltılsa da kardiyovasküler mortalite nakil sonrası yüksek seyretmektedir. Bunun patogeneğinde hastaların böbrek nakli sırasında yüksek oranda sol ventrikül hipertrofisi, myokardiyal fibrozis, ciddi koroner ve diğer vasküler kalsifikasyonlar, azalmış vasküler elastikiyet gibi bir kısım geri dönüşümsüz patolojilere sahip olması yer alabilir (53).

Post-transplant diyabet varlığı, immunosüpresif ilaç kullanım gereksinimi, hipertansiyon, CMV enfeksiyonu, suboptimal greft fonksiyonu gibi faktörler de nakil sonrasında bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler komplikasyon riskine neden olmaktadır (54).

Tablo 2-4 KBH’da klinik belirti ve bulgular

Deri	Kalsiflaksi, üremik frost, hiperpigmentasyon, kaşıntı izleri, deri kalsifikasyonları
Solunum Sistemi	Kussmaul solunumu, üremik akciğer, plevral efüzyon, spesifik ve nonspesifik enfeksiyonlar
Metabolik Bulgular	OGTT’de diyabetik eğri, diyabetiklerde hipoglisemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperürisemi
Gastrointestinal Sistem	Stomatit, bulantı, kusma, inatçı hıçkırık, mukozal ülserasyonlar, peptik ulkus, GİS kanaması, pankreatit, değişik etiyolojili hepatitler
Hemopoetik Sistem	Üremik anemi, üremik immunsupresyon, üremik kanama diyatezi
Psikiyatrik Bulgular	Konsantrasyon bozukluğu, çevreyle uyumsuzluk, tedaviye uyumsuzluk, anksiyete, depresyon, intihar meyli, ajitasyon
Endokrin Sistem	Sekonder hiperparatiroidi, impotans, sterilite, frijidite, hiperprolaktinemi, adet düzensizlikleri, tiroid fonksiyon bozukluğu
Lokomotor Sistem	Renal osteodistrofi, adinamik kemik hastalığı, osteomalasi, spontan tendon rüptürü, patolojik fraktür, β_2 -mikroglobulin amiloidozu, karpal tünel sendromu, kristal artropatileri, miyopatiler
Sıvı-elektrolit Dengesi	Hipervolemi, hipovolemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hipernatremi, hiponatremi, metastatik kalsifikasyonlar, tetani, hipermagnezemi
Asit-baz Dengesi	Artmış anyon açıklı ve normal anyon açıklı metabolik asidozlar
Nöromusküler Sistem	Otonom nöropati, istemsiz hareketler, konvülziyonlar, huzursuz bacak sendromu, diyaliz dengesizlik sendromu, diyaliz demansı
Kardiyovasküler Sistem	Hipertansiyon, üremik kardiyomiyopati, üremik kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, aritmiler, üremik perikardit

2.1.3. Tedavi

Kronik böbrek hastalığı tablosu gelişmiş olan hastaların tedavisi iki kısma ayrılabilir; konservatif tedaviler ve replasman tedavileri. Konservatif tedavilerin amacı son dönem böbrek yetersizliği aşamasına gelmemiş olan kronik böbrek hastalarında böbrek fonksiyonlarının korunması ve son döneme gidiş hızının yavaşlatılmasıdır.

Böbrek yetersizliğinin ciddi boyutta olduğu hastalarda araya giren bazı faktörler böbrek fonksiyonlarında ciddi bir kötüleşmeye neden olur. Predispozan nedenler olarak adlandırılan bu faktörler (sıvı elektrolit dengesizliği, sistemik ve üriner enfeksiyonlar, anemi, kalp yetersizliği, hipertansiyon, hipotansiyon, üriner obstruksiyon, nefrotoksik ilaçlar, radyokontrast madde kullanımı, hiperkalsemi, hiperürisemi, enfeksiyonlar, hipovolemiye yol açan durumlar, cerrahi girişimler, travma) hızla tespit edilip düzeltilmelidir (55).

Son dönem böbrek yetersizliğine gidişi yavaşlatmak amacıyla diyet tedavisi, hipertansiyon tedavisi, antiproteinürik tedavi, hiperfosfatemi ve hiperlipidemi tedavisi hastaların klinik durumları göz önüne alınarak düzenlenmelidir. GFH 30 ml/dk/1.73 m²’nin altına düştüğü zaman hasta ve hasta yakınlarına RRT seçenekleri anlatılmalı ve tedavi

yöntemi birlikte seçilmelidir. SDBY'li hastalarda (evre 5, GFH <15 ml/dk/1.73 m²) RRT'ye başlanmalıdır (56).

RRT seçenekleri HD, periton diyalizi (PD) ve RT'dir. SDBY'li hastalarda en iyi tedavi şekli RT'dir. Ancak donör kısıtlılığı nedeni ile HD ve PD en önemli tedavi yöntemidir. RRT'nin başlangıç seçimi tartışmalıdır. Çünkü bu konuda net ve yol gösterici bir görüş oluşturulamamıştır (57).

HD dünyada en sık kullanılan RRT şeklidir. HD uygulama süresi 2.5-5 saat arasında değişmekte olup, haftada üç kez uygulanmaktadır. HD sırasında solütler, ekstrakorporeal bir devre içinde dolaşan kandan diyalizör veya yapay böbrek içindeki yarı geçirgen bir membran vasıtasıyla difüzyonla arıtılırlar.

Sürekli HD yapılabilmesi için hastaların kalıcı bir damar erişim yoluna ihtiyaçları vardır. İdeal bir damar erişim yolu (DEY) yeterli diyaliz akımını sağlamalı, uzun ömürlü olmalı ve düşük komplikasyon oranına sahip olmalıdır. Hemodiyaliz başlangıcında en fazla arzu edilen damar erişim yolu arteriovenöz fistüldür (%47.5), bunu geçici (tünelsiz) kateter (%37.3), kalıcı (tünelli) kateter (%14.1) ve arteriovenöz graft (%1.3) takip etmektedir (27).

Periton diyalizi peritonun, sıvı ve solüt geçirgenlik özelliklerinin endojen bir diyaliz membranı olarak kullanıldığı diyaliz yöntemidir. Sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) yada sürekli alet destekli periton diyalizi (CCPD) olarak yapılır. Peritoneal diyaliz katateri, karın duvarından geçirilerek periton boşluğuna yerleştirilir. 1500-3000 ml arasında özel bir periton diyaliz sıvısı, yerçekimi etkisinde akım ile belirli süre kalmak üzere karın boşluğuna verilir. Periton yarı geçirgen diyaliz membranı işlevi görür ve solüt yükünün hücre dışı sıvıdan difüzyonla periton boşluğuna geçmesine izin verir. Periton diyalizi (PD), hemodiyalizle karşılaştırıldığında düşük molekül ağırlıklı solütlerin geçişinde daha az etkiliyken, yüksek molekül ağırlıklı solütler için daha etkili bir yöntemdir .

Böbrek nakli SDBY'nin en başarılı tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Böbrek nakli, hastalarda hem yaşam süresini, hem de yaşam kalitesini artırmaktadır. Böbrek nakli ile bir yıllık hasta sağ kalım oranı % 90-98, beş yıllık hasta sağ kalım oranı ise % 80-90'dır. HD hastalarında birinci ve beşinci yıl sonunda hasta sağ kalım oranları %84 ve %55 bulunmuştur. PD hastalarında ise, birinci ve beşinci yıl sonunda sağ kalım oranları %93 ve %81 olarak bulunmuştur (58).

2.2 AV FİSTÜLLER

Arteriovenöz fistüller (AVF), otolog fistüller ve otolog olmayan fistüller olmak üzere başlıca iki gruba ayrılır. Otolog AVF’lerde hastanın doğal damarları kullanılır. Otolog olmayan fistüllerde ise hastanın doğal damarlarının haricinde maddeler (politetrafloretilen gibi sentetik maddeler veya koyun damarları gibi biyolojik maddeler) kullanılır. AVF’ler sıklıkla komplikasyon oranları daha az olduğu için üst ekstremitelerde oluşturulur (59). AVF oluşturulurken mümkün olduğu kadar en distal bölge seçilmelidir. Çünkü ilk açılan fistülde yetersizlik gelişirse, damara ulaşım yolu için daha proksimal damarlar korunmalıdır. Eğer üst ekstremitelerdeki tüm uygun damarlar kullanılmışsa, bu durumda alt ekstremitte damarları AVF oluşturulması için kullanılabilir (59). Periferden santrale doğru radiosefalik (RS) AVF (öncelikle enfiye çukuru bölgesinde ‘snuff box’, ardından el bileği styloid çıkıntı düzeyinde ‘Brescia-Cimino’, ardından yüksek radial-sefalik), dirsek bölgesinde brakiosefalik (BS) AVF ve bazilik ven transpozisyonu sırası önerilmektedir.

İyi bir fistülün özellikleri şunlardır: Diyaliz için yeterli kan akımı sağlamalı, kan akımı 600 ml/dk’dan fazla olmalı, çapı 0,6 cm’den fazla olmalı, kanülasyon için iyi lokalize edilmeli, tekrarlayan kanülasyon için iyi palpe edilmeli, derinliği yaklaşık 0.6 cm (ideal derinlik 0.5-1 cm) olmalıdır.

AV fistüller şu şekilde isimlendirilirler: **Üst ekstremitte**; Radyo-sefalik, Ulna-bazilik, Brakio-sefalik, Brakio-bazilik (ters akımlı), Sefalik venin loop tarzında interpozisyonu, **Alt ekstremitte**; Safeno-femoral (loop), Safeno-popliteal (düz).

Radiosefalik AVF’nin avantajları şunlardır; oluşturulması daha kolaydır, ilerideki olası ihtiyaçlar için proksimal damarlar korunmuş olur, diğer AVF’lere göre daha düşük steal sendromu, darlık ve enfeksiyon oranlarına sahiptir. Dezavantajları ise; daha düşük kan akımı sağlamaları, daha yüksek primer yetmezlik gözlenmesi ve açık kalma oranının diğer fistüllere göre daha düşük olmasıdır.

Brakiosefalik AVF’nin avantajları; daha yüksek kan akımı sağlamaları, kozmetik olarak RS AVF’ye göre üstün olmaları ve kanülasyonun daha kolay yapılmasıdır. Dezavantajları ise; oluşturulması daha zordur, kolda daha çok şişliğe neden olur, steal sendromu ve darlık daha fazladır.

Bazilik ven transpozisyonu cerrahi teknik olarak zordur, kolda daha fazla ağrıya, daha fazla steal sendromuna ve şişliğe neden olur (60,61).

Literatürde, açık kalma oranları birinci yılın sonunda RS fistüller için %72-79 BS fistüller için %65-82 olarak verilmiştir (62). Brakiosefalik fistül açık kalım oranları bazı kaynaklarda ise 3 yıl için %90 düzeyinde gösterilmektedir (63).

Erken dönemde fistül başarısızlığının en sık nedeni trombozudur ve en sık revizyon gerektiren nedendir. Trombozun en sık saptanan nedeni ise venöz darlıktır (64,65). Fistül darlığının trombozun iyi bir prediktörü olduğu dökümanite edilmiştir (66). Darlıkların yarısından fazlası anastomoza katılan vende ortaya çıkar (joksta anastomotik stenoz) ancak diğer bölgelerde de olabilir. Darlık yapan olaylar endotelyal hasar ile başlamaktadır. Ardından endotelyal hücre üzerinde adezyon moleküllerinin sayısı artmakta ve hasar görmüş, aktive endotele lökositler yapışmaktadır. Bu lökositler düz kas hücreleri için kemotaktik ve mitojen etkiye sahip faktörler salgılamaktadır. Sonuçta düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu artmaktadır. Türbılan kan akımı da hasar yaparak miyointimal proliferasyon ve fibromüsküler hiperplazi için bir ek faktör olarak iş görür. Zamanla damarların elastikiyeti kaybolur ve anastomoz bölgesinde darlık gelişir (64).

Trombozun diğer nedenleri arteriyel darlık, hipotansiyon, artmış hematokrit, hipovolemi, aşırı fistül kompresyonu, hiperkoagülopatidir (64). Tromboz sadece erken dönemde değil tüm DEY yetersizliklerinin en önemli nedenidir (60). Erken dönemde görülen diğer girişim gerektiren ve/veya yetersizliğe neden olan sorunlar ise kanama, hematoma ve enfeksiyondur (67-68). Arteriyel damar iç çapı 1.5 mm den küçük, ven iç çapı 2,5 mm den küçük (turnike kullanarak), resistans indeksi 0.8 den büyük olan (yumruk sıkma egzersizi sonrası) damarlar fistülün başarısının ve olgunlaşma şansının düşük olduğu damarlardır. Kadınlarda fistül maturasyonunun erkeklerden daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar bildirilmiştir ve bunun daha küçük damar boyutuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (69).

İleri yaş fistül olgunlaşma şansını azaltmaktadır (61). Beden kütle indeksinin (BKİ) > 35 kg/m² olması fistül başarısızlığı riskini arttırmaktadır (70). Hasta HD'ye alınmadan önce AVF açılması olgunlaşma başarısını arttırmaktadır (71,72). Aksesuar ven fistül başarısızlığına neden olan diğer önemli bir sebeptir (73). Olgunlaşmanın başarısızlığını etkileyen diğer nedenler hipotansiyon, kalp yetersizliği (74,75), cerrahi teknik, kullanılan cerrahi malzemeler ve cerrahın tecrübesidir (61).

AVF'lerle ilgili geç dönemdeki diğer sorunlar enfeksiyon, düşük akım, hipotansiyon, anevrizma, psödoanevrizma, periferik iskemi, yüksek debi, kanama, venöz hipertansiyon-ödem ve kalp yetersizliğidir (60).

AVF'nin Kardiyovasküler Etkileri

AV fistül oluşturulması vasküler yeniden şekillenmeye (remodelling) neden olur. Bu vasküler yeniden şekillenme ise hemodinamik değişiklikler sonucu oluşan venlerin dilatasyonu ve sol ventrikül hipertrofisi ile sonuçlanır (76). Sol ventrikül hipertrofisi volüm yüklenmesinin (eksantrik hipertrofi) veya basınç artışının (konsantrik hipertrofi) neden olduğu kalbin iş yükündeki artışa karşı bir uyum yanıtıdır (77).

Yüksek basınçlı bir arter düşük dirençli bir vene cerrahi olarak bağlanırsa, kan akımında hızlı bir artış olur ve bunun sonucu kalp debisinde de kompensatuar artış meydana gelir. Iwashima ve arkadaşları SDBY olan ve AVF oluşturulan hastalarda, AVF oluşturulmasından iki hafta sonra kalp debisinde yaklaşık %15'lik bir artışın meydana geldiğini ortaya koymuşlardır (78). Kardiyak debideki bu artış birkaç mekanizma ile kontrol edilmeye çalışılır. Bu mekanizmalar; sempatik aktivite artışı (kalp hızında ve kontraktilitesinde artışa neden olur) ve nörohormonal değişikliklerdir. Bu nörohormonal değişiklikler, periferel dirençte bir azalma ve kan volümünde artışa neden olur (76). Atriyal ve beyin natriüretik peptit düzeylerinde artış, plazma renin aktivitesinde azalma (sistemik vasküler dirençte azalmaya katkıda bulunur) bu nörohormonal değişikliklerden bazılarıdır (76-79). Atriyal natriüretik peptit düzeylerindeki artış olasılıkla dolaşımdaki kan volümünün artışına ikincil atriyal gerilmedeki artış nedeniyledir. Dolaşımdaki kan volümündeki artış da birkaç çalışmada sol atriyum, vena kava inferior ve sol ventrikül diyastol sonu volümlerinin artışının gösterilmesi ile ortaya konmuştur (78,80). Ayrıca böbrek nakli yapılmış hastalarda yapılan birkaç çalışmada AVF kapatılmasını takiben sol ventrikül hipertrofisinin gerilediği gösterilmiştir (81,82).

HD hastalarında AVF'ler yüksek debili kalp yetmezliğini indükleyebilir. Bu konuda literatürde çok sayıda yayın bulunmaktadır (84,85). Kalp yetmezliği gelişimine hem kronik böbrek yetmezliğinin hem de AVF'nin kendisinin bazı özellikleri katkıda bulunur. Bazı hastalarda da AVF'nin indüklediği kalp dekompanseasyonu sadece altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda meydana gelir (83). Altta yatan kalp hastalığı olan hastalar, AVF oluşturulması sonucu gelişen sürekli yüksek akımlı bu durumu kompanse etmek için kalp debisinde yeteri kadar bir artış sağlayamazlar. HD hastalarında toplumun geneliyle karşılaştırıldığında zaten kalp hastalığı için çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Bundan dolayı, bu hasta grubunda kalp yetmezliği gelişme riski kaçınılmaz olarak daha yüksektir.

Yüksek akımlı AVF'si olan hastalarda kalp yetmezliği gelişme riski daha fazladır. AVF'nin indüklediği yüksek debili kalp yetmezliği gelişen hastaların çoğunda, fistül akım hızı 1.5 L/dk'den daha yüksektir (76). Bu yüzden fistül akım hızı yüksek olan üst kol AVF'lerde yüksek debili kalp yetmezliği gelişme olasılığı daha yüksektir (86). Yüksek akımlı AVF gelişimi için üst kol fistüllerinin yanısıra diğer risk faktörleri erkek cinsiyet ve önceden yapılmış fistül cerrahisi öyküsüdür (76). Ek olarak fistül akım hızının kalp debisine bölünmesi ile bulunan oran %30'dan yüksek ise, yüksek debili kalp yetmezliği gelişme riski yüksektir (76).

2.3. TRANSPLANTASYON

Tedavisi mümkün olmayan hastalıklar nedeniyle görev yapamayacak derecede hasar gören organların yerine, canlı veya ölüden alınan yeni, sağlam organın konularak hastanın tedavi edilmesine organ nakli ya da organ transplantasyonu denir (87).

Doku ve organ transplantasyonları, verici ile alıcı arasındaki genetik ilişkilere ve transplantasyonun yapıldığı yere göre sınıflandırılmaktadır.

Alıcı ve verici arasındaki genetik ilişkilere göre sınıflandırma

1. Ototransplantasyon: Bir canlıdan alınan bir doku veya organın aynı canlının başka bir bölgesine transplantasyonudur. Ototransplantasyonda kullanılan organ veya dokuya otogreft denir.

2. İzotransplantasyon (Syngenetik transplantasyon): Genetik yapıları birbirinin aynısı olan tek yumurta ikizleri arasında yapılan transplantasyon türüdür. Burada kullanılan organ veya dokuya izogreft denir.

3. Allotransplantasyon (Homotransplantasyon): Aynı türden iki ayrı canlı arasında yapılan doku ya da organ transplantasyonudur ve burada kullanılan organ veya dokuya allogreft veya homogreft adı verilir.

4. Heterotransplantasyon (Xenotransplantasyon): Farklı türler arasında yapılan doku ya da organ transplantasyonudur. Burada kullanılan organ ya da dokuya heterogreft veya xenogreft adı verilir (88).

Transplantasyonun yapıldığı yere göre sınıflandırılması

1. Ortotopik transplantasyon: Doku ve organların anatomik olarak normalde bulunmaları gereken yere transplante edilmesidir.

2. Heterotopik transplantasyon: Doku ve organların normalde bulunmaları gereken yerden başka bir yere transplante edilmesidir (88).

Böbrek Transplantasyonu

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalar için üç tedavi seçeneği vardır. Tıbbi tedavi, diyaliz, transplantasyon. Bu üç başlık altında topladığımız tedavi yöntemlerinin hepsinin başlıca amacı; hastanın hayat süresinin uzatılması olmakla birlikte aynı zamanda hayat standartlarının da optimal düzeyde tutulmasıdır.

Geriye dönüşümsüz son dönem böbrek yetersizlikli hastaların tedavisi için, canlı veya kadavradan alınan bir böbreğin üremik hastaya nakline böbrek transplantasyonu denir. Transplantasyon son dönem böbrek yetersizliğinin seçkin tedavi şeklidir. Çünkü, gerek canlı vericiden, gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil tamamı yerine getirilir. Buna ek olarak hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi daha iyidir (89,90).

Son yıllarda transplantasyon immünolojisi, immünsüpresif tedavi, infeksiyonların kontrolü ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler renal transplantasyonu son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en başarılı tedavi yöntemi haline getirmiştir. Renal transplantasyon ile 1 yıllık hasta yaşamı %95-98, 5 yıllık hasta yaşamı ise %80-90 civarındadır. Renal transplantasyon ile 1 yıllık greft yaşamı canlı vericide %90-95, kadavra vericide %75-85'dir. 5 yıllık greft yaşamı canlı vericide %60-90 ve kadavra vericide %50-60'dır. Diyaliz tedavisi ile karşılaştırıldığında maliyet, yaşam kalitesi ve yaşam süresi yönünden renal transplantasyon daha iyi bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Böbrek Transplantasyonunda İmmunoloji

Bağışıklık sisteminin görevi kendinden olmayanı fark etmek ve patojen olarak algılamak, kendine ait olan hücre ve proteinleri ise tanımdır (tolerans). Yabancı antijenler immün cevaba neden olurlar. Böbrek naklinde en önemli immünolojik engeller şunlardır; major histokompatibilite kompleksleri (MHC), minör histokompatibilite kompleksleri, ABO kan grubu antijenleri, monosit endotelial hücre antijenleridir (91).

Renal transplantasyon yapılabilmesi için alıcı ile verici arasında ABO kan grubu sisteminde uyum olmalıdır ve uyum kuralları kan transfüzyonu gibidir (0 grubu genel verici, AB grubu genel alıcı). Fakat son zamanlarda değişik yöntemlerle farklı kan grubu olanlar arasında da başarılı nakiller yapılabilmektedir. Renal transplantasyonda alıcı ile verici arasında uyum aranan ikinci sistem, doku grubu olarak bilinen HLA sistemidir. HLA sistemi

6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş doku uygunluk antijenlerinin kodlandığı bölge tarafından belirlenir. HLA sistemi anne ve babadan alınan birer haplotipten oluşur. HLA bölgesindeki antijenler I. sınıf (A,B,C) ve II. sınıf (DR,DP,DQ) olmak üzere ikiye ayrılır. Renal transplantasyonda önemli olan A, B ve DR antijenleridir. En iyi sonuç doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olduğu durumlarda alınmaktadır. Vericide, alıcıda olmayan DR, B, A antijenleri arttıkça alıcının böbreği reddetme olasılığı artmaktadır. Alıcının nakledilen böbreği reddetmesinde minör antijenler denilen HLA A,B,DR antijenlerin dışındaki antijenlerin de rolü olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca HLA dışı antijenlerin organ nakli sonucunu etkileyebilen immün reaksiyonlara yol açtığı da bilinmektedir. Bunlar anti-endotelyal antikorlar, major histocompatibility complex (MHC) Klas I related Chain A (MICA) antijenlerine karşı gelişen antikorlar olarak söylenebilir.

Nakil öncesi anti-HLA'ları belirlemek için çapraz karşılaştırma testi yapılmalıdır. Yalancı pozitif karşılaştırma sonuçları alınabilir. Bu özellikle otoimmün hastalığı olan ve dolaşımda Immünglobulin M (IgM) sınıfına ait otoantijen-antikor bulunanlarda görülür. Ancak bunlar akut rejeksiyona çoğunlukla katkıda bulunmazlar (92).

HLA antikorları, alıcı serumunun vericilerinden alınan lenfositlere, kompleman bağımlı sitotoksikite (CDC) testinde verdikleri reaksiyona göre değerlendirilirler. CDC dışında duyarlılığı daha fazla olan enzim bağımlı immunoabsorban değerlendirme (ELİSA) veya akım sitometri testi de kullanılmaktadır (93).

Böbrek naklinden sonra grefte karşı immün cevap baskılanmalıdır, eğer immünosupresyon yapılamazsa, vücut yabancı antijenlere karşı immün mekanizmayı devreye sokar ve nakledilen böbrekte rejeksiyon olur. Rejeksiyon hiperakut, akut, kronik olarak sınıflandırılır.

Hiperakut rejeksiyon: Bu rejeksiyonun nedeni alıcıda nakil öncesi oluşmuş sitotoksik anti-HLA sınıf I veya anti-ABO kan grubu antikorlarının bulunmasıdır. Nakledilen organın damarlarındaki vasküler klemplerin alınmasından sonraki ilk birkaç dakikadan birkaç saate kadar olan sürede gelişir. Bu antikorlar nakledilen organın arteriyollerinin endotel yüzeyine yapışarak ve komplemanları aktive ederek, greft damarlarının trombozu ve tıkanmasını da içeren şiddetli damar hasarına neden olurlar. Genellikle bu reaksiyon greft kaybı ile sonuçlanır. Nakil öncesi sitotoksik antikorların çapraz karşılaştırma testi ile belirlenmesi sonucu büyük oranda engellenebilen bir reaksiyondur.

Akut rejeksiyonun vasküler ve hücrel olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. **Vasküler tip akut rejeksiyon**, transplantasyondan sonra ilk 1-2 hafta içinde görülen antikor ve kompleman bağımlı hücrel immün cevaptır. Hiperakut rejeksiyondan farklı olarak tromboz ve doku nekrozu daha geç gelişir.

Hücrel tip akut rejeksiyon, transplantasyondan sonra ilk 3-6 ay içerisinde en sık görülmekte, bundan sonra görülme sıklığı giderek azalmaktadır ve T hücre aktivasyonu sonucu gelişmektedir.

Kronik rejeksiyon: Aylardan yıllara kadar uzayan süre içinde yavaş yavaş gelişmekte ve giderek artan böbrek işlev kaybına götürmektedir. Temelinde hem immün hem de immün olmayan mekanizmalar yer alır. Glomeruler skleroz, tübüler atrofi, glomerüler bazal membran yırtılması ve interstisyel fibrozisle karakterizedir (94).

Böbrek naklinde immünespresif tedavi

Organ naklinde kullanılan çok sayıda immünespresif ajan vardır. İlaçların tek başına kullanımları toksik etkilere neden olmaktadır. Farklı grup ilaçların birlikte kullanımları hem immünespresif etkilerini arttırmakta, hem de doz azaltımını kolaylaştırarak toksik etkileri azaltmaktadır. Böylece nakil böbrek sağ kalımı ve hasta yaşam kalitesinde artış olmaktadır (95).

Standart immünespresyonda başlangıçta iyi tolerabilite ve etkinlik aşağıdaki rejimle sağlanmaktadır (96,97).

- Kalsinörin inhibitörleri
- Mikofenolat
- Steroidler
- İndüksiyon tedavisi (gerekirse)

İmmünespresif ilaçlar kullanım amaçlarına göre üç gruba ayrılır.

- 1)-indüksiyon tedavisi
- 2)-idame tedavisi
- 3)-akut rejeksiyon tedavisi

İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Nakil sonrası ilk bir-iki haftalık süreçte kullanılan güçlü immünsupresif etkileri olan ajanlardır. Bu dönemde monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılır. Anti-timosit globulin, anti lenfosit globulin, muromonab-CD3 (OKT-3), daklizumab ve basiliksimab bu grup ilaçlardır (98).

İdame tedavisinde ve akut rejeksiyonda kullanılan ilaçlar:

- 1- Kortikosteroidler; prednizolon, metilprednizolon
- 2- Kalsinörin inhibitörleri; siklosporin, tacrolimus
- 3- Antiproliferatif ajanlar; azathiyoprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum
- 4- mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri; sirolimus, everolimus (99)

2.4. ENDOTEL VE FONKSİYONLARI

Endotelyum; vasküler tonusu, hücre çoğalmasını, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyen, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt verebilen vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan bazal membran üzerinde yerleşmiş tek sıralı yassı epitel hücrelerinden oluşan bir dokudur (100).

Endotel tek katlı basit yapısına rağmen dolaşan kan ve dokular arasında metabolik ve düzenleyici olaylarda rol alan, sentez fonksiyonu olan, sentezlediği moleküllerle vücut homeostazının sürdürülmesine katkıda bulunan önemli bir organdır. Yetişkin bir insanda 5500 m² alandan daha fazla yer kaplar ve yaklaşık 1 kg ağırlığındadır(101). Dolaşan kan ve dokular arasında doğrudan ilişki sağlayacak şekilde stratejik bir yerleşimi olan endotel tabakasının görevleri arasında vasküler tonusun, hücre adezyonunun, inflamasyon, damar geçirgenliği ve koagülasyonun kontrolü sayılabilir (102,103).

Bu genel fonksiyonlarına ek olarak endotel çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alabilir; örneğin akciğerde gaz değişiminin sağlandığı alveoler endotel hücreleri, kalpte miyokard fonksiyonunun kontrolü veya dalak ve karaciğerde fagositoz yapan endotel hücreleri gibi (104).

Pek çok mediyatörün kaynağı olan endotelin salgıladığı mediyatörler ve fonksiyonları aşağıda sıralanmıştır.

- **Antiplatelet:** prostasiklin, NO (nitrik oksit), ecto ADPase
- **Antikoagülan:** heparin benzeri proteoglikan, trombomodulin
- **Profibrinolitik:** tPA (doku plazminojen aktivatörü), ürokinaz
- **Antifibrinolitik:** PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü)
- **Vasküler tonusun düzenlenmesi:** prostasiklin, NO, EDHF (endotel kökenli hiperpolarize edici faktör), ACE(anjiotensin dönüştürücü enzim), endotelin
- **Düz kas hücre büyümesinin kontrolü:** heparin benzeri moleküller, NO, TGF α (transforme edici büyüme faktörü α), platelet kökenli büyüme faktörü
- **Selektif geçirgen bariyer özelliği:** endositik reseptörler, hücre yüzeyi glikokaliksi
- **İnflamasyon ve hücre adezyonu:** selektinler, ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein), IL-8

SAĞLAM ENDOTELİN ÖZELLİKLERİ

- 1-Vazomotor tonus regülasyonu
- 2-Nontrombojenik yüzey ve tromboz/fibrinoliz regülasyonu
- 3-Vasküler hücre büyümesini regüle eder
- 4-Lökosit ve trombosit adhezyonunu regüle eder
- 5-Lipid oksidasyonunu düzenler
- 6-Seçici geçirgen bir bariyer oluşturur
- 7-Trombojenik cevabı düzenler

ENDOTELDEN SALINAN MEDİYATÖRLER

Vazodilatör mediyatörler

Adenozin
Nitrik Oksit
Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör (EKRF)
Prostasiklin (PGI₂)
Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF)

Vazokonstrüktör mediyatörler

Endotelin-1 (ET-1)
Anjiyotensin II
Endotel Kökenli Konstrüktör Faktör (EKKF)
Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)

Endotel Fonksiyonları

Endotel fonksiyonları temel olarak şunlardan oluşur :

- 1.Damar tonusunun regülasyonu:
- 2.Dolaşan hücre fonksiyonunun regülasyonu
3. Koagülasyon ve fibrinolizisin düzenlenmesi

Damar tonusunun regülasyonu:

Arteriyel sistemin görevi dokulara yeterli perfüzyonu sağlamak ve her kalp atımı sırasında kan basıncında ve akımında oluşabilecek değişiklikleri dengelemektir. Dokularda kapiller damarlar düzeyinde kan akımı arteriol ve postkapiller venül tonusundaki değişimlerle sabit tutulur. Akımın bu şekilde düzenlenmesi vasküler yatağın rezistansının değiştirilebilmesine bağlıdır (105,106). Endotel lokal olarak etki eden ve böylece vasküler tonusun ayarlanmasını sağlayan NO, prostasiklin, anjiyotensin II, endotelin ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi birçok mediyatör üretebilir ve bu mediyatörlere tepki verebilir (107). Normalde bazıları vazodilatatör bazıları vazokonstriktör etkiye sahip bu mediyatörler doku perfüzyon ihtiyacına göre salınarak vasküler tonusu ve yeterli doku perfüzyonunu sağlarlar.

a.Nitrik Oksit

NO, L-argininin guanidin-nitrojen terminalinden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi tarafından endotelial hücre yüzeyine etki eden uyarıcılara yanıt olarak üretilir (108).

NO salınımına neden olan uyarıcılar

- Nörotransmitterler (Asetilkolin ve Noradrenalin)
- Trombositlerden salınan maddeler (Serotonin, ADP)
- Koagülasyon sırasında oluşan maddeler (Trombin)
- Damar duvarında oluşan otakoidler (Histamin, Bradikinin ve Endotelin)
- Pulsatil stres ve akımın shear stresi

NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile sentezlenir. Memelilerde NO sentezleyen üç değişik NOS vardır. NO sentezi ile ilgili ilk bilgiler enflamatuar hücreler (makrofaj vb.) üzerinde yapılan gözlemlerle elde edilmiştir. İnaktif enflamatuar hücrelerde NO saptanmazken bu hücrelerin aktive edilmesiyle NO salgıladıkları saptanmıştır. Bu nedenle enflamatuar hücrelerdeki NOS ‘uyarılabilir NOS’ (uNOS) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra enflamatuar hücrelerin aksine endotelial ve nöronal dokuların

sürekli olarak NO üretip, salgıladığı saptandı ve bu dokulardaki NOS a ‘sürekli çalışan NOS’ (sNOS) ismi verildi. Daha sonra köken aldıkları dokulara göre eNOS (endotelyal) ve nNOS (nöronal) olarak isimlendirildiler.

NO sentezinden sorumlu olan enzim hücre içinde kaveoline bağlı olarak inaktif formda bulunur. Hücre içi kalsiyum düzeyinde bir artış kalmodulin oluşumuna, bu da enzimin kaveolinden ayrılarak aktif hale gelmesine neden olur (109). Hücre içi Ca^{+2} artışı olmadan da NO üretilebilir. NO fosforilasyonu aracılığı ile “shear stress” NO düzeyini kontrol edebilir. NO serbest olarak diffüze olabilen bir gazdır ve damar lümeni yanı sıra çevreleyen düz kas ve dokularda da etkiye sahiptir. Vasküler düz kas hücrelerine giren NO guanilat siklaz aktivitesini ve sonucunda sıklık 3’5’ guanozin monofosfat (cGMP) seviyelerini artırır. cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder, bunun sonucunda potasyum kanalları fosforile, Ca^{+2} kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi Ca^{+2} miktarı azalır ve bu da düz kas hücresinde gevşemeye yol açar (110). NO cGMP yolundan başka sodyum ve potasyum kanallarını doğrudan aktive ederek de vazodilatasyona katkıda bulunur (111).

b.Prostaglandinler

Endotel hücreleri birçok çeşit prostaglandin molekülü üretebilir. Hangi prostaglandin molekülünün üretileceği endotelin bulunduğu dokuya bağlıdır. Prostatiklin (PGI_2) ve trombaksan A_2 (TXA_2) endotelin ürettiği başlıca prostaglandinlerdir. PGI_2 hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörüne bağlanarak sıklık AMP düzeylerini artırır ve böylece vazodilatasyona yol açar(112). Ek olarak PGI_2 trombosit agregasyonunun potent bir inhibitörüdür. TXA_2 tam tersi olarak vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu kolaylaştırıcı etkiye sahiptir. Normal fizyolojik koşullarda prostasiklinin etkisi hakimdir (113). Bu fizyolojik durum bozulduğunda vazokonstriktör prostanooidlerin daha ön plana geçtiği düşünülmektedir (114,115).

c.Anjiyotensinler ve kininler

Sistemik vasküler etkilerinin yanında renin-anjiyotensin sistemi lokal vasküler kontrolün sağlanmasında da önemli role sahiptir. Vazokonstriktör, protrombotik, oksidan ve aterosjenik etkileri olan anjiyotensin II, ACE tarafından damar duvarında oluşturulan bir peptittir. Anjiyotensin II aynı zamanda etki ettiği reseptör tipine (AT_1 ya da AT_2) göre tam tersi etkiler göstererek kendi etkisini dengeleyici özelliğe de sahiptir. Örneğin endotel hücrelerindeki AT_1 reseptörünün aktivasyonu NO ve vazodilatatör prostaglandinlerin salınımına yol açar. Düz kas hücrelerinde ise vazokonstriksiyon, NADP/NADPH oksidaz aktivasyonu ile superoksit oluşumu ve endotelin-1 salınımına yol açar. Ek olarak AT_1

reseptörleri büyüme faktörlerinin salınımını arttırarak düz kas hücrelerinde hipertrofi ve proliferasyonu uyarır. Sağlıklı işlev gören bir endotelinin anjiyotensinin fizyolojik etkilerini düzenlediği söylenebilir.

ACE konusundaki bilgiler arttıkça bradikininin fizyolojik etkilerinin önemi konusu da daha iyi anlaşılmaktadır. Bradikinin, kininojenden endotel tarafından da salınan kallikrein tarafından üretilir. Bradikinin endotel hücrelerindeki B₂ kinin reseptörlerine bağlanır ve vazodilatatör maddelerin salınımını sağlar (116). Bradikinin ACE tarafından metabolize edilir. Hornig ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ACE inhibisyonu ile radyal arterde NO bağımlı vazodilatasyonun arttığı gösterilmiştir (117). Bu da ACE inhibitörlerinin yararlı etkilerinden bazılarının bradikinin üzerine yaptığı etkilerden dolayı olduğunu düşündürmektedir (118).

d.Endotelinler

Endotelyum sadece dilatör etkili mediatörler salgılamaz, aynı zamanda vazokonstrüktör mediatörlerin de salınımından sorumludur. Bunlardan en iyi tanımlanmış olanı endotelinlerdir (ET). Endotelin-1 (ET-1), 21 aminoasitli peptid olup endotel hücrelerinden salınır ve bilinen en güçlü vazokonstriktör ajandır. Diğer iki tip endotelin ET-2 ve ET-3 olup sadece ET-1 endotelyumdan salınır. ET-1 sentezi karmaşık olup preproendotelin denen öncü bir molekülden sentezlenir sonra büyük endoteline dönüşür ve nihayet endotelin dönüştürücü enzim vasıtasıyla aktif ET-1'e dönüşür. Vazodilatör uyaranlara cevap olarak hızla salınıp saniyeler içinde inaktive olan NO'nun tersine ET-1 bağımlı konstrüksiyon yavaş başlangıçlıdır ve saatler hatta günlerce devam eder. ET-1'in vasküler tonus regülasyonundaki primer rolü tonik vazokonstrüktör etkisine bağlıdır. Vazoaktif özelliklerine ilaveten düz kas hücre proliferasyonunu uyarır, vasküler remodelinge ve lökosit adezyonuna katkıda bulunur. Böylece inflamasyon ve aterogenezde önemli rol oynar (119,120).

e. Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör (EDHF)

Bu faktörlerin karakteristik özelliği düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona yol açmalarıdır. Yapılan çalışmalarda arginin analoglarıyla veya siklooksijenaz inhibitörleri ile etkilenmeyen ve endotelial düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona yol açan bir maddenin varlığı anlaşılmıştır (121,122). Düz kas hücrelerindeki kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarının inhibisyonu bu hiperpolarizan etkinin ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Hiperpolarizasyonun endotel bağımlı vasküler relaksasyona katkısı arterlerin hacmine göre değişir ve rezistans damarlarında daha belirgindir (123). Büyük arterlerde endotel bağımlı relaksasyona her iki madde de katılabilir ama normal şartlarda NO'nun rolü daha baskındır.

Bu arterlerde eğer NO yapımı inhibe edilirse EDHF normale yakın endotel bağımlı relaksasyonu sağlayabilir. Ateroskleroz gibi hastalıklarda NO'nun yapımı veya aktivitesi azaldığında bu fonksiyon vasküler tonusu düzenlemek için önem kazanır (124).

Dolaşan hücre fonksiyonunun regülasyonu

Endotel kanda dolaşan hücreler ve çevreleyen dokular arasında bir sınır teşkil eder. Aynı zamanda lokal aktif moleküller sentez ederek veya dolaşan hücrelere uygun yüzey reseptörleri üreterek dolaşan hücrelerin fonksiyonlarını da kontrol eder. Sağlıklı bir arterde lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal fonksiyone bir endotel doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Fakat bu mekanizmanın bozulmuş, yanlış işleyen durumları aterosklerozun erken lezyonlarından da sorumlu olabilir (125).

Hücre hücre adezyonu 3 ana hücre adezyon molekül ailesi arasındaki ilişkilere bağlıdır. Bu moleküller:

- (a) selektinler (P-selektin, L-selektin, E-selektin),
- (b) $\beta 2$ integrinler (CD11/CD18),
- (c) immunglobulin süper ailesi (interselektinler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), platelet-endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1) den oluşur.

Selektinler hücreler arasındaki ilişkinin erken döneminde rol alırlar. Aralarında en önemlisinin P-selektin olduğu düşünülmektedir. Trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimciklerinin içinde bulunur. Endotelial aktivasyonla hücre yüzeyinde hemen eksprese olur ve dolaşan nötrofil ve trombositlerin yüzeyindeki karşılığı olan reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma zayıf bir reaksiyondur ve hücre yuvarlanmasına yol açar. Daha sonraki aşamada dolaşan hücrelerin yüzeyindeki $\beta 2$ integrinler, endotel hücre yüzeyindeki immunglobulin grubundaki adezyon moleküllerine bağlanarak daha güçlü bir bağlantı meydana getirir. Tümör nekrotizan faktör (TNF) α , IFN γ , IL-1 ve IL-4 gibi sitokinler endotel hücreleri üzerine etki eder ve onları proadeziv hale getirirler. NO'nun da in vitro olarak endotel hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (126).

Trombositlerden salınan vazodilatatör maddeler olan ADP, serotonin ve tromboksan A₂, endotel hücreleri tarafından yine vazodilatatör özelliği olan prostasikline çevirilebilir. Trombosit agregasyonu sırasında da trombositler endotelin-1, von Willebrand faktörü (vWf) gibi prokoagülan ve vazokonstriktör maddelerin salınımı için endoteli uyarırlar. NO trombosit

aktivasyonu ve agregasyonunu, trombosit yüzeyinde P-selektin oluşumunu ve fibrinojen çapraz bağlanma için gerekli olan $\alpha 2$ integrin proteini glikoprotein IIb-IIIa konformasyonel değişimini inhibe edebilir (127). Sağlıklı endotelde NO ve prostasiklin trombosit aktivasyonunu inhibe edebilir ve bu özellik endotelin NO üretiminin azaldığı ateroskleroz gibi durumlarda klinik önem kazanır (128).

Koagülasyon ve fibrinolizisin düzenlenmesi

Trombüs oluşumu dolaşan kandaki trombotik ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Aterosklerotik durumun ilerlemesinde trombozun merkezi bir rolü vardır ve akut arteriyal tıkanmaya yol açarak akut koroner sendromların oluşumuna neden olur. Trombus oluşumu çok basamaklı bir olaydır. İlk olarak oluşan trombosit agregasyonu daha sonra trombin ve fibrin oluşumu ile sonuçlanan bir dizi olayı başlatır. Bu olaylar sırasında endotel tabakasının birçok yerde düzenleyici rolü bulunmaktadır. Endotel hücreleri von Willebrand faktör (vWf), fibronektin ve trombospondin gibi molekülleri sentezlerler. vWf trombositleri subendotelyal matrikse ve diğer trombositlere bağlayan yapıştırıcı görevi görür. Fibronektin fibrin monomerleri arasındaki çapraz bağları oluşturur ve trombospondin de lokal fibrinolizisi azaltarak platelet agregasyonunu kolaylaştırır.

Sağlıklı endotel esas olarak antikoagülan bir bariyer olarak iş görür (129). Fibrinojenin fibrine dönüşümünde anahtar molekül trombindir ve endotel de trombin ve koagülasyon kaskadındaki diğer enzimlerin aktivitesinin başlıca düzenleyicisidir (130). Bu enzimlerin birçoğu serin proteazlardır ve endotel de bir serin proteaz olan antitrombin (daha önceden antitrombin III olarak bilinen) üretir. Bu rölatif olarak zayıf bir moleküldür, fakat yine endotel yüzeyinden salgılanan heparin benzeri moleküllerle aktivitesi artar. Bir diğer endotelyal antikoagülan sistem de protein C sistemidir. Trombin endotel hücre yüzeyindeki trombomodulin reseptörüne bağlanınca protein C aktive olur ve koagülasyon kofaktörlerinin parçalanmasını ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in inaktivasyonunu sağlar. Endotel hücreleri ayrıca ekstresek yolu inhibe eden doku faktörü yolu inhibitörleri de üretirler. Fibrinolitik sistem fibrini parçalar ve pıhtı oluşumunu azaltır. Doku tipi plazminojen aktivatörü(tPA) ve PAI-1 arasındaki denge kanın fibrinolitik aktivitesini belirler. Endotel tarafından sürekli olarak salınan bazal bir tPA aktivitesi ve çabuk aktive olabilecek sekreteruar bir depo da bulunmaktadır. Normal koşullarda endotel hücrelerinin PAI-1 üretimi kısıtlıdır. Son yapılan çalışmalarda nitrik oksit ve bradikininlerin de lokal koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerine düzenleyici etkilerinin olduğunu göstermiştir (131,132). Normal fizyolojide endotel baskın olarak antiagregan, antikoagülan ve fibrinolitik özelliklere sahiptir (133).

2.5. ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Endotelyal disfonksiyon tanım olarak endotel hücrelerinde NO üretiminde azalmaya bağlı endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır (134).

Endotel disfonksiyonu; genetik, sigara, diyabet, yüksek kan basıncı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin endotele kümülatif hasarı sonucu ortaya çıkar. Bu risk faktörleri endotelin fonksiyonlarını yapamamasına neden olur. Bunun sonucunda daha az miktarda NO gibi koruyucu molekül üretilir ve aterosklerotik plak oluşumuna neden olan maddelerin üretilmesine yol açar. Endotel disfonksiyonu endotelyumun azalmış vazodilatasyonu, proinflamatuar durum ve protrombotik özellikleri ile karakteristiktir.

Kardiyovasküler hastalıkların çoğu, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, diyabet ve kronik böbrek yetersizliği ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonunda azalmış vazodilatasyon yanıtının mekanizması; azalmış NO üretimi, oksidatif stres ve azalmış hiperpolarizan madde üretimiyle ilişkilidir. Adezyon moleküllerinin artması, makrofaj kemoatraktan peptid 1 gibi kemokinlerin üretilmesi ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 üretimi inflammatuar yanıt ve protrombotik durumdan sorumludur. Anjiotensin II ve endotelin-1 gibi vasoaktif peptidler, endojen NO inhibitörü olan asimetrik dimethylarginin birikimi, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi ve hiperglisemi farklı mekanizmalarda rol alabilir.

Tablo 2-5. Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya yol açan durumlar

Ateroskleroz	Tip I ve Tip II diyabet
Hiperkolesterolemi	Hiperglisemi
Düşük HDL kolesterol	Akut postprandiyal hiperglisemi
Yüksek Lp(a)	Metiyonin yüklemesi
Küçük yoğun LDL	Dilate kardiyomyopati
Hipertansiyon	Chagas hastalığı
Hiperhomosisteinemi	Koroner arter hastalığı için aile öyküsü
Yaşlanma	Post menopozal kadınlar
Vaskülitler	Kawasaki hastalığı
Transplantasyon ateroskerozu	Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
Sendrom X	Preeklampsia
Variant angina	Pulmoner hipertansiyon
İnsulin rezistansı	

2.5.1. Endotel Disfonksiyonu Patofizyolojisi

Nitrik oksit (NO)

Endotel disfonksiyonu varlığında NO azalır. Bu endotelial NO sentaz aktivitesinin azalmasıyla (eNOS; endojen veya eksojen inhibitör varlığında veya L-arginin miktarındaki azalmaya bağlı olarak) ve azalmış NO biyoyararlanımı nedeniyle olabilir. Reaktif oksijen sistemleri (ROS), sitotoksik oksidan madde olan peroksinitrit oluşumu için nitrik oksiti kullanır (135). Peroksinitrit LDL'nin oksidasyonunda rol alan önemli bir medyatördür ve LDL'nin proaterojenik rolünü artırır (136). Ek olarak peroksinitrit eNOS kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) yıkımına yol açar (137). İnflamasyon, NO biyoyararlanımını azaltır. Gerçekten de C-reaktif proteininin eNOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (138,139).

Asimetrik Dimetilarginin

eNOS'un endojen yarışmalı inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA), NO azalmasına yol açar ve endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Endojen eNOS inhibitörünün miktarının artması, azalmış renal plazma akımına ve artmış renovasküler direnç ve de hipertansiyona neden olmaktadır (140). ADMA protein metabolizması sonucu ortaya çıkar ve böbrekler tarafından atılır veya dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından sitruline metabolize edilir. ADMA, böbrekler tarafından atıldığı ve DDAH tarafından metabolize edildiği için, sadece kronik böbrek yetersizliğinde değil aynı zamanda karaciğer yetmezliğinde de artar (141,142). Artmış ADMA seviyelerinin de kronik böbrek hastalığı olan hastalarda CRP, karotid intima-media kalınlığı, konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi artmış kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, ADMA seviyeleri akut koroner olayların ve kronik böbrek hastalığı olan hastaların mortalitesinde bir gösterge olarak bulunmuştur (142,143).

Anjiyotensin II (AT II)

AT II, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığının patofizyolojisinde rol alır. AT II infüzyonu sıçanlarda endotelial disfonksiyonuna neden olur, NADPH oksidazı stimule ederek ROS'u artırır ve vasküler inflamasyonu uyarır. Hipertansif bireylerde, renin-anjiyotensin sisteminin anjiyotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri kullanılarak inhibe edilmesi endotel fonksiyonlarının düzelmesini sağlar. Bir β blokerle aynı oranda kan basıncı düşüşünün endotele bağımlı vazodilatasyona herhangi bir etkisi yoktur (144,145).

Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemili normotansif hastalarda endotelial disfonksiyon görülür. Kronik böbrek hastalığında ve çocuklarda folik asit verilmesi homosistein seviyelerini düşürür ve endotel disfonksiyonunu geriletir (146). Hücre kültürü, hayvan ve insan çalışmaları homosisteinin NO biyoyararlanımını azalttığını düşündürmektedir (147,148). Aynı zamanda homosistein, DDAH inhibisyonu ile ADMA birikimine neden olur. İnsanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, hiperhomosisteineminin ADMA birikimine yol açtığı, böylelikle endotel disfonksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (149).

Von Willebrand faktörü

Von Willebrand faktör (vWf) başlıca endotel hücrelerinde sentezlenen glikoprotein yapıda bir moleküldür ve koagülasyon sisteminde önemli rol oynamaktadır. Son yapılan çalışmalarda yükselmiş plasma vWf seviyelerinin kardiyovasküler hastalığı olanlarda, tekrarlayan olay riskini predikte edebileceği düşüncesi ortaya atılmıştır. Ayrıca hiperkolesterolemik hastalarda da yüksek olarak tesbit edilen vWf, uygun antihiperlipidemik tedavi ile normal sınırlara gerilemektedir (150).

Diyabet

Diyabette endotel disfonksiyonuna neden olan ek mekanizmalar vardır. İnsülin direncinin olduğu durumlarda, örneğin Tip 2 Diyabette, insülin sinyali değişmiştir ve insülin reseptörünü farklı şekilde etkiler. Fosfoinosit 3 kinaz ve Aktive protein kinaz B yoluyla eNOS aktivasyonu ve fosforilasyonu belirgin şekilde azalmıştır. Mitojen aktive protein kinaz yolu etkilenmemiştir (151). Ek olarak hiperglisemi, ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumuna neden olur. Bunlar da NO miktarını azaltır ve endotel disfonksiyonuna neden olur. Diyabetik nefropatiye bağlı böbrek yetersizliğinde AGE klirensi azalmıştır. Bu da vasküler ve renal hasarın daha fazla olmasına neden olur (152). Akut hipergliseminin kendisi de NO miktarında azalmaya yol açabilir ve insanlarda in vivo olarak endotel bağımlı vazodilatasyonu azaltır (153).

Hipertansiyon

Kronik kan basıncı yüksekliği olan kişilerde endotel disfonksiyonu tesbit edilmiştir. Bunun hipertansiyonun nedeni değil, sonucu olduğu düşünülmektedir (154). Bu durumun altında yatan sebepler arasında NO'nun artmış üretimi, fakat artmış superoksit anyonları üretimine bağlı aktivitesinin azalması veya endotelin-1 üretiminde artışa bağlı olarak NO üretiminin azalması sayılabilir (155). Yine artmış anjiyotensin II ve azalmış bradikinin seviyeleri hem NO üretimini hem de aktivitesini baskılar.

Hiperlipidemi

Hiperkolesterolemi vasküler homeostazda birçok değişikliğe yol açar. NO biyoaktivitesini azaltır, superoksit üretimini artırır ve endotelin reaktivitesini artırır (156). Ayrıca adezyon moleküllerinde artışa ve endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir (157). Kolesterolün indüklediği endotel disfonksiyonunun sadece LDL konsantrasyonuna bağlı olmayıp, esas olarak LDL oksidasyonu ile ilgili olduğu anlaşılmıştır (158). Serbest yağ asitleri ve trigliseritlerin kan düzeylerinin akut yükselişi (post prandiyal durumda olduğu gibi) uzun saatler boyunca vazodilatatör yanıtı baskılayabilmektedir (159).

Menapoz

Yapılan klinik çalışmalarda vücuttaki östrojen azlığının endotele bağımlı vazodilatasyonda azalma ile ilişkili olduğu ve östrojen replasman tedavisi ile bu durumun düzeldiği gösterilmiştir (160). Kadınlarda postmenapozal durum, aynı yaştaki erkeklerden daha belirgin bir seviyede endotel fonksiyonlarında azalmaya neden olmaktadır. Postmenapozal kadınlarda serum NO seviyelerinde azalma tesbit edilmiştir (161).

Sigara

Çeşitli çalışmalarda kronik sigara içiminin endotel fonksiyonu üzerine olumsuz etkisi ve koroner arter hastalığı ilerlemesini hızlandığı gösterilmiştir. Sigara dumanında bulunan birçok kimyasal madde arasında bulunan serbest radikallerin ve aromatik hidrokarbonların sigara içimine bağlı endotel disfonksiyonunun oluşmasında ana rol oynadıkları düşünülmektedir. Sigara içenlerde endotel fonksiyonlarının düzeltilmesi için uygulanan L-arjinin ve tetrahidrobiyopterin tedavilerinin etkinliği NO sentezinde de bozukluk olabileceği yönünde yorumlanmıştır (162).

İleri yaş

Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin olmadığı sağlıklı insanlarda 3. dekatta bile endotel disfonksiyonu tesbit edilebilir. Bunun endotel hücresinin doğal yaşam süresine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yani endotelin yaşlanması ve daha az fonksiyonel bir endotele dönüşmesi yaş ile ilgili endotel disfonksiyonunun mekanizması olabilir. Diğer bir mekanizma da siklooksijenaz yolu tarafından üretilen superoksit radikallerinin de dahil olduğu endotel kaynaklı vazokonstriktör faktörlerin üretiminde artmadır (163). Ek olarak yaş ile birlikte NO sentez genlerinin ekspresyonunda da değişiklik olabileceği öne sürülmüştür (164).

2.5.2. Endotel disfonksiyonunun tedavisi

Endotel disfonksiyonu farklı formlardaki kalp hastalıklarında görülebilir. Altta yatan hastalığın tedavisi bazı durumlarda endotel fonksiyonlarını düzeltebilir. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda renal transplantasyon endotel disfonksiyonunu düzeltir (165). Son zamanlarda asetilsalisilik asitin oksidatif stresi gerilettiği ve endotel fonksiyonlarını düzelttiği bildirilmektedir (166). Statinlerin endotel fonksiyonları üzerine yararlı etkileri mevcuttur (167). Diyetle alınan kolesterol miktarının azaltılması endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği gibi süperoksit anyonlarının oluşumunu da azaltmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda LDL düşürücü tedavinin koroner arterlerin asetilkoline olan cevabını düzelttiği ortaya konmuştur (168) .

Anjiyotensin II membrana bağlı NADH/NADPH yolu ile süperoksit radikalleri üretir ve endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. ACE inhibitörleri endotel fonksiyonlarını anjiyotensin II seviyelerini azaltarak ve bradikinin ile NO seviyelerini arttırarak düzeltir. Östrojen replasman tedavisi LDL oksidasyonunu azaltarak endotel disfonksiyonun düzelmesine yol açar (169).

L-arjinin desteği ile NO üretiminin arttırılmasının vasküler relaksasyon üzerine olumlu etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tetrahidrobiopterin, metiltetrahidrofolat, desferoksamin, glutatyon gibi diğer bazı moleküller halen araştırma aşamasındadır.

3. MATERİYAL VE METOD

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Ünitesinde Ocak 2008 ile Aralık 2010 tarihleri arasında poliklinik kontrolleri olan takipteki 210 böbrek transplantasyon alıcısı dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 18-65 yaş arası olan hastalar
- ilk böbrek transplantasyonu

Dışlama Kriterleri

- KOAH
- Diabetes Mellitus
- Kardiyovasküler hastalık hikayesi
- Kreatinin klirensi < 30 mL/dk
- Primer pulmoner hipertansiyon
- Tiroid fonksiyon bozukluğu

10 hasta dışlama kriterleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. (5'inde DM, diğer 5 hastada da izlem sırasında kreatinin yüksekliği saptandı.)

Çalışma kapsamında arteriovenöz fistülü çalışan 93(%46,5), arteriovenöz fistülü çalışmayan 70(%35), hiç arteriovenöz fistül açılmamış 37(%18,5) olmak üzere 3 hasta grubunun kesitsel olarak değerlendirilmesi planlandı. Tüm hastaların yaş, beden kütle indeksi (BKİ), transplantasyon öncesi diyaliz süreleri, donör tipleri (canlı, kadavra), almakta oldukları immunsupresif tedaviler ve diğer medikasyonlar değerlendirildi. Hastaların kan basınçları poliklinik takipleri sırasında en az 10 dakikalık dinlenme sonrası sfingmomanometre ile ölçülerek kaydedildi. Sistolik kan basıncı 140, diyastolik kan basıncı 90 ve üzerinde olan ve antihipertansif tedavi kullanan hastalar hipertansif olarak değerlendirildi. Serum kreatinin, ürik asit, kalsiyum, fosfor, albumin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, hs-CRP, pro-BNP, PTH, hemogram değerleri tespit edildi.

Ekokardiyografik incelemeler, ITF Kardiyoloji AD ekokardiyografi laboratuvarında VIVID 7 cihazı ile 3 mHz'lik prob kullanılarak ve hastalar sol lateral dekübitus pozisyonunda yatırılarak yapıldı. Ekokardiyografik olarak sol atrium çapı, sağ ventrikül çapı, sol ventrikül enddiastolik çap (LVEDD), sol ventrikül endsistolik çap (LVESD), interventriküler septum

kalınlığı (IVST), sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPWT), ejeksiyon fraksiyonu (EF), pulmoner arter basıncı (PAB) ölçümleri yapıldı. Ekokardiyografik ölçüm sonuçları kullanılarak sol ventrikül kütlesi (LVM) ve sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) hesaplandı.

Sol ventrikül kütlesi hesaplanırken Reichuk ve Devereux tarafından geliştirilen formül kullanıldı.

Sol ventrikül kütlesi: $1.04 [(diastolik\ LV\ \text{çapı} + septum\ kalınlığı + LVP\ duvar\ kalınlığı)^3 - (diastolik\ LV\ \text{çapı})^3] - 13.6$

Sol ventrikül kütlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kütle indeksi hesaplandı. Sol ventrikül hipertrofisi için, erkeklerde $>134\ g/m^2$ ve kadınlarda $>110\ g/m^2$ alındı.

Çalışma amacı ve niteliği hakkında bilgilendirilerek onamı alınan toplam 81 hastanın brakiyal arter FMD (akım aracılı damarsal genişleme) ölçümleri yapıldı. FMD ölçümü brakiyal arter üzerinde, yüksek rezolusyonlu USG ile 10 mHz'lik prob kullanılarak hastaların AV fistül bulunmayan kollarından yapıldı. Lineer prob antekübital fossanın 3-7 cm yukarısına yerleştirildi. Ölçüm yapılan kol sabit tutularak ve işaretlenerek ölçümler aynı yerden alındı. Diyastol sonunda brakiyal arter iç çapının 3 adet ölçümü yapıldı ve ölçümlerin ortalaması kaydedildi. Tansiyon aletinin manşonu üst kola sarılarak 180-200 mmHg düzeyinde 5 dk süreyle tutulup önkol iskemisi oluşturuldu. Manşon gevşetildikten 60 sn sonra brakiyal arter çapının 3 adet ölçümü yapıldı ve ölçümlerin ortalaması kaydedildi. Böylece reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD değerlendirildi. EDD (Endotel bağımlı vazodilatasyon) ve endotel disfonksiyonunu gösteren FMD değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

%FMD: $(hiperemik\ akım\ sonrası\ ortalama\ \text{çap} - bazal\ \text{çap}) \times 100 / bazal\ \text{çap}$

Çalışmanın prospektif kolunda 50 hastanın değerlendirilmesi planlandı. Hastaların ekokardiyografik yöntemle tespit edilen bazal LVM ve LVMI değerlerinin 2 yıl takipten sonraki LVM ve LVMI değerleri ile kıyaslanması ve AVF varlığının bu değerler üzerinde etkisinin olup olmadığının araştırılması planlandı.

4. BULGULAR

Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya amaç ve nitelik açısından bilgilendirilen ve onamı alınan toplam 200 kişi alındı [124 (%62) erkek], [76 (%38) kadın]. Çalışma grubu AVF çalışan 93 (%46.5) hasta, AVF kapanmış 70 (%35) hasta, hiç AVF açılmamış 37 (%18.5) hastanın olduğu üç gruptan oluşmaktaydı. AVF çalışan hastaların (93 hasta) (33 kadın, 60 erkek) ortalama yaşı 38.6 ± 11.9 , AVF çalışmayan hastaların (70 hasta (30 kadın, 40 erkek)) ortalama yaşı 39.2 ± 10.5 , AVF hiç açılmamış hastaların (37 hasta (13 kadın, 24 erkek)) ortalama yaşı 37.5 ± 12.5 olarak belirlendi. Ortalama BKİ $24.4 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ sapandı. Çalışmadaki hastaların nakil öncesi 159'u (%79.5) hemodiyaliz, 26'sı (%13) periton diyalizi tedavisi almaktaydı ve 15'ine (%7,5) preemtif renal transplantasyon yapılmıştı. Pretx ortalama diyaliz süresi 46 ± 45 ay (1-180 ay) olarak belirlendi. AVF olanların ortalama AVF operasyon sayısı 1.5 ± 1 (1-6 operasyon), AVF açık olanların ortalama AVF süresi 73 ± 59 ay saptandı. Tx sonrası AVF çalışmayanların 25'i kendi isteğiyle kapattırmış, 45 hastanın tx sonrası fistülü kendiliğinden durmuş. Başlıca AVF kapatma nedenleri anevrizma (10 hasta), kozmetik nedenle kendi isteği üzerine (9 hasta), kardiyak yakınma (4 hasta) ve fistül trombozu (2 hasta) olarak belirlendi. AVF kendiliğinden duran 45 hastanın 24'ü transplantasyon operasyonu sırasında 2 tanesi posttransplant doğum sırasında diğerleri (n=19 hasta) posttransplant dönemde bilinmeyen sebeplerle durmuştu.

Tablo4-1 Tüm hastaların demografik özellikleri

	AVF çalışan Tx hastaları n=93	AVF çalışmayan Tx hastaları n=70	AVF hiç açılmamış Tx hastaları n=37	p değeri
Yaş (yıl)	38±12	39±10	37±12	0.766
Erkek/kadın	60/33	40/30	24/13	0.58
BKİ (kg/m ²)	24.2±4.7	24.5±4.2	24.3±3.7	0.892
Sigara (içiyor/içmiyor)	7/86	4/66	0/37	0.235
Diyaliz süresi (ay)	46.9±49.2	49.6±44.0	26.2±24.6	0.068
Donör tipi (canlı/kadavra)	68/25	44/26	32/5	0.03
AVF süresi (ay)	84±63	55±46	-	0.002

AVF:Arteriovenöz fistül, Tx: Transplantasyon, BKİ: Beden kütle indeksi

Çalışma kapsamına alınan toplam 200 hastanın demografik özellikleri değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi, pretransplant diyaliz süresi, sigara kullanımı oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak hiç AV fistül açılmamış grupta canlıdan böbrek naklinin kadavradan böbrek nakline oranı (32/5) diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. ($p=0.03$) AVF çalışan hastalarda AVF'nin açık olduğu toplam süre (84 ± 63) herhangi bir sebebe bağlı olarak transplantasyon sonrası AVF kapanmış olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha uzun saptandı. ($p=0.002$)

Çalışmaya alınan tüm hastalarda son dönem böbrek yetersizliği gelişimine neden olan primer hastalıklar Tablo 4-2'de verilmiştir. Tüm hasta grupları değerlendirildiğinde en sık görülen primer hastalık olan Kronik Glomerulonefrit 62 (%31) hastada saptandı. SDBH gelişimine neden olan primer hastalık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4-2 Tüm hastalarda SDBH gelişimine neden olan primer hastalıklar

Primer Hastalık	AVF çalışan Tx hastaları (grup 1) n=93	AVF çalışmayan Tx hastaları (grup 2) n=70	AVF hiç açılmamış Tx hastaları (grup 3) n=37	p değeri
Kronik Glomerulonefrit	30(%15)	19(%9.5)	13(%6.5)	0.60
Primer Nefroskleroz	11(%5.5)	4(%2)	4(%2)	
Amiloidoz	6(%3)	5(%2.5)	1(%0.5)	
Veziküloüreteral reflü	12(%6)	5(%2.5)	3(%1.5)	
Kronik Pyelonefrit	5(%2.5)	3(%1.5)	4(%2)	
Polikistik böbrek hastalığı	3(%1.5)	4(%2)	2(%1)	
Bilinmeyen	26(%13)	30(%15)	10(%59)	

AVF: Arteriovenöz fistül, Tx: Transplantasyon

Çalışma dahilindeki tüm hastaların almakta oldukları immunsupresif tedavi protokollerinin dağılımı Tablo 4-3'te verilmiştir. Tüm hastalar dikkate alındığında en sık uygulanan tedavi prokolleri Siklosporin (CsA)+Mikofenolat mofetil (MMF)+Steroid [73 hasta (%36.5)] ve Takrolimus (FK)+MMF+Steroid [68 hasta (%34)] olarak saptandı. Her 3 grup arasında immunsupresif tedavi dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4-3 Tüm hastaların almakta olduğu immunsupresif tedaviler

İmmunsupresif tedavi	AVF çalışan Tx hastaları (grup 1) n=93	AVF çalışmayan Tx hastaları (grup 2) n=70	AVF hiç açılmamış Tx hastaları (grup 3) n=37	p değeri
CsA+MMF+Steroid	33(%16.5)	25(%12.5)	15(%7.5)	0.45
FK+MMF+Steroid	34(%17)	19(%9.5)	15(%7.5)	
CsA+AZA+Steroid	6(%3)	8(%4)	1(%0.5)	
RPM+MMF+Steroid	10(%5)	4(%2)	5(%2.5)	
FK+AZA+Steroid	0	4(%2)	0	
CsA+MMF	4(%2)	0	1(%0.5)	
Evorilumus+MMF+Steroid	2(%1)	1(%0.5)	0	
AZA+Steroid	3(%1.5)	2(%1)	0	
RAPA+Steroid	1(%0.5)	2(%1)	0	
RAPA+AZA+Steroid	0	1(%0.5)	0	
MMF+Steroid	0	3(%1.5)	0	
CsA+Steroid	0	1(%0.5)	0	

AVF: arteriovenöz fistül, **Tx:** transplantasyon, **CsA:** siklosporin, **MMF:** mikofenolat mofetil, **FK:** Takrolimus

AZA: azatioprin, **RAPA:** sirolimus

Çalışmaya alınan 200 hastanın 123'ünde (%61.5) hipertansiyon, 83'ünde (%41.5) hiperlipidemi saptandı. Her üç grupta yer alan hastalar hipertansiyon varlığı, antihipertansif tedavi kullanımı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, hiperlipidemi varlığı, statin kullanımı açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından değerlendirilmesine ait veriler tablo 4-4'te gösterilmiştir.

Tablo 4-4 Hastaların HT ve HL bulguları

	AVF çalışan Tx hastaları (grup 1) n=93	AVF çalışmayan Tx hastaları (grup 2) n=70	AVF hiç açılmamış Tx hastaları (grup 3) n=37	p değeri
Hipertansiyon (var/yok)	60/33	45/25	18/19	0.21
Antihipertansif tedavi(var/yok)	69/24	60/10	28/8	0.20
Sistolik Kan basıncı (mmHg)	126±17	127±19	123±17	0.644
Diastolik Kan basıncı (mmHg)	79±11	80±12	77±10	0.299
Hiperlipidemi(var/yok)	41/52	28/42	14/23	0.77
Statin tedavisi (var/yok)	28/65	23/47	11/26	0.916

AVF: Arteriovenöz fistül, **Tx:** Transplantasyon, **mmHg:** milimetre civa

Hastaların çalışmaya başlangıç zamanındaki laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde her üç çalışma grubunda da hemogram değerleri, kreatinin, ürik asit, kalsiyum, fosfor, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, hs-CRP, pro-BNP sonuçları benzerdi. Ancak AVF kapatılan grupta serum albümin değeri (4.2 ± 0.5) AVF çalışan ve hiç AVF açılmamış gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüktü. ($p=0.005$). Ayrıca bu grubun serum PTH değeri (181 ± 232) diğer iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı. ($p=0.008$)

Tablo 4-5 Hastaların laboratuvar sonuçları

	AVF çalışan TX hastaları (grup 1) n=93	AVF çalışmayan TX hastaları (grup 2)n=70	AVF hiç açılmamış Tx hastaları (grup 3)n=37	p değeri
Kreatinin(mg/dl)	1.37 ± 0.37	1.36 ± 0.51	1.30 ± 0.47	0.748
Ürik asit (mg/dl)	5.8 ± 1.4	6.0 ± 1.5	5.5 ± 1.1	0.262
Ca (mg/dl)	9.7 ± 0.6	9.5 ± 0.7	9.5 ± 0.5	0.165
P (mg/dl)	3.2 ± 0.9	3.3 ± 0.6	3.1 ± 0.5	0.630
Albümin (g/dl)	4.4 ± 0.3	$*4.2\pm0.5$	4.5 ± 0.2	0.005
Total kolesterol (mg/dl)	190 ± 56	192 ± 42	185 ± 35	0.744
LDL kolesterol (mg/dl)	110 ± 35	112 ± 34	107 ± 32	0.791
HDL kolesterol (mg/dl)	53 ± 21	50 ± 20	53 ± 11	0.692
Trigliserit (mg/dl)	177 ± 103	171 ± 76	$*140\pm67$	0.114
Lokosit ($10^3/\mu\text{l}$)	9097 ± 10115	9438 ± 12395	8741 ± 2544	0.946
Hemoglobin (g/dl)	13 ± 1.7	12.7 ± 1.7	13 ± 1.8	0.342
Hamatokrit(%)	39 ± 5	38 ± 5	38 ± 8	0.602
Trombosit ($10^3/\mu\text{l}$)	235300 ± 90205	250507 ± 67061	252123 ± 114858	0.458
hs-CRP (mg/l)	4.4 ± 7	2.5 ± 4	7.0 ± 11	0.118
Parathormon (pg/ml)	93 ± 45	181 ± 232	90 ± 56	0.008
proBNP (ng/ml)	302 ± 566	473 ± 788	192 ± 425	0.295

AVF: Arteriovenöz fistül, **Tx:** Transplantasyon, **mg:** miligram, **dl:** desilitre, **µl:** mikrolitre, **g:** gram, **l:** litre, **pg:** pikogram, **ng:** nanogram, **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **Ca:** Kalsiyum, **P:** Fosfor, **BNP:** Beyin natriüretik peptid

Ekokardiyografi Bulguları

Hastaların ekokardiyografi bulguları değerlendirildiğinde gruplar arasında EF, PAB, sol atrium ve sağ ventrikül çapı, LVEDD, LVESD, IVST, LVM, LVMI ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4-6 Hastaların bazal ekokardiyografi bulguları

	AVF çalışan TX hastaları (grup 1) n=93	AVF çalışmayan TX hastaları (grup 2)n=70	AVF hiç açılmamış Tx hastaları (grup 3)n=37	p value
EF (%)	62±5	63±6	63±7	0.471
PAP (mmHg)	26±8	24±7	24±6	0.712
Sol atrium çapı (mm)	35±7	33±4	33±5	0.124
Sağ ventrikül çapı (mm)	25±5	22±2	23±4	0.155
LVEDD (mm)	46±5	45±5	46±5	0.756
LVESD (mm)	27±5	29±6	28±5	0.452
IVST (mm)	11±2	11±2	11±2	0.891
LVM(g)	232±81	217±74	220±95	0.776
LVMI (g/m ²)	135±37	130±40	129±44	0.696
Sistolik disfonksiyon (var/yok)	1/77	1/62	0/31	0.79
Diastolik disfonksiyon (var/yok)	24/54	23/40	5/26	0.128

AVF: arteriovenöz fistül, **Tx:** transplantasyon **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **PAB:** Pulmoner arter basıncı, **LVEDD:**Sol ventrikül enddiastolik çap, **LVESD:** Sol ventrikül endsistolik çap, **IVST:** İnterventriküler septum kalınlığı, **LVM:** Sol ventrikül kütlesi, **LVMI:** Sol ventrikül kütle indeksi, **g:** gram, **mm:** milimetre, **mmHg:** milimetre civa, **m²:** metrekare

Toplam 2 hastada sistolik disfonksiyon saptandı. Bu 2 hastadan biri AVF açık, diğeri de AVF kapanmış olan grupta yer almaktaydı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 52 (%30) hastada diastolik disfonksiyon saptandı. Sistolik ve diastolik disfonksiyon açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

AVF çalışan 93 hastanın 48'inde SV Hipertrofisi mevcut, AVF çalışmayan 70 hastanın 32'sinde, Hiç AVF açılmamış 37 hastanın 16'sında SV hipertrofisi mevcut. (P=0.737)

LVMI yaş ile korele ($r=0.273$, $p=0.004$), kreatinin ile korele ($r=0.299$, $p=0.002$), ürik asit ile korele ($r=0.383$, $p<0.001$) ve PTH ile korele ($r=0.259$, $p=0.037$) saptandı.

FMD kolundaki bulgular

Çalışmamız dahilindeki toplam 81 hastaya endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla brakiyal arter USG ile FMD ölçümü yapıldı. Bu hastalar AVF açık [46 hasta (%56.8)], AVF kapanmış [23 hasta (%28.4)], AVF hiç açılmamış [12 hasta (%28.4)] olmak üzere 3 grup halinde değerlendirildi.

Tablo 4-7 FMD kolundaki hastaların demografik özellikleri

	AVF çalışan Tx hastaları (grup 1) n=46	AVF çalışmayan Tx hastaları (grup 2) n=23	AVF hiç açılmamış Tx hastaları (grup 3) n=12	p değeri
Yaş	43±10	45±9	46±11	0.425
Erkek/kadın	33/13	13/10	8/4	0.45
BKİ (kg/m ²)	24.2±4.4	24.3±3.4	24.5±2.7	0.968
Sigara(içiyor/içmiyor)	3/43	1/22	0/12	0.642
AVF süresi (ay)	96±63	65±48	-	0.004

AVF: Arteriovenöz fistül, **Tx:** Transplantasyon, **BKİ:** Beden kütle indeksi, **m²:** metrekare, **kg:** kilogram

FMD kolunda değerlendirilen 81 hastanın demografik özellikleri değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara kullanımı oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. AVF çalışan hastalarda AVF'nin açık olduğu toplam süre (96±63) herhangi bir sebebe bağlı olarak transplantasyon sonrası AVF kapanmış olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha uzun saptandı. ($p=0.004$)

FMD kolundaki hastalarda son dönem böbrek yetersizliği gelişimine neden olan primer hastalıklar Tablo 4-8’de verilmiştir. En sık görülen primer hastalık olan Kronik Glomerulonefrit 21 (%25.9) hastada saptandı. SDBH gelişimine neden olan primer hastalık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4-8 FMD kolundaki hastalarda primer hastalıkların oranları

Primer Hastalık	AVF çalışan Tx hastaları (grup 1) n=46	AVF çalışmayan Tx hastaları (grup 2) n=23	AVF hiç açılmamış Tx hastaları (grup 3) n=12	p değeri
Kronik Glomerulonefrit	12(%14.8)	6(%7.4)	3(%3.7)	0.99
Primer Nefroskleroz	8(%9.8)	3(%3.7)	2(%2.4)	
Amiloidoz	3(%3.7)	2(%2.4)	0	
Veziküloüreteral reflü	4(%4.9)	2(%2.4)	1(%1.2)	
Kronik Pyelonefrit	1(%1.2)	1(%1.2)	1(%1.2)	
Polikistik böbrek hastalığı	2(%2.4)	1(%1.2)	1(%1.2)	
Bilinmeyen	16(%19.7)	8(%9.8)	4(%4.9)	

AVF: Arteriovenöz fistül, **Tx:** Transplantasyon

FMD kolundaki hastaların almakta oldukları immunsupresif tedavi protokollerinin dağılımı Tablo 4-9’da verilmiştir. Tüm hastalar dikkate alındığında en sık uygulanan tedavi prokolleri [Takrolimus (FK) + Mikofenolat Mofetil (MMF) + Steroid 30 hasta (%37), Siklosporin A (CsA) + Mikofenolat Mofetil (MMF) + Steroid 27 hasta (%33.3)] olarak saptandı. Gruplar arasında immunsupresif tedavi dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4-9 FMD kolundaki hastaların aldığı immunsupresif tedaviler

İmmunsupresif tedavi	AVF çalışan Tx hastaları (grup 1) n=46	AVF çalışmayan Tx hastaları (grup 2) n=23	AVF hiç açılmamış Tx hastaları (grup 3) n=12	p değeri
CsA+MMF+Steroid	17(%20.9)	7(%8.6)	3(%3.7)	0.72
FK+MMF+Steroid	18(%22.2)	8(%9.8)	4(%4.9)	
CsA+AZA+Steroid	2(%2.4)	4(%4.9)	1(%1.2)	
RPM+MMF+Steroid	5(%6.1)	2(%2.4)	4(%4.9)	
CsA+MMF	1(%1.2)	0	0	
Evorilumus+MMF+Steroid	1(%1.2)	1(%1.2)	0	
AZA+Steroid	1(%1.2)	0	0	
RAPA+Steroid	1(%1.2)	1(%1.2)	0	

AVF: arteriovenöz fistül, **Tx:** transplantasyon, **CsA:** siklosporin, **MMF:** mikofenolat mofetil,

AZA: azatioprin, **RAPA:** sirolimus, **FK:** Takrolimus

FMD kolundaki 81 hastanın 56'sında (%69.1) hipertansiyon, 32'sinde (%39.5) hiperlipidemi saptandı. Her üç grupta yer alan hastalar hipertansiyon varlığı, antihipertansif tedavi kullanımı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, hiperlipidemi varlığı, statin kullanımı açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından değerlendirilmesine ait veriler tablo 4-10'da gösterilmiştir.

Tablo 4-10 FMD kolundaki hastaların HT ve HL bulguları

	AVF çalışan Tx hastaları (grup 1) n=46	AVF çalışmayan Tx hastaları (grup 2) n=23	AVF hiç açılmamış Tx hastaları (grup 3) n=12	p değeri
Hipertansiyon (var/yok)	34/12	16/7	6/6	0.28
Antihipertansif tedavi (var/yok)	39/7	21/2	8/4	0.21
Sistolik Kan basıncı (mmHg)	129±17	130±19	128±14	0.964
Diastolik Kan basıncı (mmHg)	80±10	82±11	80±6	0.777
Hiperlipidemi(var/yok)	20/26	9/14	2/10	0.51
Statin tedavisi (var/yok)	14/32	7/16	2/10	0.62

AVF: arteriovenöz fistül, **Tx:** transplantasyon, **mmHg:** milimetre civa

FMD kolundaki hastaların ekokardiyografi bulguları

FMD kolundaki hastaların ekokardiyografi bulguları değerlendirildiğinde gruplar arasında EF, PAB, sol atrium ve sağ ventrikül çapı, LVEDD, LVESD, IVST, LVM, ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. FMD kolundaki hastaların ekokardiyografi bulguları tablo 4-11’de gösterilmiştir.

Tablo 4-11 FMD kolundaki hastaların ekokardiyografi bulguları

	AVF çalışan Tx hastaları (grup 1) n=46	AVF çalışmayan Tx hastaları (grup 2) n=23	AVF hiç açılmamış Tx hastaları (grup 3) n=12	p value
EF (%)	66±4	66±5	64±3	0.388
PAP (mmHg)	25±6	27±6	26±5	0.367
Sol atrium çapı (mm)	37±4	35±4	35±4	0.271
Sağ ventrikül çapı (mm)	24±2	24±2	24±1	0.965
LVEDD (mm)	47±4	44±5	45±2	0.167
LVESD (mm)	29±4	27±3	28±1	0.364
IVST (mm)	11±1	12±1	11±1	0.314
LVM(gr)	221±55	215±59	215±44	0.936

AVF: arteriovenöz fistül, **Tx:** transplantasyon **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **PAB:** Pulmoner arter basıncı, **LVEDD:**Sol ventrikül enddiastolik çap, **LVESD:** Sol ventrikül endsistolik çap, **IVST:** İnterventriküler septum kalınlığı, **LVM:** Sol ventrikül kütlesi, **g:** gram, **mm:** milimetre, **mmHg:** milimetre civa,

Çalışma süresince toplam 81 hastanın brakiyal USG metodu ile %FMD ölçümleri yapıldı. AVF açık olan 45 hastanın FMD değeri 8.0 ± 6.1 , AVF kapanmış olan 23 hastanın FMD değeri 12.2 ± 5.9 , AVF hiç açılmamış olan 11 hastanın FMD değeri 10.4 ± 5.7 saptandı. Tüm gruplar değerlendirildiğinde AVF açık olan grubun FMD değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. ($p=0.027$)

Alt grup analizinde AVF açık olan grup ile AVF kapanmış olan grup karşılaştırıldığında; AVF açık olan grubun FMD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. ($p=0.023$) Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4-12 Alt grup analizlerinin p değerleri

		P değeri
AVF açık	AVF kapanmış	0.023
AVF açık	AVF hiç açılmamış	0.462
AVF kapanmış	AVF hiç açılmamış	0.705

AVF: arteriovenöz fistül

Korelasyon analizinde FMD değeri ile kreatinin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. ($r=-0.29$, $p=0.011$) FMD değeri ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışma süresince 45 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları çalışma grubu ile benzerdi. Çalışmanın prospektif koluna alınan 45 hastanın kontrol ekokardiyografileri yapıldı. Bu hastalar; 24'ü (%53.3) AVF açık, 13'ü (%28.9) AVF kapanmış, 8'i (%17.8) AVF hiç açılmamış olmak üzere 3 grup halinde değerlendirildi. Her üç grupta yer alan hastaların yeni LVM ve LVMI bulguları ile 2 yıl önceki LVM ve LVMI bulguları karşılaştırıldı.

Tüm gruplar değerlendirildiğinde LVM değerlerinin $227\pm81(g)$ ' dan $218\pm53(g)$ 'a gerilediği görüldü. ($p=0.481$) LVMI değerlerinin $129\pm37(g/m^2)$ 'den $120\pm27(g/m^2)$ 'ye gerilediği görüldü. ($p=0.065$)

Alt grup analizleri

AVF açık grupta LVM değerlerinin $244\pm72 (g)$ 'dan $222\pm56(g)$ 'a, LVMI değerlerinin $139\pm31(g/m^2)$ 'den $123\pm27 (g/m^2)$ 'ye gerilediği görüldü. 2 yılın sonunda AVF açık olan grupta LVM ($P=0.039$) ve LVMI ($p=0.002$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı.

AVF kapanmış olan grupta LVM değerlerinin $180\pm61 (g)$ 'dan $215\pm59 (g)$ 'a, LVMI değerlerinin $106\pm29 (g/m^2)$ 'den $120\pm29 (g/m^2)$ 'ye yükseldiği görüldü. 2 yılın sonunda AVF kapanmış olan grupta LVM düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptandı. ($p=0.037$) LVMI düzeylerinde de belirgin bir artış saptandı fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. ($p=0.203$)

AVF hiç açılmamış grupta LVM değerlerinin $266\pm111 (g)$ 'dan $215\pm44 (g)$ 'a, LVMI değerlerinin $146\pm51 (g/m^2)$ 'den $114\pm28 (g/m^2)$ 'ye gerilediği görüldü. Fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. ($p=0.345$)

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı gelişen hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski normal popülasyondan 10-20 kat daha fazladır ve kardiyovasküler hastalıklar kronik böbrek hastalarında diğer faktörlerden bağımsız olarak morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (1). Kronik böbrek hastalığının çok erken dönemlerinden itibaren kardiyovasküler mortalite artmıştır. Son dönem böbrek yetersizliği geliştikten sonra tek etkili tedavi yaklaşımı renal replasman tedavileridir. Diyaliz tedavisi almakta olan hastalarda kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite ilk sırada yer almaktadır. Son dönem böbrek yetersizliğinin en seçkin tedavi yöntemi olan renal transplantasyon yapılan hastalarda da nakil sonrası kardiyovasküler mortalite yüksek seyretmektedir (53). Bu durumun sebebi hastaların böbrek nakli sırasında yüksek oranda sol ventrikül hipertrofisi, myokardiyal fibrozis, ciddi koroner ve diğer vasküler kalsifikasyonlar, azalmış vasküler elastikiyet gibi bir kısım geri dönüşümsüz patolojilere sahip olması olabilir.

Kronik hemodiyaliz programında olan hastaların devamlı damar yolu girişine ihtiyaçları vardır. En sık tercih edilen kalıcı damar yolu da AVF'dir. Renal transplantasyon yapılan hastaların büyük bir kısmı da nakil öncesi hemodiyaliz programında takip edildiği için bu hastaların da önemli bir kısmı AVF'ye sahiptir. Bu hastaların bir kısmında transplantasyon sonrası fistüller çeşitli nedenlerle tromboze olarak kapanmış, bir kısım hasta tıbbi veya kozmetik nedenler ile fistüllerini kapattırmış olmakla beraber önemli bir kısmında AVF çalışmaktadır. AVF'nin kardiyovasküler etkilerine ait pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte net bulgular elde edilememiştir.

Bizim çalışmamızda renal transplantlı 200 hasta AVF açık olan, AVF kapanmış olan ve AVF hiç açılmamış olan 3 grup halinde incelendi. AVF varlığının hastaların laboratuvar bulguları ve ekokardiyografi bulguları üzerindeki etkisi değerlendirildi. Her 3 grubun serum PTH düzeyleri değerlendirildiğinde AVF kapanmış olan grupta PTH değeri (181 ± 232) bulunarak diğer iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı. ($p=0.008$) Kronik böbrek hastalığında görülen PTH yüksekliği Ca/P metabolizmasındaki bozukluğa sekonder olarak gelişir. Ca/P metabolizma bozukluğu damarsal yeniden biçimlenme ve vasküler kalsifikasyonla ilişkili bulunmuştur (50,51). AVF kapanmış olan grupta anlamlı olarak yüksek saptanan PTH seviyeleri, bu hasta grubunda AVF'lerin kapanmasında Ca/P metabolizma bozukluğunun önemli bir rol oynadığını düşündürülebilir.

Sol ventrikül hipertrofisi de son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (47). Sol ventrikül hipertofisini değerlendirmek amacıyla sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) hesaplanmakta ve kullanılmaktadır. Çalışmamızda tüm gruplar üzerinde yapılan LVMI korelasyon analizinde LVMI'nın yaş ($r=0.273$, $p=0.004$), kreatinin düzeyi ($r=0.299$, $p=0.002$), ürik asit düzeyi ($r=0.383$, $p<0.001$) ve PTH düzeyi ile ($r=0.259$, $p=0.037$) pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Bazı çalışmalarda çalışmakta olan arteriovenöz fistülün hastalarda sol ventrikül hipertrofisi gelişimini artırdığı şeklinde bulgular saptanmıştır (76,77). *Iwashima* ve *arkadaşları* SDBY olan ve AVF oluşturulan hastalarda, AVF oluşturulmasından iki hafta sonra kalp debisinde yaklaşık %15'lik bir artışın meydana geldiğini ve bunun sonucu olarak kalp kontraktilesinde artış olduğunu, bu durumun sol ventrikül hipertrofisi gelişimine katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (78). Çalışmamızın prospektif kolundaki 45 hasta AVF varlığının sol ventrikül kitlesi (LVM) ve sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla 2 yıl sonra tekrar ekokardiyografi ile değerlendirildiler. Tüm gruplar değerlendirildiğinde LVM değerlerinin 2 yılın sonunda 227 ± 81 (g)'dan 218 ± 53 (g)'a gerilediği ($p=0.481$), LVMI değerlerinin 129 ± 37 (g/m²)'den 120 ± 27 (g/m²)'ye gerilediği görüldü. ($p=0.065$) 2 yılın sonunda LVMI değerlerinde belirgin azalma olmasına rağmen hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. AVF varlığından bağımsız olarak yapılan bu değerlendirmede LVMI düzeyinde saptanan gerileme, renal transplantasyon yapılmış olan hastaların diyalizin olumsuz etkilerinden kurtulması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızın alt grup analizlerinde AVF açık olan hasta grubu değerlendirildiğinde LVM değerlerinin 244 ± 72 (g)'dan 222 ± 56 (g)'a ($p=0.039$), LVMI değerlerinin 139 ± 31 (g/m²)'den 123 ± 27 (g/m²)'ye gerilediği görüldü ($p=0.002$). AVF kapanmış olan grupta ise LVM değerlerinin 180 ± 61 (g)'dan 215 ± 59 (g)'a ($p=0.037$), LVMI değerlerinin 106 ± 29 (g/m²)'den 120 ± 29 (g/m²)'ye ($p=0.203$) yükseldiği görüldü. Daha önce yapılmış olan birçok çalışmanın aksine bizim çalışmamızda sol ventrikül hipertofisinin göstergesi olarak kullanılan LVMI değerleri AVF açık olan grupta 2 yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. AVF kapanmış olan hasta grubunda LVM düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmakla birlikte LVMI düzeylerinde belirgin artış olmasına rağmen hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. AV fistül açık olan hastalarda vasküler yeniden şekillenme, kardiyak debi artışı ve bu artışa sekonder atriyal ve beyin natriüretik peptit düzeylerinde artış, plazma renin aktivitesinde azalma gibi

nörohormonal değişiklikler periferik vasküler dirençte azalmaya neden olmaktadır (76-79). AVF açık olan hastalarda LVMI değerinde anlamlı derecede düşme olması düşük periferik direnç nedeniyle kalbin artyükünün azalması ve bunun sonucunda da kalbin sistol sırasında aşması gereken direncin azalması ile ilişkilendirilebilir. Tam tersi bir mekanizma ile de AVF kapanmış olan hastalarda periferik direnç artışı, sol ventrikülde konsantrik hipertrofi gelişmesine ve bunun sonucu olarak da LVM ve LVMI değerlerinde artışa sebep olarak gösterilebilir.

Endotel disfonksiyonu endotel hücrelerinde NO üretiminde azalmaya bağlı endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma nedeni ile endotel hücrelerinin değişime uğraması ve fonksiyonlarını yerine getirememesi durumudur (134). Aterosklerozun erken evrelerinden itibaren endotel disfonksiyonu tespit edilebilmektedir (12-14). Bu nedenle, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, diyabet, kronik renal yetersizlik gibi pek çok hastalıkta kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bir belirtisi, hatta öncüsü olarak kabul edilmektedir (15-16). Endotel disfonksiyonu brakial arter üzerinde yüksek rezolusyonlu USG ile akım aracılı damarsal genişleme (FMD) ölçümü yapılarak değerlendirilebilmektedir. FMD endotele bağlı bir süreç olup, potasyum kanalları aracılığı ile NO salınımı üzerinden gerçekleşmektedir. Makaslama etkisine verilen yanıtta bozulma endotel disfonksiyonunun bir işareti olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle brakial arterdeki FMD endotel fonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir (170,171).

Arteriovenöz fistüllerin endotel fonksiyonları üzerine etkisi henüz net olarak bilinmemektedir. AVF'nin endotel fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla çalışma kapsamında olan 81 hastaya brakial USG ile FMD ölçümü yapıldı. Hastalar AVF açık 46 (%56.8) hasta, AVF kapanmış 23 (%28.4) hasta, AVF hiç açılmamış 12 (%28.4) hasta olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Tüm gruplar değerlendirildiğinde AVF açık olan grubun FMD değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. ($p=0.027$) Alt grup analizinde AVF açık olan grup ile AVF kapanmış olan grup karşılaştırıldığında; AVF açık olan grubun FMD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. ($p=0.023$) FMD yapılan tüm gruplar üzerinde yapılan korelasyon analizinde FMD değeri ile sadece serum kreatinin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. ($r=-0.29$, $p=0.011$) Bu bulgularla kreatinin yüksekliği ve AVF varlığının endotel fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemekte olduğu ve kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulundukları sonucuna varılabilir.

6. SONUÇLAR

AVF kapanmış olan grupta saptanan PTH düzeyleri, AVF açık olan ve AVF hiç açılmamış gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı.

Çalışmamızda tüm gruplar üzerinde yapılan LVMI korelasyon analizinde LVMI'nın yaş ($r=0.273$, $p=0.004$), kreatinin düzeyi ($r=0.299$, $p=0.002$), ürik asit düzeyi ($r=0.383$, $p<0.001$) ve PTH düzeyi ile ($r=0.259$, $p=0.037$) korele olduğu saptandı.

Çalışmanın prospektif kolunda değerlendirilen tüm hasta gruplarında yapılan değerlendirmede LVMI değerlerinde 2 yıllık takip sonunda belirgin azalma olmasına rağmen hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sol ventrikül hipertofisinin göstergesi olarak kullanılan LVMI değerleri AVF açık olan grupta 2 yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. AVF kapanmış olan hasta grubunda LVM düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmakla birlikte LVMI düzeylerinde belirgin artış olmasına rağmen hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Akım ilişkili dilatasyon (FMD) ölçümü yapılan tüm gruplar değerlendirildiğinde AVF açık olan grubun FMD değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Alt grup analizinde AVF açık olan grup ile AVF kapanmış olan grup karşılaştırıldığında; AVF açık olan grubun FMD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ve bu grupta endotel disfonksiyonunun daha fazla olduğu saptandı.

Akım ilişkili dilatasyon (FMD) ölçümü yapılan tüm gruplar üzerinde yapılan korelasyon analizinde FMD değeri ile serum kreatinin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Özellikle hastaların böbrek fonksiyonlarının endotel fonksiyonlarını etkileyen başlıca nedenlerden biri olduğu görüşüne varıldı.

KAYNAKLAR

1. D. Hernández, Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: new approach to a deadly disorder, *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004), p. 1682
2. De Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of non hemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2001; 38: 13.
3. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277.
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186.
5. London G. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 3.
6. Hüting J, Kramer W, Schütterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 1988; 49: 284.
7. Hüting J, Alpert MA. Progression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis depends on hypertension and hypercirculation. *Clin Cardiol* 1992; 15: 190.
8. McGregor E, Stewart G, Rogger RS, Jardine AG. Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 93-98.
9. Unger P, Velez-Roa S, Wissing KM, Hoang AD, van de Borne P. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long term follow up. *Am J Transplant* 2004; 4: 2038-2044.
10. Buemi M, Senatore M, Gallo GC, Crasci E, Sturiale A, Coppolino G, Bolignano D, Frisina N. Pulmonary hypertension and erythropoietin. *Kidney Blood Press Res.* 2007, 30:48-52.
11. Cridlig J, Selton-Suty C, Alla F, Chodek A, Pruna A, Kessler M, Frimat L. Cardiac impact of the arteriovenous fistula after kidney transplantation: a case-controlled, match-paired study. *Transplant Int* 2008; 21: 948-954.

12. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan D, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340(8828):1111-1115.
13. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J. 1999;138(5 Pt 2):S419-420.
14. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation. 2000;101(9):948-954. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension N Engl J Med. 1990;323(1):22-27.
15. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. Circulation. 2002;106(24):3037-3043.
16. Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genchallac H, Akkaya V, Ikizler A, Sever MS. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2003;41(3):616-623.
17. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. J Cardiovasc Pharmacol. 1998;32 Suppl 3:29-32.
18. Dorup I, Sorensen KE. Non invasive assessment of endothelial function. Ugeskr Laeger. 1998 Jun 1;160(23):3376-82.-
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 Feb;39(2 Suppl 1):1-266.
20. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005 Jun;67(6):2089-100.
21. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. Am Fam Physician. 2004; 70: 861–876
22. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Ann Intern Med. 2003;139(2):137-47.

23. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
25. Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Nov;20(11):2394-401.
26. Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: Tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J int Med Sci* 2007;3:1-7.
27. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. doi: 10.1093/ndt/gfq656
28. Yenicesu M, Kronik böbrek hastalığı. Arık N, Dilek M, editörler. *Nefroloji*, 2.baskı, İstanbul, 2008:318-35
29. Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği. Arık N, Ateş K, Süleymanlar G, Tonbul HZ, Türk S, Yıldız A, editörler. *Hekimler İçin hemodiyaliz kaynak kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, 2009:1-24.
30. Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl*. 1997 Nov;62:79-82.
31. Himmelfarb J. Hematologic Manifestations of Chronic Kidney Disease. In: Greenberg A, Cheung AK eds. *Primer on kidney diseases*. 4. ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005:527-36.
32. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison iç hastalıkları prensipleri*, cilt 3. Çeviri editörü Sağlıker Y. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:1551-62
33. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. İlçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, editörler. *Temel iç hastalıkları*, 2.baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005:1298-1308.
34. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison iç hastalıkları prensipleri*, cilt 3. Çeviri editörü. Sağlıker Y. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:1535-41.
35. Yazıcı H, Yıldız A. Kronik böbrek hastalığı: Komplikasyonlar ve önlenmesi. *Türkiye Klinikleri J int Med Sci*. 2007;3:88-93.

36. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:92-6.
37. Stenvinkel P, Aman K, Ketteler M. Cardiovascular disease in chronic renal disease. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, Mosby;2007:839-53.
38. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Hypertension*. 2003;42:1050-65
39. Kundhal K, Lok CE. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005;101(2):c47-52.
40. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 suppl 3):112-9.
41. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl5:58-68.
42. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003
43. US Renal Data System: *USRDS annual report*. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S81- S88
44. US Renal Data System: *USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases,2006
45. Eknoyan G, Beck G, Cheung A, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347:2010-2019.
46. Cheung AK et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney International*, 2004 Jun; 65(6):2380-9.
47. Foley RN, Parfrey PS ve Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9 (12 Suppl):16-23.
48. Herzog AC. Can we prevent sudden cardiac death in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2:410-2.
49. Locatelli F, Pozzoni P, Vecchio LD. Anemia and heart failure in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2005; 25:392-6.
50. Blavher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications arterial stiffness and cardiovascular risk in end-stage renal disease.*Hypertension*.2001;38:938-942

51. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK Association of serum phosphorus and calciumxphospate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.
52. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RE: Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function III. Effects on physical and morphological properties. *Am Physiol.* 1990; 258: 134-142.
53. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factor in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(3):648-54.
54. PB Mark, K Murphy, AS Mohammed, S.T.W. Morris, A.G. Jardine. Endothelial dysfunction in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings.* 2005; 37: 3805-3807.
55. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G, Progression, remission, regression of cfronic renal diseases, *Lancet* 2001; 357(9268):1601-8
56. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48(suppl 1):2-90
57. Paydaş S. İntegre tedavi yaklaşımı ve periton diyalizi ve hemodiyaliz kombinasyon tedavisi. *Türkiye Klinikleri J int Med Sci* 2007;3:94-9.
58. Meral, M., Güngör,Ö.,Çelik,A,et al., Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakil hastalarının ölüm nedenleri, hastanede yatış süreleri ve hasta sağkalımı bakımından karşılaştırılması. 7.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 2005.
59. Van Tricht I, De Wachter D, Tordoir J, Verdonck P. Hemodynamics and complications encountered with arteriovenous fistulas and grafts as vascular access for hemodialysis: a review. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 1142-1157.
60. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006;48(suppl 1):176-247.
61. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007 May;22 Suppl 2:ii88-117.
62. Turan S A, Büyükkateş M, Kandemir Ö, Ceylan E, Kurt T. hemodiyaliz amaçlı gerçekleştirilen ardışık 165 nativ arteriyovenöz fistül operasyonunun retrospektif değerlendirilmesi *Gazi Medical Journal* 2007;18(2):74-7.
63. Taşdemir K, Kahraman C, Ünlü İ. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda oluşturulan arteriyovenöz fistüller için uygulanan cerrahi teknikler ve sonuçları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2009;18(1):10-4.

64. Mardan H, Özgür B, Kürşat S, Sakarya A, Erhan Y, Aydede H. Kronik hemodiyalizde vasküler girişimler. T Klin Kalp-Damar Cerrahisi 2001;2:38-47.
65. Murphy GJ, White SA, Nicholson ML. Vascular access for haemodialysis. Br J Surg 2000;87:1300-15.
66. Konner K, Nonnast-Daniel B, Ritz E. The arteriovenous fistula. J Am Soc Nephrol 2003;14:1669-80.
67. Tautenhahn J, Heinrich P, Meyer F. A-V fistulas for hemodialysis patency rates and complications. A retrospective study. Zentralbl Chir 1994;119:506-10.
68. Türkyılmaz S, Şahin M, Badem S, Göksel O, Alpagut U, Tireli E, et al. Arteriyovenöz fistül operasyonları sonrası görülen komplikasyonlar ve revizyonları XIV. Ulusal vasküler cerrahi kongre sayısı. Damar Cer Derg 2009;18(2):110.
69. Dixon BS. Why don't fistulas mature? Kidney Int 2006 Oct;70(8):1413-22.
70. Alat İ, Akpınar MB, Bahçeci F, Taşkan H, Kutlu R, Saraç K, et al. Arteriyovenöz fistüllü hemodiyaliz hastasının yaşam kalitesinde multidisipliner yaklaşımın önemi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2006;14(2):172-4.
71. Da Silva AF, Escofet X, Rutherford PA. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD002786.
72. Yavuz Ş, Kanko M, Aksoy A, Ağırbaş A, Acil Ç, Barış Ö, et al. Kronik böbrek yetmezlikli hastaların komorbidite risklerinin değerlendirilmesiyle hemodiyaliz amaçlı arteriyovenöz fistüllerin analizi. XIV. Ulusal vasküler cerrahi kongre sayısı. Damar Cer Derg 2009;18(2):116.
73. A. Beathard G, Arnold P, Jackson J, Litchfield T, and physician operators forum of RMS lifeline. Aggressive treatment of early fistula failure. Kidney International, Vol. 64 (2003),1487-94.
74. Kutay V, Ekim H, Karadağ M, Öztürk V, Kirali K, Yakut C. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülen arteriyovenöz fistül komplikasyonları ve cerrahi tedavisi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2004;12:115-8.
75. Jindal K, T. Chan C, Deziel C, Hirsch D, D. Soroka S, Tonelli M, et al. Vascular Access. J Am Soc Nephrol 2006;17:16-23.
76. MacRae JM. Vascular access and cardiac disease: is there a relationship? Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15: 577-582.
77. MacRae JM, Levin A, Belenkie I. The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern? Semin Dial 2006; 19: 349-352.

78. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 974-982.
79. Ori Y, Korzets A, Katz M, et al. Haemodialysis arteriovenous access--a prospective haemodynamic evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 94-97.
80. Oka T, Nishimura H, Ueyama M, Kubota J, Kawamura K. Lisinopril reduces cardiac hypertrophy and mortality in rats with aortocaval fistula. *Eur J Pharmacol* 1993; 234: 55-60.
81. Unger P, Velez-Roa S, Wissing KM, Hoang AD, van de Borne P. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a longterm follow-up. *Am J Transplant* 2004; 4: 2038-2044.
82. Unger P, Wissing KM, de Pauw L, Neubauer J, van de Borne P. Reduction of left ventricular diameter and mass after surgical arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 73-79.
83. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 1: 29-36 .
84. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Bakris GL, Abbott KC. Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1267-1277.
85. Engelberts I, Tordoir JH, Boon ES, Schreij G. High-output cardiac failure due to excessive shunting in a hemodialysis access fistula: an easily overlooked diagnosis. *Am J Nephrol* 1995; 15: 323-326.
86. Begin V, Ethier J, Dumont M, Leblanc M. Prospective evaluation of the intra-access flow of recently created native arteriovenous fistulae. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1277-1282.
87. Dianne B, Edgar L, Mohamed H. Clinical aspects of renal transplantation. İn Barry M, Brenner MD, eds. *The Kidney*. Philadelphia, W.B. saunders company, 1996: 2602-2653
88. Acarlı KS. Organ transplantasyonları. In Değerli U, Bozfakıoğlu Y, eds. *Genel Cerrahi*. İstanbul, Nobel tıp kitapçevleri, 2002: 277-290
89. Ecder T. Renal replisman tedavisi, renal transplantasyon. İn Akpolat T, Utaş C, Suleymanlar G, eds. *Nefroloji El Kitabı*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:328-339
90. Burra P, Bona MD. Quality of life following organ transplantation. *Transplant International*, 2006; 20(5): 397-409
91. Chandreker, A., *Transplantation immunobiology*. brenner 2004, 2004.

92. Kasiske, B.L., et al., The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. J Am Soc Nephrol, 1995. 6(1): p. 1-34.
93. Susal, C. and G. Opelz, Options for immunologic support of renal transplantation through the HLA and immunology laboratories. Am J Transplant, 2007. 7(6): p. 1450-6.
94. Delves, P.J. and I.M. Roitt, The immune system. First of two parts. N Engl J Med, 2000. 343(1): p. 37-49.
95. Budde K, Glander P. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. Ann Transplant 2008;13(3):5-10.
96. Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK, Sommers CM, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005. Am J Transplant 2007;7(5Pt 2):1359-75.
97. Knoll G. Trends in the kidney transplantation over the past decade. Drug 2008;68(Suppl 1):3-10.
98. Land, W. and F. Vincenti, Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. Transplantation, 2005. 80(2 Suppl): p. S221-34.
99. Gaston, R.S., Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. Am J Kidney Dis, 2006. 47(4 Suppl 2): p. S3-21.
100. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. Am Heart J. 2003;145(6):943-51.
101. Fishmann Ap. Endothelium. A distributed organ of diverse capabilities. Ann NY Acad Sci 1982; 401:1-8
102. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. Coron Arter Diseases 2001; 12:485-91
103. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327:524-6
104. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. J Nuc Cardiol 2001; 8:197-206
105. Griffith TM. Modulation of blood flow and tissue perfusion by endothelium derived relaxing factor. Exp Physiol 1994; 79:873-913
106. Kooler A, Kaley G. Shear stress dependent regulation of vascular resistance in health and disease : role of endothelium. Endothelium 1996; 4:247-272
107. Mombouli J, Vanhoutte PM. Endotherapy. J Mol Cell Cardiol 1999; 31:61-74

108. Fleming I, Busse R. Control and consequences of endothelial nitric oxide formation. *Adv Pharmacol* 1995; 34:187-206
109. Venema RC, Sayegh HS, Arnal JF, Harrison DG. Role of the enzyme calmoduline-binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270:14705- 711
110. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, et al. Role of the enzyme calmodulinebinding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270:14705-711
111. Bolotina BM, Najibi S, Palacino JJ et al. Nitric oxide directly activates calciumdependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994; 368:850-3
112. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 1994; 46:205-29
113. Duffy SJ, Tran BT, New G et al. Continuous release of vasodilator prostanoids contributes to regulation of resting forearm blood flow in humans. *Am J Physiol* 1998; 274:H1174-83
114. Husain S, Andrewa NP, Mulcahy D. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97:716-20
115. Duffy SJ, Castle SF, Harper RW et al. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation* 1999; 100:1951-57
116. Honing ML, Smits P, Morrison PJ et al. Bradykinin induced vasodilation of human forearm resistance vessels in primarily mediated by endothelium dependent hyperpolarization. *Hypertension* 2000; 35:1314-18
117. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95:1115-18
118. Anderson TJ, Elstein E, Haber H et al. Comperative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:60-66
119. Levin ER. Endothelins. *N Eng J Med* 1995; 333:356-63
120. Lüscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists. *Circulation* 2000; 102:2434
121. Feletou M, Vanhouette PM. The alternative: EDHF. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:15-22

122. Campbell WB, Harder DR. Endothelium-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ Res* 1999;84:484-88
123. Nakashima M, Mombouli JV, Taylor AA et al. Endothelium dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries. *J Clin Invest* 1993;92:2867-71
124. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997;18(suppl E): 19-29
125. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32:743- 751
126. Lefer DJ, Jones SP, Girod WG et al. Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase deficient mice. *Am J Physiol* 1999; 275:H1943-50
127. Michelson AD, Benoit SD, Furman MI et al. Effects of nitric oxide/EDRF on platelet surface glycoproteins. *Am J Physiol* 1996; 270:H1640-48
128. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM et al. Effect of atherosclerosis on endothelium dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998; 98:17-24
129. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:107-11
130. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA et al. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 402:1-10
131. Stein CM, Brown N, Vaughan DE et al. Regulation of local tissue type plasminogen activator release by endothelium dependent and endothelium independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:117- 22
132. Brown NJ, Gainer JV, Murphey LJ et al. Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release from human forearm vasculature through B(2) receptor dependent, NO synthase independent and cyclooxygenase independent pathway. *Circulation* 2000;102:2190-96
133. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98:2241-7
134. Ferroni P Et al: Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nut Met.& cardiovascular diseases* 2006;16: 222-233.

135. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, Ischiropoulos H, Beckman JS: Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 5: 834–842, 1992
136. Griendling KK, FitzGerald GA: Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 108: 1912–1916, 2003
137. Milstien S, Katusic Z: Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: Implications for vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 263: 681–684, 1999
138. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I: Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 106: 1439–1441, 2002
139. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 106: 913–919, 2002
140. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Frolich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D: Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 107: 1891–1895, 2003
141. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC, Haller H, Ritz E, Fliser D: Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 170–176, 2002
142. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Der Hoven B, Siroen MP, Kuik DJ, Rauwerda JA, Van Leeuwen PA: Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: High plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 22: 23–30, 2003
143. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R: Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study. *Lancet* 358: 2113–2117, 2001
144. Schiffrin EL, Touyz RM: Multiple actions of angiotensin II in hypertension: Benefits of AT1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 42: 911–913, 2003
145. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q: Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* 20: 71–78, 2002

146. Bennett-Richards K, Kattenhorn M, Donald A, Oakley G, Varghese Z, Rees L, Deanfield JE: Does oral folic acid lower total homocysteine levels and improve endothelial function in children with chronic renal failure? *Circulation* 105: 1810–1815, 2002
147. Zhang X, Li H, Jin H, Ebin Z, Brodsky S, Goligorsky MS: Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol Renal Physiol* 279: F671–F678, 2000
148. Virdis A, Iglarz M, Neves MF, Touyz RM, Rozen R, Schiffrin EL: Effect of hyperhomocystinemia and hypertension on endothelial function in methylenetetrahydrofolate reductase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1352–1357, 2003
149. Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE, Schmolzer I, Upson BM, Kapoor O, Szuba A, Malinow MR, Wascher TC, Pachinger O, Cooke JP: Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 108: 933–938, 2003
150. Blann AD, Davies A, Miller JP, et al. Reduction in cholesterol is associated with reduction in von Willebrand factor. *Atherosclerosis* 1993; 103:299-304
151. Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, Esposito DL, Quon MJ: Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol* 16: 1931–1942, 2002
152. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 325: 836–842, 1991
153. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA: Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 97: 1695–1701, 1998
154. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978; 30:293-331
155. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141:17-30
156. Lerman A, Webster MWI, Chesebro JH et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 1993; 88:2923-8
157. Creager MA, Cooke JP, Mendelson ME et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86:228-34

158. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F et al. Endothelium dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* 1996;93:1647-50
159. Steinberg HO, Tarshoby , Monestel R et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium dependent vasodilatation. *J Clin Invest* 1997; 100:1230-9
160. Virdis A, Ghiadoni L, Pinto S, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women. *Circulation* 2000; 101:2258- 63
161. Best PJM, Berger PB, Miller VM, et al. The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in postmenopausal women *Ann Intern Med* 1998; 128:285-8
162. Campisi R, Czernin J, Schoder H, et al. L-arginine normalizes coronary vasomotion in long term smokers. *Circulation* 1999; 99:491-7
163. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:23-37
164. Barton M, Cosentino F, Brandes RP, et al. Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin. *Hypertension* 1997; 30:817-24
165. Passauer J, Bussemaker E, Lassig G, Gross P: Kidney transplantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with endstage renal disease. *Transplantation* 75: 1907–1910, 2003
166. Wu R, Lamontagne D, de Champlain J: Antioxidative properties of acetylsalicylic Acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 105: 387–392, 2002
167. Dogra GK, Watts GF, Herrmann S, Thomas MA, Irish AB: Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 62: 550–557, 2002
168. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium dependent coronary vasomotion. *N Eng J Med* 1995;332:488-93
169. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO, et al. Estrogen and inhibition of oxidation of low density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343:269-70
170. Cooke J.P., Stamler J., Andon N., Davis P.F., McKinley G., Loscalzo J., Flow stimulates endothelial cells to release a nitrovasodilator that is potentiated by reduced thiol. *Am J Physiol* (1990) 259 : pp H804-H812.

171. Lansman J.B., Hallam T.J., Rink T.J., Single stretch-activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotransducers?. *Nature* (1987) 325 : pp 811-813.

