

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİMDALI

HEMODİYALİZ VE SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZ
TEDAVİSİ ALAN SON DÖNEM BÖBREK HASTALARINDA
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ OLARAK LİPİDLERİN VE
LİPOPROTEİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Doç. Dr. A.Kemal Kadiroğlu

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M.Emin YILMAZ

DİYARBAKIR - 2010

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİMDALI

HEMODİYALİZ VE SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZ
TEDAVİSİ ALAN SON DÖNEM BÖBREK HASTALARINDA
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ OLARAK LİPİDLERİN VE
LİPOPROTEİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Doç. Dr. A.Kemal Kadiroğlu

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M.Emin YILMAZ

DİYARBAKIR - 2010

TEŞEKKÜR

Nefroloji yan dal eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük emeği geçen, İç Hastalıkları AD ve Nefroloji BD Başkanı ve tez yöneticim değerli hocam, sayın Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a,

İç hastalıkları ihtisasım süresince ve daha sonraki dönemde nefroloji alanındaki bilgi ve tecrübeleriyle beni destekleyen değerli hocam emekli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Bünyamin IŞIKOĞLU'na, hastaya yaklaşımı, her zaman bize engin bilgi ve tecrübeleriyle en güzel şekilde gösteren İç Hastalıkları AD emekli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na ve öğretim üyesi olarak birlikte çalışmaktan onurlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki Bilim Dallarının değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Alpaslan TUZCU, Doç.Dr. Muhsin KAYA, Yrd. Doç. Dr. Deniz GÖKALP, Yrd. Doç. Dr. M.Ali KAPLAN ve Yrd. Doç. Dr. Ali İNAL'a ve ayrıca, bilim dallarında yan dal uzmanlık eğitimini yapan sayın Uz. Dr. Feyzullah Uçmak, Uz. Dr. Remzi BEŞTAŞ'a, Uz. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER ve Uz.Dr. Çoşkun BEYAZ'a,

Eğitimim süresince kendileriyle birlikte çalışmaktan son derece mutlu ve memnun olduğum değerli arkadaşlarım sayın Yrd. Doç. Dr. Hasan KAYABAŞI, Uz. Dr. Yaşar YILDIRIM ve Uz. Dr. Zülfükar YILMAZ'a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalının değerli asistanlarına, Nefroloji Kliniğinin ve diyaliz ünitesinin değerli hemşirelerine ve personeline,

ve her türlü fedakarlığı göstererek bana destek olan aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Doç. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU
2010, EYLÜL, DİYARBAKIR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	4
KISALTMALAR	5
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	6
1- GİRİŞ VE AMAÇ	7
2- GENEL BİLGİLER	8
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	8
2.1.1. Tanım ve Evreleme	8
2.1.2. Epidemiyoloji	10
2.1.3. Etyoloji	11
2.1.4. Fizyopatoloji	12
2.1.5. Klinik Semptom ve Belirtiler	14
2.1.6. Komplikasyonlar	15
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar	25
2.3. Lipid ve lipoprotein metabolizması	36
3- MATERYAL VE METOD	46
4- BULGULAR	48
5- TARTIŞMA	54
6- KAYNAKLAR	60
7- ÖZET	73
8- SUMMARY	74

KISALTMALAR

KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
NKF/DOQI:	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
SDBH:	Son Dönem Böbrek Hastalığı
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
CrCl:	Kreatinin Klirensi
GFH:	Glomeruler Filtrasyon Hızı
TND:	Türk Nefroloji Derneği
RRT:	Renal Raplasman Tedavisi
HT:	Hipertansiyon
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
RAAS:	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
TGF-β:	Transforming Büyüme Faktörü Beta
JNC7:	Joint National Committee-7
ESH/ESC:	European Society of Hypertension/ ES of Cardiology
USRDS:	United States Renal Data System
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
SVH:	Sol Ventrikül Hipertrofisi
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
iPTH:	İntact Paratiroid Hormon
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
SAD:	Sol atrium dilatasyonu
SVDD:	Sol ventrikül diastolik disfonksiyon

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Diyaliz hastalarında ölüm nedenleri	26
Şekil 2: Kronik böbrek hastalığında risk faktörleri	22

TABLolar

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Kronik böbrek hastalığı evrelemesi	9
Tablo 2: KBH'nın başlangıç ve ilerlemesini etkileyen faktörler	11
Tablo 3: Son Dönem Böbrek Hastalığı Nedenleri.....	11
Tablo 4: KBH'nın ilerlemesinde rol oynayan faktörler.....	14
Tablo 5: KBH'da hedef kan basıncı düzeyleri.....	16
Tablo 6: KBH'da anemi sebepleri.....	18
Tablo 7: KBH'da serum lipid seviyeleri.....	19
Tablo 8: Kardiyovasküler risk faktörleri.....	28
Tablo 9: ATP III kılavuzunda dislipidemi tanımlaması.....	43
Tablo 10: Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri.....	47
Tablo 11: Hastalarda SDBH'nın etyolojik faktörleri.....	48
Tablo 12: Grupların demografik ve klinik özellikleri.....	49
Tablo 13: Grupların hematolojik ve biyokimyasal değerleri.....	49
Tablo 14: Grupların lipid, lipoprotein ve apolipoprotein değerleri.....	50
Tablo 15: ATP III klinik pratik kılavuzuna göre grupların değerlendirilmesi.....	51
Tablo 16: Lipidler, lipoproteinler, apolipoproteinler ve diğer parametreler arasındaki korelasyon bulguları.....	53
Grafik 1: Gruplarda normal ve dislipidemik değerlere sahip hasta oranları.....	51
Grafik 2: Her iki grupta yüksek Apo B, Apo A ve Lp(a) değerlerine sahip hasta sayısı.....	52

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bugün artık önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkan Kronik Böbrek Hastalığının (KBH) insidansı ve prevalansı kötü klinik sonuçlarıyla birlikte dünya genelinde ve ülkemizde artmaktadır. USRDS 2009 kaynağına göre Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH)'nın prevalansı, milyon nüfus başına oranı ABD'de 1600 hasta, İngiltere'de 750 hasta ve ülkemizde 650 hasta iken insidansı milyon nüfus başına ABD'de 360 hasta, İngiltere'de 130 hasta ve ülkemizde 220 hasta olarak tespit edilmiştir. Bu değerler geçmiş yıllara nazaran artış göstermektedir. KBH'nın en sık ilk üç nedeni diğer toplumlarda olduğu gibi ülkemizde de diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit'tir. Gerek diyabete bağlı kronik böbrek hastalığı (KBH) gerekse diğer nedenlere bağlı KBH'da kardiyovasküler hastalıkların (KVH) insidansı da artmaktadır ve KVH'lar bu popülasyonda en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Çünkü SDBH'nın yaklaşık % 50'si KV nedenlerden dolayı ölmektedir. Bu nedenle KBH'ları KVH için yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirilmektedir. National Kidney Foundation (NKF) bünyesindeki çalışma grubu, 1999 yılında KBH'nda artan kardiyovasküler hastalık riskini vurgulayan raporunda KBH'nın KVH açısından en yüksek risk sınıfında değerlendirilmesi, tedavi önerilerinin bu konu göz önünde bulundurularak yapılması gerektiğini vurgulamıştır.

Genel popülasyonda dislipidemi KVH'ların gelişiminde geleneksel risk faktörleri içinde kabul edilmiştir, özellikle Total kolesterol ve Düşük dansiteli Lipoprotein (LDL) kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli iki bağımsız habercisi olarak belirlenmiştir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş kişilerin lipoprotein metabolizmalarında anlamlı değişiklikler sonucu şiddetli dislipidemi geliştiği de bilinmektedir.

Bu çalışmamızda hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyaliz tedavisi alan son dönem böbrek hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri olarak lipidler ve lipoproteinlerin değerlendirilmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1.Tanım ve Evre

Kronik böbrek hastalığını (KBH), National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) şu şekilde tanımlanmaktadır;

a- Glomeruler filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, ya patolojik anormalliklerin veya kan-idrar kompozisyonundaki anormalliklerin veya görüntüleme anormalliklerini kapsayan böbrek hasarı belirteçlerinin 3 ay veya daha fazla devam etmesi

b- Böbrek Hasarı olsun veya olmasın 3 ay veya daha uzun süre GFH'nın 60 ml/dak/1.73m² altında olması.¹

Esas nedenin tedavi edilebildiği ve böbrek hasarının ileri olmadığı bazı hastalarda bu kronik değişikliklere rağmen, böbrekler vücudun gereksinimlerini karşılayabilir ve böbrek hastalığına bağlı herhangi bir klinik veya biyokimyasal anormallik gözlenmeyebilir. Diğer taraftan kronik böbrek hastalıklarının çoğu ilerleyici bir şekilde seyrederek ve zamanla nefron sayısı giderek azalır. Bir süre sonra da hastada böbrek yetersizliğinin biyokimyasal ve klinik bulguları ortaya çıkar. Esas nedenin ilerlemesi durdurulabilir veya yavaşlatılabilirse hastalar, yaşamlarını oldukça uzun bir süre bu böbrek fonksiyonu ile sürdürebilirler. Ancak çoğu hastada hastalığın kritik bir düzeye ilerlemesiyle nefronların sayısı giderek azalır ve kanda hastanın hayatını tehdit edecek düzeyde üre ve üremik toksinler birikir. Böbreklerin vücudun gereksinimlerini yeteri kadar karşılayamadığı bu döneme son dönem böbrek hastalığı (SDBH) denir ve bu dönemde GFH, NKF/DOQI'ye evrelemesine göre < 15 ml/dk'dır. SDBH böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur. Üremi ise akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan ve tüm organlardaki

fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendrom olarak tanımlanır. Akut hasarlanmayı takiben böbrek, fonksiyonlarını tekrar kazanabilir. Öte yandan, böbreğin kronik hastalıklarının %90'ından fazlası SDBH ile sonuçlanır²

Yakın zamana kadar, tanımlanmasındaki yetersizlikler ve standardizasyon eksiklikleri, KBH'nın gerçek sıklığının anlaşılmasını zorlaştırmıştır. Tek başına serum kreatinin düzeyi, azalmış böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde yetersiz olup yetmezliği gruplamak üzere saptanan eşik değerler klinik gözlemlerden yola çıkarak ampirik olarak belirlendiğinden yakın zamana kadar KBH'nın gerçek sıklığı anlaşılammıştır.³ Cockcroft ve Gault tarafından geliştirilmiş olan bir formül ile hesaplanan GFH, renal fonksiyon bozukluğunun düzeyini, sadece serum kreatinine göre hesaplamaktadır.⁴

Cockcroft-Gault formülü

$$CCr \text{ (ml/dk)} = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Ağırlık} / 72 \times Cr \text{ (Kadınlarda } \times 0.85)$$

NKF (National Kidney Foundation) tarafından önerilen ve MDRD⁵ (Modification of Diet in Renal Disease) çalışma grubunun geliştirdiği formül Cockcroft-Gault'inkine göre renal fonksiyonu daha doğru olarak göstermektedir.

Tablo 1: Kronik böbrek hastalığının evreleri.

Evre	Tanım	GFH (mL/dk/1.73 m²)
1	Normal veya artmış GFH; böbrek hasarının bazı bulgularını yansıtan mikroalbuminüri/proteinüri, hematüri, veya histolojik değişiklikler	GFH \geq 90 ml/dk/1.73 m ²
2	GFH'de hafif derecede azalma	GFH 89-60 ml/dk/1.73 m ²
3	GFH'de orta derecede azalma	GFH 59-30 ml/dk/1.73 m ²
4	GFH'de ağır derecede azalma	GFH 29-15 ml/dk/1.73 m ²
5	Yaşamı devam ettirmek için renal replasman tedavilerinin(diyaliz/transplantasyon) düşünüldüğü evre	GFH <15 ml/dk/1.73 m ²

2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı, medikal yönünün yanısıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir. Türkiye'de kronik böbrek hastalığının sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre 2008 yılı sonu itibariyle ülkemizde hemodiyaliz tedavisi gören hasta sayısı 46659 (% 77), kronik periton diyalizi tedavisi gören hasta sayısı ise 6109(% 10,1)dur. Toplam 754 merkezden alınan bilgilere göre, 2008 yılında yeni tanı SDBH'da renal replasman tedavisi dağılım oranı kronik hemodiyaliz 12033 hasta (% 82,7) ve kronik periton diyalizi 1313 hasta (% 9) olarak bulunmuştur.⁶ İngilterede RRT ile tedavi edilen SDBH'ı insidansı yılda, her 1 milyon popülasyonda yaklaşık 100 yeni hastadır. Bunun, yılda % 5- 8 yükseldiği tahmin edilmektedir fakat halen Avrupa ortalamasının (yılda yaklaşık 129/her 1 milyon popülasyonda) ve Amerika ortalamasının (yılda yaklaşık 333/her 1 milyon popülasyonda) altındadır.⁷ Kronik böbrek hastalığı, tedavi maliyeti nedeniyle de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Tedavi maliyeti 2002'de yıllık 17 milyar dolara ulaştığı belirtilmektedir. 2010 yılına kadar dünya çapında 2 milyondan fazla kişi 1 trilyon \$ maliyetle RRT ile tedavi edilecektir.⁸

Dünya çapında SDBH'daki artış, nüfusun yaşlanmasını ve ayrıca tip 2 Diyabetes Mellitüsün (DM) küresel epidemisini yansıtır. Bununla beraber hipertansiyonun (HT) yaş ve DM'la birlikteliği neticesinde insidans ve prevalansının artmasını da ekleyecek olursak yani Tip 2 DM ve hipertansiyonun sıklığının artmasına paralel olarak KBH'ı insidans ve prevalansının da artması aralarında lineer bir ilişkinin olduğunu kanıtlar. Zira, KBH'ının dünya genelinde etiyolojik nedenlerine baktığımızda ilk üç sırayı DM, HT ve kronik glomerulonefrit (KGN) oluşturmaktadır. Ayrıca KBH'nın başlangıç ve ilerleyişine katkı sunan bazı faktörlerde bu süreçte rol oynamaktadır ve bu faktörler Tablo 2'de özetlendi.

Tablo2:KBH'nın başlangıç ve ilerleyişini etkileyen faktörler.

Başlangıç Belirteçleri ve Faktörleri	İlerleme Belirteçleri ve Faktörleri	
	Değiştirilemeyen faktörler	Değiştirilebilir faktörler
Obezite	Yaş	HT
Dislipidemi	Cinsiyet	Proteinüri
Sigara	İrk	Lipidler
HT	Genetik	Glisemi
	Renal kitle kaybı	Obezite
		Hiperürisemi
		Sigara, Alkol, Kafein,
		Analjezik ve NSAII

2.1.3. Etiyoloji

Ülkeden ülkeye farklılıklar olmakla birlikte en sık SDBH sebepleri DM, HT, KGN'ler, kronik interstisyel nefrit, herediter/konjenital hastalıklar ve malignitelerdir.⁹ ABD de istatistiklere göre 2010 yılına kadar SDBH insidansının yıllık %6-7 olacağı öne sürülmüştür.¹⁰ Diyabetes Mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerülonefrit SDBH'nin etyolojisinde ilk üç sırada yer almakta olup hastalığın etyolojisinin yaklaşık %80'inde sorumlu tutulmaktadır. Türk Nefroloji Derneği (TND) kayıtlarına göre ülkemizdeki verilerde buna paraleldir. (Tablo 3) TND verilerine göre 2007 yılı sonu itibariyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerülonefrit son dönem böbrek hastalığı nedenleri arasında ilk üç sırayı almaktadır. Bunun dışında kronik tubulointerstisyel nefrit, polikistik böbrek hastalıkları, renovasküler hastalık ve ürolojik hadiseler SDBH'na neden olabilen diğer etyolojik hastalıklardır. Olguların %15.5'inde etyolojik neden saptanamamıştır¹¹.

Tablo 3: Son Dönem Böbrek Hastalığı Nedenleri

HASTALIK	ABD ^a	UK ^b	TÜRKİYE ^c
Diyabetes Mellitus	46.8	18.1	30.7
Hipertansiyon	28.6	10.4	26.6
Glomerulonefrit	8.1	12.2	7.6
Kronik Tubulointerstisyel Nefrit	-	8.1	3.1
Kistik Böbrek Hastalığı	2.5	5.9	3.5
Renovasküler hastalık	-	-	1.4
Ürolojik Nedenler	2.1	-	-
Diğer Nedenler	12.2	18.2	7.5
Etyolojisi Bilinmeyenler	4.6	25.2	15.5

a: USRDS Annual Report 2007

b: EDTA Registry 2005

c: TND Registry 2008

2.1.4.Fizyopatoloji

Kronik böbrek hastalığına neden olan hastalıkların hepsinde böbrek dokusunun yerini fibröz dokunun almasıyla nefron sayısı giderek azalır. Altta yatan hastalığın progresyon hızına göre değişen bir sürenin sonunda böbrekler vücudun ihtiyaçlarını karşılayamaz ve üremik sendrom ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalığı bulunanların uzun süreli takiplerinde çok önemli bir nokta dikkati çekmiştir. Böbrekler belli bir ölçüde hasara uğradıktan ve parankiminin kritik bir miktarı kaybedildikten sonra, primer hastalık tamamen iyileşse bile SDBY'ne gidiş önlenemez. Yani, böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz şekilde kritik bir düzeyin altına inmesinden sonra SDBY kaçınılmazdır. Bu düzey çoğu kez GFR'nin <30-35 ml/dak olmasıdır. Bu döneme gelmiş böbreklerin histopatolojik incelemesinde primer olaya bağlı olmaksızın birçok ortak bulgu saptanır. Bu histopatolojik bulgular; glomerüllerde skleroz ve atrofik

değişiklikler, renal interstisyumda ise fibröz doku varlığı ile lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamasyon gelişimidir. Bu bulgular esas neden hakkında klinisyene herhangi bir bilgi sağlayamayacağından etyolojik neden belirlenemez, dolayısıyla bu evrede genel kabul renal biyopsi yapmamaktır.

Her gün vücuttan atılması gereken sabit bir metabolik atık madde yükü vardır. Çoğu kez 600 mOsm/gün miktarında olan bu yük, sağlıklı kişilerde yaklaşık 2 milyon nefron tarafından vücut dışına atılır. Öte yandan, primer bir hastalığa bağlı olarak parankim kaybı ortaya çıktığında skleroza uğramış glomerüller devreden çıkacak, böylece primer hastalıktan hiç etkilenmemiş nefronların iş yükü artacaktır. Sağlam kalmış nefronlarda ilk gözlenen değişiklik, belirgin hipertrofi ve her bir nefrona düşen plazma akımının artmasıdır (hiperperfüzyon). Bu artış, her bir nefronun glomerüler filtrasyonunun artmasıyla sonuçlanır (hiperfiltrasyon). Her bir glomerül kapalı bir hacim gibi varsayılırsa, bu alana gelen kan hacminin artmasıyla intraglomerüler hipertansiyon görülecektir. Bu hipertansiyon, glomerül kapillerlerinde endotel hasarına ve mikroanevrizma oluşumuna yol açar. Endotel hasarı koagülasyonu uyarır; intraglomerüler tromboz, fibroz ve glomerüloskleroz ortaya çıkar. Skleroza uğramış glomerüllerin yükü daha da artar, bu olaylar tekrarlanır ve sonuçta bir kısır döngü gelişir. Glomerüloskleroz gelişimine, glomerüllerde hücre ve matris artışı da katkıda bulunur. Bu durum, pek çok hormon ve büyüme faktörleri, lipidler, sitokinler ve vazoaaktif maddelerin etkisiyle ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalarının hemen hepsinde renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu sonucunda plazma düzeyi artan anjiyotensin-II çok etkili bir büyüme faktörü ve glomerüldeki endotelial ve mezangial hücrelerin proliferasyonunu artırır. Ayrıca bu faktörün salınımını uyardığı transforming büyüme faktörü beta (TGF- β) adlı sitokin de sklerozu uyarır; böylece primer hastalıktan bağımsız bir şekilde sadece mekanik ve hormonal olaylar ile böbrek yetersizliği ilerler.¹²

Tablo 4'te özetlenen bazı faktörler, kronik böbrek hastalığının seyri sırasında böbrek yetersizliğinin ilerlemesini hızlandırır, bunlardan birkaçı

sistemik ve intraglomerüler hipertansiyon, diyetteki protein, lipid ve fosfor içeriği ve proteinürüdür. Proteinüri aslında böbrek hastalığının bir göstergesidir ve arttıkça değişik mekanizmalarla primer hastalıktan bağımsız bir şekilde böbrek yetersizliğinin ilerlemesi hızlanır. Böbrek yetersizliğinin ilerlemesine yol açan diğer risk faktörleri ise, yaş, cinsiyet, etnik köken ve aile öyküsüdür.

Tablo 4: Kronik Böbrek Hastalığının ilerlemesinde rol oynayan faktörler

Proteinüri	Metabolik asidozis
Hipertansiyon	Fosfat retansiyonu
Altta yatan hastalığın tipi; Diyabet gibi...	Yüksek proteinli diyet
Erkek cinsiyet	Sigara içimi
Obezite	Hiperlipidemi
Diyabetes Mellitus	

2.1.5.Klinik Semptomlar ve Bulgular:

Böbreğin fonksiyonel adaptasyon yeteneği nedeniyle böbrek dokusunun % 75 oranında kaybı, glomerül filtrasyonunda, ancak yarıyarıya bir azalmaya neden olur. Böbrek rezervinin ileri derecede azaldığı dönemlerde, böbrek fonksiyonunda ölçülebilir bir düşme söz konusudur.

Kronik böbrek hastalığının erken teşhisi, sadece böbrek yetmezliğinin ilerlemesini geciktirmez, aynı zamanda özellikle başta artmış kardiyovasküler risk olmak üzere önemli bir çok komplikasyonlardan da korur. Evre 1-3 (GFR >30 ml/dk) kronik böbrek hastaları genellikle asemptomatiktirler ve sıvı-elektrolit bozuklukları veya endokrin bozukluklar meydana gelmez. Genellikle bu bozukluklar evre 4-5 (GFR <30 ml/dk) hastalarda gelişir. Evre 5 kronik böbrek hastalığında görülen üremik belirtiler başlıca toksinlerin birikimine sekonder gelişir. Altta yatan böbrek hastalığına bağlı olarak proteinüri veya hematüri gelişebilir. İdrarın konsantrasyon bozukluğuna bağlı olarak sıklıkla noktüri gelişir. Halsizlik, bitkinlik, yorgunluk, iştahsızlık, mental kapasitede azalma üreminin erken belirtilerindendir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR <10 ml/dk

diyabetik olmayan hastalar, GFR<15 ml/dk olan diyabetik hastalar), hiperrefleksi, kas seğirmeleri, periferik sensoryal ve motor nöropatiler, kas krampları, inme, genellikle hipertansif ve metabolik ensefalopatinin sonucu olarak nöromüsküler semptomlar görülebilir. İştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, stomatit, ağızda kötü tat görülebilir. Cilt sarı, kahverengi görünüm alabilir. Kaşıntı rahatsız edici boyutlarda görülebilir. İleri böbrek hastalığında, perikardit ve GİS ülserasyonu ve kanama yaygındır. Kardiyomiyopati (hipertansif, iskemik) ve renal sodyum ve su retansiyonu ödem ve kalp yetmezliğine yol açabilmektedir¹³.

Böbrek fonksiyonları için çeşitli görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri kullanılabilir. Böbreğin ekskresyon fonksiyonunu en iyi gösteren parametre glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH). Renal sintigrafi gibi zaman alıcı ve teknik ekipman gerektiren yöntemlerle daha doğru saptanabilirse de, klinik pratikte GFH; kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault formülleriyle ve on-line olarak da MDRD formülüyle güvenilir ve doğru bir şekilde ölçülerek böbrek rezervleri değerlendirilir ve evrelere ayrılır. Endojen kreatinin klirensi normalde 90-125 ml/dk'dır. GFH normalin %20-35'nin altına düştüğünde azotemi gelişmeye başlar ve normalin % 5-10'u seviyesine indiğinde, üremik sendrom (Evre5; Son Dönem Böbrek Yetmezliği) tablosu meydana gelir.¹³

2.2.KOMPLİKASYONLAR

Hipertansiyon

Hipertansiyon renal fonksiyonlar bozuldukça KBH'larının %80-85'inde önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır.¹⁴ Hipertansiyon tedavisi kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskini ve proteinüriyi azaltarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltmaktadır. Başarılı kan basıncı kontrolü renal fonksiyonlarda azalmanın hızını yavaşlatır. Kalp ve arterlerin her ikisinde hasarı ve kardiyovasküler komplikasyonların riskini azaltır. Genellikle çoklu ilaç rejimleri gerekmesine rağmen KBH'lığı olan hastalarda antihipertansif ajanların tüm sınıfları kullanılabilir ve böbrek hastalığının altta yatan nedeni ilaç seçimini

etkileyebilir.¹⁵ Yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı ve diyetle günlük <2.4 gr (100 mmol) sodyum kısıtlaması teşvik edilmelidir.

Glomerüler hasarın ilerlemesi ile birlikte belirgin ödem bulguları olmadan sıvı yüklenmesine bağlı hipertansiyon, temel mekanizmalardan biridir. Hem ekstrasellüler sıvı (ESS) hacminin genişlemesi,¹⁶ hem de sempatik aşırı aktivite ve renin-anjiyotensin ekseninin aktivasyonuna bağlı vazokonstrüksiyon¹⁷ son dönem hastaları dahil böbrek hastalarındaki hipertansiyonun patogenezinde rol oynar. Evre 3-5 KBH'da sıvı retansiyonu olduğundan, antihipertansif rejim diüretik içermelidir. Genellikle evre 1-3 hastalarda tiazidler ve evre 4-5'te böbrek fonksiyon bozukluğu ilerlemiş hastalarda ise loop diüretikleri önerilir¹⁵. Evre 4-5 KBH'da potasyum tutucu diüretiklerden yana tercihte dikkatli olunmalı eğer endikasyonu varsa, özellikle de ACE inhibitörleri ve ARB'lerle kombine edilecekse sıkı takip yapılmalıdır. Bu nedenle sıvı yüklenmesinden şüphelenilen hastalarda diüretik tedavisi çoğu zaman etkin kan basıncı kontrolüne neden olmaktadır.

Kronik böbrek hastalarında hedef kan basıncı K/DOQI kılavuzu ve Joint National Committee-7 (JNC7), European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology (ESH/ESC) 'ye göre 130/80 mm/Hg, eğer 1 g/gün'den fazla proteinüri varsa 125/75 mm/Hg olarak hedeflenmelidir.^{18,19} Hastalıklara göre hedef tansiyonları tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Kronik böbrek hastalığında hedef kan basıncı düzeyleri

	JNC VII (2003)	ESH/ESC (2003)	Kanada Raporu (2002)
KVS Hastalık	< 140/90	< 140/90	<140/90
Diyabetes Mellitus	< 130/80	< 130/80	< 130/80
Böbrek Hastalığı	< 130/80	< 130/80	< 130/80
İnme	< 140/80	< 140/80	< 140/80
Proteinüri >1 g/gün	125/75	< 125/75	< 125/75 (0,5g/gün↑)

Anemi

Böbrek hastalarında GFH 60 ml/dakika altına düşünce normokrom normositer tipte anemi oldukça sık karşılaşılan sorundur.²⁰ Eritrositlerin üremik toksinlere bağlı yaşam süresinin kısalması ve böbreklerden eritropoetin (EPO) üretiminin azalması ile beraber eritropoetine kemik iliğinde azalmış cevap en başta gelen sebeplerdir.²¹ Renal anemi, tipik olarak izole normokrom, normositer anemidir ve lökopeni ve trombositopeni yoktur.

K/DOQI kılavuzu 2006 önerilerine göre hemogloblin değerinin erkeklerde <13,5 g/dL, bayanlarda <12 g/dL anemi olarak kabul edilmeli ve prediyaliz hastalarında 11-12 g/dL hedef tedavi düzeyi olmalıdır. Hastalar anemi açısından takip edilirken KBH dışı nedenlerinde anemi sebebi olabileceği akılda tutulmalıdır.²²

Kronik böbrek hastalarında gastrointestinal sistemden artmış demir (Fe) kaybı, emilim bozukluğuna bağlı Fe eksikliği gelişebilmektedir. Ayrıca depo Fe'in mobilize olmasında problemde vardır bu nedenle anemi gelişmesini önlemek için KBH'da serum Fe ve ferritin düzeyleri yüksek olmalıdır. K/DOQI kılavuzu 2006 önerilerine göre transferrin saturasyonu >%20, serum ferritin düzeyi 100 ng/mL üzerinde olması önerilmektedir.^{23,24}

Anemi tedavi edilmezse, dokulara oksijen taşınmasında bozukluğa²⁵, kardiyak debide artmaya, sol ventrikül hipertrofisine, kalp yetersizliğine²⁶, kognitif ve entellektüel fonksiyonlarda azalmaya²⁷ ve immün sistemde bozukluklara²⁸ neden olur. Eğer uygun şekilde tedavi edilmezse anemi hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini azaltır²⁹. KBH' da anemi nedenleri Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: Kronik böbrek hastalığında anemi sebepleri

EPO yetersizliği	Azalmış kemik iliği fonksiyonu
Yetersiz diyaliz	Hemoliz
Demir eksikliği	Beslenme bozuklukları
B12/Folik Asit eksikliği	Kan kaybı
Hiperparatiroidizm	Aluminyum birikimi
Azalmış kemik iliği fonksiyonu	Hemoglobinopatiler
Azalmış eritrosit ömrü (70 gün)	

Dislipidemi

Anormal lipid metabolizması KBH'da sık karşılaşılan problemdir.³⁰ Trigliserid yüksek olmakla beraber total kolesterol düzeyleri genellikle normal, HDL kolesterol düzeyi düşük olarak gözlenir. KBH'da serum lipid seviyeleri Tablo 7'de gösterildi.

Kronik böbrek yetersizliği hastalarında en sık görülen lipid bozukluğu hipertrigliseridemidir. Sıklıkla trigliserit yüksekliği HDL düşüklüğü ile birlikte bulunur. Lipoprotein lipaz tarafından çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yıkılmasındaki bozukluğun hipertrigliseridemiye neden olan major mekanizma olduğu gözükmemektedir.³¹

Hipertrigliseridemi tek başına kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk artışı yapmamaktadır, muhtemelen öteki risk faktörleri ile birlikte hızlanmış ateroskleroza yatkınlığa sebep olmaktadır. Kronik böbrek hastalığı koroner arter hastalığı eşdeğeri olduğu ve LDL düzeylerinin yüksekliği de kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk içerdiği için agresif tedavi önerilmektedir. KBH' da hedef LDL'nin 100 mg/dL'nin altına düşürülmesi şeklindedir.³²

Tablo 7: KBH’da serum lipid seviyeleri

	KOLESTEROL SEVİYELERİ			
	TOTAL	HDL	LDL	TG
KBY	→	↓	→	↑↑
HD	→	↓	→	↑↑
SAPD	↑	↓	↑	↑↑

KBY; Kronik böbrek yetmezliği, HD; hemodiyaliz, SAPD; sürekli ayaktan periton diyalizi, HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; Düşük dansiteli lipoprotein, TG; Trigliserid (Comprehensive Clinical Nephrology 2007)

Kemik ve Mineral Metabolizması

Kemik ve Mineral Metabolizması bozukluğu içinde serum kalsiyum, fosfat, magnezyum anormallikleri ile paratiroid hormon ve D vitamin metabolizma bozuklukları bulunur. Bu anormallikler ile birlikte üremik durum ile ilişkili diğer faktörler iskelet sistemini etkiler ve renal osteodistrofi olarak bilinen kemiğin kompleks bozuklukları ortaya çıkar. Renal osteodistrofide görülen iskelet anomalileri; Osteitis fibroza, Osteomalazi, Adinamik kemik hastalığı, Osteopeni veya Osteoporoz, Mixed renal osteodistrofi’dir.

Üremiklerde çoğu kez hipokalsemi vardır, çünkü aktif D vitamini sentezindeki bozukluğa bağlı olarak barsaktan kalsiyum Emilimi azalmıştır. Ayrıca hiperfosfatemi de serum iyonize kalsiyum düzeyini düşürür. Parathormonun kemik rezorpsiyonu yapıcı etkisine iskelet sisteminin direnci ve hipoproteinemik hastalarda proteine bağlı kalsiyum düzeyinin azalması da bu hastalardaki hipokalsemiye katkıda bulunur. Buna karşın, asidoz nedeniyle serum iyonize kalsiyum oranı yüksek olduğu için üremik hastalarda hipokalsemik tetani çok nadir görülür. Düzenli diyaliz tedavisi döneminde veya transplantasyon yapılmış bazı hastalarda paratiroid bezlerdeki hiperplazinin otonom karakter kazanması ile (tersiyer hiperparatiroidizm) hiperkalsemiler ortaya çıkabilir. Hastalara tedavi amacıyla yüksek doz D vitamini verilmesi de, diğer bir

hiperkalsemi nedenidir. Serum kalsiyumu ile fosfor çarpımının 55'ten büyük olması durumunda metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkabilir.³³ Bunlar bursalar, periartiküler dokular, kan damarları, miyokard, akciğerler ve subkutan dokularda siktir. Kalsifikasyonların konjunktivada olması kırmızı göz sendromuna, korneada olması bant keratopatiye yol açar.

GFR 25 ml/dk'nın altına düşünce serumda fosfor retansiyonu başlar. Diyetle alınan proteinli gıdalar fazla ise, hiperfosfatemi daha belirgin olur. Üremik hastalardaki yüksek parathormon (PTH) düzeyi fosfatüriyi artırır; bu kompensasyon mekanizması yüksek fosfor düzeyini normale döndürmeye yöneliktir.

Renal osteodistrofi patogenezi şöyle özetlenebilir; Kronik böbrek yetersizliği olanlarda nefron hasarının artmasıyla birlikte serum fosfor düzeyi yükselir. Hiperfosfatemi serum iyonize kalsiyum düzeyini düşürür ve hipokalsemi ile birlikte PTH salınımını uyarır (sekonder hiperparatiroidizm). Artmış PTH, fosfatın tubuler emilimini inhibe ederek serum fosfor ve kalsiyum düzeylerini normale getirir, bu arada kemiklerden de kalsiyumu mobilize eder; böylece kan fosfor ve kalsiyumunun normal düzeylere gelmesi amaçlanır. Öte yandan, kalsiyum içeriğinin azalması sonucunda kemiklerin mineralizasyon ve direnci azalır; yüksek PTH düzeylerinin etkisiyle de kemik rezorpsiyonları ortaya çıkar. Üremik hastalarda PTH'nın etkisine karşı iskelet sisteminin direnci ve PTH klirensinin azalması da sekonder hiperparatiroidizmi artırmaktadır.³⁴

D vitamininin böbrek hidroksilasyonundaki bozukluğu sonucunda serum 1,25 dihidroksikolekalsiferol düzeyinin düşük olması, hem barsaktan kalsiyum emilimini önler, hem de kemiklerdeki mineralizasyonu iyice bozarak osteodistrofinin patogeneze katkıda bulunur. Renal osteodistrofinin oluşmasında metabolik asidoz nedeniyle kemikten kalsiyumun mobilize olması da önemli rol oynamaktadır. Sonunda, bu hastalarda patolojik fraktürler, kemik ağrıları ve deformiteler gelişir. Bu hastalarda gözlenen bir diğer iskelet sistemi patolojisi alüminyum kemik hastalığıdır. Özellikle diyalize giren hastalarda

kemiklerde alüminyum birikmesi sonucunda ortaya çıkar ve tedavisi oldukça güçtür.

Metabolik Asidoz

Böbrekler asit-baz dengesinin sağlanmasında çok önemli rol oynar. Kronik böbrek hastalığında GFR %50 oranında azalınca kadar, arteriyel pH, serum bikarbonat (HCO_3) düzeyi ve PCO_2 normaldir. Böbrek fonksiyonlarının daha fazla kötüleşmesiyle metabolik asidoz yerleşir; söz konusu asidoz, çoğu kez vücut sıvılarındaki PO_4 , SO_4 ve diğer organik asitlerin birikimine bağlı artmış anyon açığı olan asidozdur. Başlangıçta bu asidoz asemptomatiktir; serum HCO_3 düzeyi çoğu kez 12-15 mEq/L dolayındadır ve kan pH'sı 7.25'in altına genellikle düşmez. Ancak, asit yükünde ani bir artış (katabolizma artışı, ateşli hastalıklar, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz gibi) veya yetersizliğin çok ilerlemesi durumunda hayatı tehdit eden ağır asidoz tablosu ortaya çıkar. Kussmaul solunumu ve bilinç kaybı olur; hızla diyaliz yapılmazsa hasta kaybedilir.

Asidozun gelişimi hiperkalemiyi agreve eder, protein anabolizmasını inhibe eder ve hidrojen iyonlarının tamponlandığı kemiklerden kalsiyum kaybını hızlandırır.³⁵ Evre 5 KBH' li hastalarda şiddetli asidozun mevcudiyeti (örn, serum $\text{HCO}_3 < 20$ mmol/l) diyalize başlamanın bir endikasyonudur.

Malnutrisyon

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile birlikte beslenme ve metabolik problemler sık karşılaşılan durumdur.^{36,37} Özellikle evre 4-5 hastalarda bazı diyet ve metabolik değişimler sonucunda protein katabolizması artmakta ve kas kitlesi ile total vücut protein miktarında azalma meydana gelmektedir.³⁸ Sonuçta gelişen beslenme bozukluğu anokresi, asidoz, insülin rezistansı, inflamasyon ve proteinüri gibi birçok faktöre bağlı olup üremik malnütrisyon olarak adlandırılmaktadır.

Üremik toksinlerin vücutta birikimi, inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler artması sonucunda, hastalar spontan olarak protein ve enerji alımını azaltmaktadır.³⁹ İlerleyici metabolik asidoz, ubiquitin aracılı protein yıkımını arttırıp dallı zincirli amino asit (DZAA) metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Bütün bunlara ek olarak yapılan kontrolsüz protein kısıtlamasıda malnütrisyonla yatkinlığı daha da arttırmaktadır.⁴⁰ Bu nedenle protein kısıtlaması yapılırken albumin, prealbumin, ağırlık takibi, transferrin, triceps kas kalınlığı gibi beslenme ve antropometrik parametreler düzenli kontrol edilmelidir.

Malnütrisyon diyaliz hastalarında yaygındır fakat evre 4-5 hastalarda da görülebilir ve ölüm için artmış risk ile ilişkilidir.⁴¹ Son dönem böbrek hastaların’ da protein enerji malnutrisyonu (PEM)’nin olması mortalitede 2-10 kat artışa neden olmaktadır. Protein alımındaki ve vücut ağırlığındaki düşüklük hemodiyaliz hastalarında mortalitenin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda serum albumin düzeyindeki 1 gr/dl’lik azalmanın kardiyovasküler mortalitede %39-66’lık bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Malnütrisyon diyaliz öncesi hastalarda %30-51 oranında görülürken, HD hastalarında %23-76, PD hastalarında ise %18-50 oranında görülmektedir. Prediyaliz dönemde diyetssel düzenlemelere yeteri kadar yanıt vermeyen hastalarda diyaliz tedavisinin başlatılması düşünölmelidir.⁴²

Sodyum ve Su Retansiyonu

Böbrek yetmezliğinin ileri evrelerine kadar vücutta sodyum ve su dengesi iyi bir şekilde korunur. Total vücut suyu ve sodyumunda artışlar olsa da buna bağıli klinik belirtiler görülmez. Yalnızca, aşırı miktarda su ve tuz alınması durumunda hastalarda hipervolemiye ait klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar; hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, ödem ve asit görülür. Sodyum alımının günlük 2,4 g (100 mmol) ile sınırlandırılması böyle şikayetlerin azalmasına yardımcı olabilir ve kan basıncında artışı kontrol etmemize yardımcı olur.⁴² Bu hastalarda bazen görölen ve hiponatremiyle birlikte olan hipervolemi, fazla miktarda su içilmiş olmasının veya elektrolitsiz parenteral sıvı verilmiş olmasının

bir sonucudur. Tubulointerstisyel hastalıklara bağlı bazı böbrek yetersizliklerinde vücuttan aşırı tuz kaybı olabilir (tuz kaybettiren nefrit).

Henüz diyalize girmeyen üremik hastalarda değişik nedenlere, örneğin kusma, ishal, yanıklara bağlı sıvı kaybı hipovolemiye yol açarak böbrek fonksiyonlarının daha fazla kötüleşmesine yol açabilir.

Potasyum

KBH evre 4-5 hastalarında hiperpotasemi gelişebilir. Böbrek hastalıklarında potasyum (K) düzeyi yükseldikçe aldosteron sekresyonu uyarılır bu mekanizma ile distal tübüllerden K atılımı artırılarak serum düzeyinin yükselmesi önlenmektedir.⁴³ Ayrıca kolondan ve ter yolu ile K atılımının artırılmasında normal sınırlarda tutulmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle hiperpotasemi idrar miktarının 400 mL/gün'den daha az olması, GFH'nın 5-10 mL/dakika altına düşmesi, yüksek K'lu diyet, renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokajı yapan ilaçlar ve diyabetes mellitus gibi hipoadosteronizm yapan durumlar, primer olarak böbrek medüllasını tutan hastalıklar zemininde gelişebilmektedir. İlerlemiş hastalarda asidoza bağlı olarak hücre içine K alım mekanizmasının bozulmasında buna katkı sağlamaktadır.⁴⁴

Akut böbrek yetmezliği olan hastaların aksine KBH'rı elektrokardiyografik değişiklikler veya aritmiler olmaksızın yüksek plazma potasyum konsantrasyonlarını tolere edebilirler. Hiperpotasemi diyetten K alımının azaltılması (< 60 mEq/L), serum K düzeyini artıran nonsteroid antiinflatuar ilaçların, β blokörler ve RAS blokajı yapan ilaçların kullanılmaması ve/veya alımına dikkat edilmesi ve serum potasyum seviyesi > 6.5 mmol /L nin üzerinde sebat eden ve medikal önlemlerle düzeltilemeyen değerlerde diyaliz tedavisi ile önlenir.^{45,46}

Endokrin Anormallikleri

Sekonder hiperparatiroidizm, üremik hastalarda en sık görülen endokrin problemdir. Artmış PTH, bu hastalardaki kaşıntı, kardiyomiyopati, anemi,

empotans ve nöropati gibi pek çok belirtinin patogeneğinde rol alır; ayrıca renal osteodistrofiye yol açar.

KBH'da İnsülinin klirensi azalır, fakat artmış periferik direnç ile bu durum dengelenir. Bunun sonucu olarak, genellikle herhangi bir klinik durum meydana gelmez ve hastalar hipoglisemiye eğilimli değildirler. Ancak, diyabetik hastalarda, böbrek fonksiyonları azaldıkça insülini azaltmak gerekir ve diyaliz başladığında tersine eğilim olabilir.⁴⁷

sT3 ve sT4 düzeyleri düşük veya normal olabilir. Hastalar ötiroid görünümüne rağmen hipofiz yanıtı azalmıştır.⁴⁸ Toplam plazma tiroksin (T4) seviyeleri normal olabilir ve T4 -T3 konversiyonu bozulduğu için reverse T3 artabilir. Tiroid bağlayıcı ajanın kaybına bağlı olarak dolaşan toplam T4 konsantrasyonunu daha fazla azaltabilir.⁴⁹ Hastalar klinik olarak hipotiroidik olmazlar.

Büyüme hormonunun bazal düzeyi böbrek hastalığının derecesi ile orantılı olarak yüksektir ve önemli bir aracısı olan insülin like growth factor-1 (IGF-I)'e karşı direnç vardır.⁴⁸ Çocuklarda, büyüme geriliği gelişebilir ve bu durum fizyolojik dozun üstünde eksojen rekombinant büyüme hormonu verilmesi ile düzeltilebilir.

Erkeklerde prolaktin seviyeleri evre 5 KBH'da artar ve jinekomasti ve seksüel disfonksiyona katkıda bulunabilir. Testosteron seviyeleri sıklıkla düşük veya normaldir. Gonadotropinler artabilir ve testiküler disfonksiyonu işaret eder.⁵⁰ Erkeklerdeki en önemli seksüel problem erektil disfonksiyondur. Bu endokrin bozukluklardan çok nörolojik, psikolojik ve vasküler anormalliklerden kaynaklanır ve sildanefil sitrat gibi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine yanıt verebilir.

Evre 4-5 KBH'lığı olan kadınlarda hipofizer-ovaryan aks bozulabilir.⁵¹ LH seviyeleri artmasına rağmen, normal pulsatil salınım ve preovulatuvar pik yoktur. Bundan dolayı sikluslar sıklıkla anovulatuardır ve düzensiz olabilir veya amenore olabilir. Yükselmiş prolaktin seviyeleri de infertiliteye katkıda bulunabilir.

Nörolojik Komplikasyonlar

Üremide santral veya periferik sinir sisteminin tutulmasına bağlı olarak; Periferik nöropati, Otonom nöropati, Üremik ensefalopati, Uyku bozuklukları ve Huzursuz bacak gibi komplikasyonlar görülür.

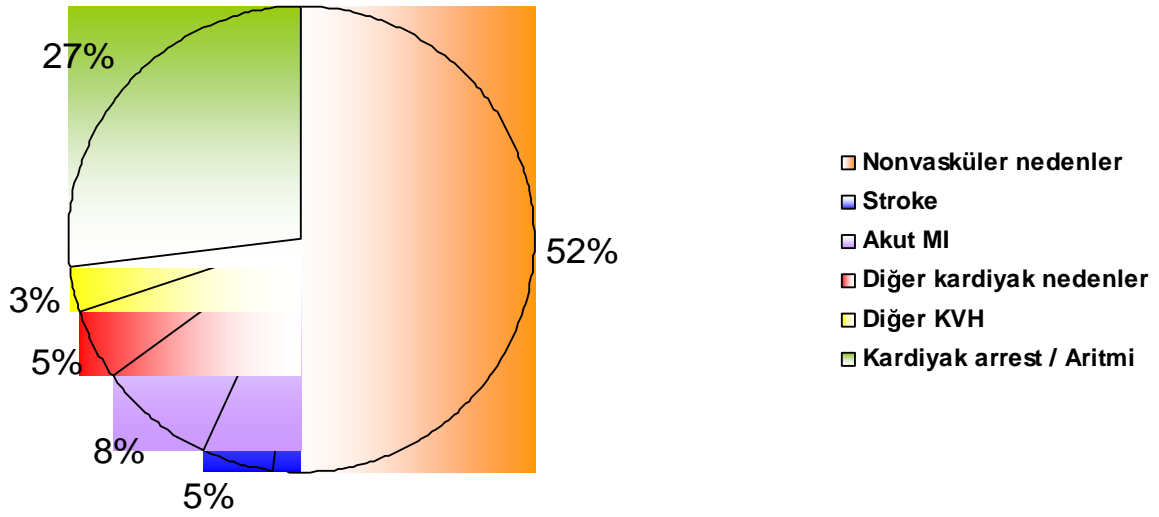
GİS Komplikasyonları

KBH' da aşağıda ki GİS hastalıklarının görülme sıklığı artmıştır.

- | | |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| * Gastroparezi | * Gastro Özofagial Reflü |
| * Peptik Ülser | * Gastrit ve duodenit |
| * GİS Kanama | * Akut Pankreatit |
| * Spontan Kolonik Perforasyon | * Nonokluzif Mezenterik İskemi/Nekroz |

2.2.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kronik böbrek hastalarının yaşam süresi normal popülasyona göre azalmıştır. Diyaliz hastalarının erken ölüm sebeplerinin % 50'sine yakını inme ve AMI, konjestif kalp yetmezliği gibi kalp hastalıkları oluşturur.⁵² Renal replasman tedavisindeki hastaların kardiyovasküler hastalıklardan dolayı erken ölüm riskinin beklenmedik bir şekilde arttığı görülmektedir. Günümüzde renal replasman tedavisinde olumlu gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, kardiyovasküler hastalık riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır.^{53,54} Diyaliz hastalarında ölüm nedenleri şekil-1'de gösterildi.



Şekil 1: Diyaliz hastalarında ölüm nedenleri (Data from USRDS,2005)

Kardiyovasküler mortalitenin en önemli nedeni ateroskleroz olmasına rağmen, KVH paterni hipervolemi ve sol ventikül hipertrofisinde (SVH) atipiktir. Bunlara ilaveten, ani kardiyak ölüm, aritmiler, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı, perikardit insidansı anlamlı derecede artmıştır ve kardiyak arrest ve aritmi bu hasta popülasyonunda kardiyovasküler ölümün major nedenidir. GFR'nin düşmesi ile HT'nun prevalansı ilerleyerek artar ve diyaliz hastalarının %75-%85'inde mevcuttur. Hipertansiyonun sonucu olarak (ve diğ er faktörler, örneğ in; anemi, volum fazlalığı) KBH'da SVH prevalansı artar.

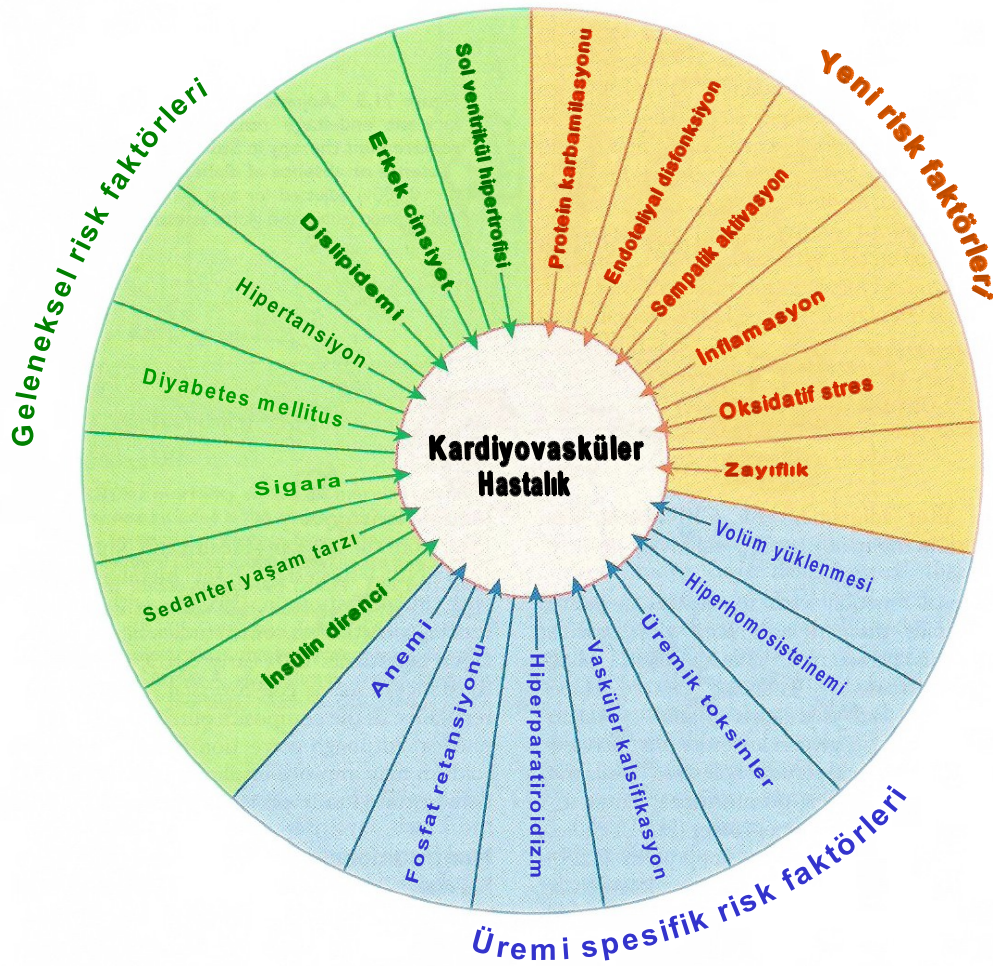
Bundan dolayı kronik böbrek hastaları KVH için yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirilir. NKF bünyesindeki çalışma grubu, 1999 yılında KBH'nda artan kardiyovasküler riski vurgulayan bir rapor yayınlamıştır. Bu raporda KBH'nın KVH açısından en yüksek risk sınıfında değerlendirilmesi, tedavi önerilerinin bu konu göz önünde bulundurularak yapılması gerektiğ i vurgulanmıştır.⁵⁵

Kardiyovasküler ölüm için artmış risk genç kronik böbrek hastalarında en fazladır. Bilinen başlıca risk faktörleri (sigara, HT, yaş vb.) yanı sıra KBH ile

ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığının artmasına sebep olur. Bu risk faktörleri: sıvı fazlalığı, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, lipid metabolizma bozuklukları, hiperhomosisteinemi, üremik toksinler ve damar kalsifikasyonu olarak sıralanabilir.^{56,57} Fakat tüm bunlar bu hasta popülasyonundaki artmış kardiyovasküler riskin ancak yarısını açıklamaktadır.

Etyoloji ve Risk Faktörleri

KV hastalıklar için risk faktörleri Şekil.2 ve Tablo 8’de gösterilmiştir.



Şekil.2: Kronik böbrek hastalığında risk faktörleri (Comprehensive Clinical Nephrology 2007)

Geleneksel Risk Faktörleri

Yaş, Cinsiyet ve Sigara

RRT alan birçok hastada yaşla birlikte KVH sıklığı artar. ABD’de diyalize başlayan hastaların yaş ortalaması 60 yaştan büyüktür ve ölüm riski yaşla yıllık %3 artar. Kronik böbrek hastalarının tüm yaş gruplarında MI insidansı erkeklerde, kadınlara göre yaklaşık 2,5 kat daha fazladır. Sigara, kronik böbrek hastalarında KVH’larla ilişkilidir. Hemodiyaliz (HEMO) çalışmasında 936 hastanın % 52’si ya halen sigara kullanıyordu yada öncesinde kullanmıştı. Bundan dolayı diyaliz hastalarına sigarayı bırakmalarını önermek gerekmektedir.

Tablo 8: Kardiyovasküler risk faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri	Üremi Spesifik Risk Faktörleri
Erkek Cinsiyet	İnflamasyon	Volum Yüklenmesi
Sigara	Endotel Disfonksiyonu	Hiperhomosisteinemi
Diyabetes Mellitus	Oksidatif Stres	Üremik Toksinler
Hipertansiyon	Sempatik Aktivasyon	Vasküler Klasifikasyon
Sol Ventrikül Hipertrofisi	Proteinlerin Karbamilasyonu	Hiperparatiroidizm
İnsülin Rezistansı		Anemi
Dislipidemi		Fosfat retansiyonu

Diyabetes Mellitus

DM, SDBH’nın en önemli nedenidir ve kardiyovasküler komplikasyonların prognozu bu hastalarda daha kötüdür. RRT başlayan diyabetik hastalar dislipidemi, hipertansiyon, artmış oksidatif stres, inflamasyon belirtilerini içeren birçok KVH risk profili gösterirler. Diyaliz başlanan diyabetik hastalar diyabetik olmayan SDBY’li hastalar ile karşılaştırıldığında DM’nin tüm ölümler ve

kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölümler için bağımsız bir risk faktörü olduğu şaşırtıcı değildir. Diyabetik hastalarda risk KAH için %65, erken ölüm için %36, MI sonrası ölüm için %34' tür.

Hipertansiyon

İlerleyici kronik böbrek hastalığı olan hastaların % 60-90'ında diyaliz tedavisine başlamadan önce sistemik hipertansiyon gelişir.⁵⁸ Hem ekstrasellüler sıvı hacminin genişlemesi^{59,60} hem de sempatik aşırı aktivite ve renin-anjiyotensin eksenine bağlı vazokonstriksiyon⁶¹ son dönem hastaları dahil böbrek hastalarındaki hipertansiyonun patogenezinde rol oynar.

HT, KVH için önemli bir risk faktörüdür. Düşük kan basıncı KBH'nın mortalitesi ile koreledir. Artmış nabız basıncı ile birlikte izole sistolik hipertansiyon KBH'da en sık görülen basınç anomalisidir. Damar sertliği artmış nabız dalga hızına neden olur ve erken yansıyan nabız dalgası tarafından artmış sistolik pik basıncı ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol ventrikül disfonksiyonu ve sonunda KKY gelişir. HT, SVH'ne neden olarak, KBH'daki kardiyak hasarda önemli bir rol oynar.⁶² Foley ve arkadaşları ortalama kan basıncındaki artışın, yaş, diyabet, iskemik kalp hastalığı, hemoglobin ve serum albumininde düzelme sağlandığında bile, SVH'de ilerleyici bir artışa, kalp yetmezliğine ve iskemik kalp hastalığına neden olduğunu göstermişlerdir.⁶³

Ayrıca KBH'ğı kohortundaki hastalarda gizli HT tehlikesi otonomik disfonksiyondan dolayı bu hastaların nondipper olmalarına bağlıdır.

Dislipidemi

KBH popülasyonunda, hiperkolesterolemi, KVH ve mortalite arasındaki ilişki zayıftır; çünkü kardiyomyopati ve arterioskleroz gibi kardiyovasküler anormallikler bu hastalarda dislipidemiye göre diğer faktörlerle daha fazla ilişkilidir. Paradoksal olarak yüksek serum kolesterolünden ziyade düşük serum kolesterolü diyaliz hastalarında düşük survey ile ilişkilidir.⁶⁴ Bu ters epidemiyoloji malnütrisyon veya inflamasyon ile ilişkilidir. Birçok SDBH

hastasında trigliserid seviyeleri artar, oysa total serum kolesterolu beslenme durumu ve inflamasyonun varlığına bağlı olarak artmış, düşük veya normal olabilir. HDL kolesterol tipik olarak azalmıştır ve LDL, VLDL, Lipoprotein (a) seviyeleri artmaya eğilimlidir. Artmış Lipoprotein (a) seviyeleri KVH için artmış mortalite ile ilişkilidir. Sürekli ayaktan periton diyalizi(SAPD) tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında uzun dönem HD tedavisi gören hastalarda daha sık hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi görülür.

İnsülin Rezistansı

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verileri, farklı böbrek fonksiyon düzeyleri olan hastalarda metabolik sendromun, inflamasyon ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.⁶⁵

Geleneksel Olmayan ve Üremi Spesifik Risk Faktörleri

Oksidatif Stres

Böbrek ve böbrek dışı yapılan Kohort çalışmaları, artmış oksidatif stresin (serbest radikallerin fazlalığı) aterogenez ve aterosklerotik kardiyovasküler olaylar ve diğer SDBH komplikasyonları ile ilişkili olabildiğini göstermiştir. Vasküler duvarda reaktif oksijen türlerinin bulunması aterosklerozun karakteristik özelliğidir. Oksidatif stres, reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan koruyucu sistemler arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Sadece reaktif oksijen ürünlerinin artması, oksidatif stres anlamına gelmez. Beraberinde antioksidan mekanizmaların da etkilenmesi, yani her ikisi arasındaki dengenin bozulması gerekir.⁶⁶

İnflamasyon

Diyaliz hastalarının çoğunda kronik inflamasyon mevcuttur.⁶⁷ İnflamatuvar yanıtın akut fazı, vücudun herhangi bir uyarıya karşı (infeksiyon, travma vb.) ani bir şekilde başlattığı fizyolojik değişikliklerdir. Birçok çalışma CRP, IL-6 fibrinojen ve beyaz küre sayısı gibi çeşitli inflamasyon markerlarının, kronik

böbrek hastalarının mortalitesi için güçlü ve bağımsız prediktörler olduklarını göstermiştir.⁶⁸ KBH'da diğer bir güçlü sonuç belirleyici hipoalbuminemi ve inflamatuvar biyomarkerları ile güçlü biçimde ilişkilidir. İnflamatuvar yanıt esnasında düzeyi düşen plazma proteinlerine negatif, artanlara ise pozitif akut faz reaktanı denir. İnflamatuvar belirteç olan CRP ile proinflamatuvar sitokinlerin artışı KBH'da morbidite artışına yol açmaktadır. İnflamasyonda artan CRP,IL-1 veIL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, malnütrisyon ve ateroskleroz gibi çeşitli sistemik etkileri vardır. CRP ile birlikte IL-6, TNF-alfa vasküler kalsifikasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi aterojenik özelliklere sahip olabilirler.

Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu KBH'nın önemli bir özelliğidir. KBH'da endotel disfonksiyonun nedenleri; inflamasyon, asimetric dimetilarginin (ADMA) retansiyonu, oksidatif stres, hiperhomosisteinemi, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyondur.⁶⁹

NO sentazın endojen bir inhibitörü olan ADMA, böbrek yetmezliğinde birikir ve NO düzeyinde azalmaya sebep olur. NO düzeyindeki azalma, KBH ile ilişkili endotelyal disfonksiyonda, en önemli rolü oynamaktadır.⁷⁰

KBH'da endotelyal disfonksiyon hem büyük hem de küçük çaplı arterlerde izlenir.⁷¹ Mikroalbuminuri endotelyal disfonksiyon ile ilişkilidir ve onun bir göstergesi olabilir.⁷²

Anemi

Anemi iskemik kalp yetmezliğine sebep olmakla birlikte bundan bağımsız olarak de novo kalp yetmezliği ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur.⁷³ Anemi SDBH'da SVH ve SV dilatasyonu için temel nedenlerdendir. Hemoglobin değerlerindeki her 1 gr/dl'lik düşme LV kitle indeksinde 10 gr/m² lik artışla sonuçlanmaktadır.⁷⁴ Bazı çalışmalarda eritropoetin tedavisi ile SV dilatasyonunun ve SVH'nin kısmen gerilediği gösterilmiştir.^{75,76}

Sekonder Hiperparatiroidizm ve Mineral Metabolizması

Kalsiyum ve fosfat metabolizması bozuklukları evre 3 KBH gibi erken evrelerde başlar. Arterioskleroz ve arteriel kalsifikasyon için potansiyel nedendirler. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, hiperfosfatemi ve yüksek kalsiyum - fosfor çarpımının mortalitenin bağımsız, güçlü bir risk belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Oysa hiperkalsemi orta risk taşır ve artmış immünreaktif paratiroid hormon (iPTH) zayıf risk taşır, fakat halen anlamlı riske sahiptir⁷⁷. Artmış serum fosfat düzeyleri de valvuler kalsifikasyon ve kardiyak ölümler (özellikle KAH ve ani ölüm'den ileri gelen ölümler) ile ilişkilidir.

Kardiyovasküler Kalsifikasyon

Kardiyovasküler kalsifikasyon arterial media, arteriosklerotik plaklar, miyokardium ve kalp kapaklarını tutabilir. Medial kalsifikasyon arteriyel sertliğe neden olur ve sonuç olarak nabız basıncı artar. Sol ventrikül hipertrofisine ve artmış kardiyovasküler mortalite riskine yol açarlar. Vasküler kalsifikasyonu ölçmede ve tespit etmede değişik metodlar geliştirilmiştir. Bu metodlardan en önemli olan ikisi; EBCT (electron beam tomografi) ve multislice spiral CT dir. Diğer kullanılan metodlar ise; Ekokardiografi, Ultrason, CT, MR ve Angiografidir.⁷⁸

İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (AGEs)

AGEs, proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu ve oksidatif reaksiyonlar sonucunda oluşmaktadır.⁷⁹ In vivo olarak birkaç AGEs yapısal olarak biliniyor. Bunlardan N-carboxymethyl-lysine (CML), Pentozidin, İmidazon ve Pirlin dolaşımında proteine bağlı ve serbest olarak bulunur.⁸⁰

KBH'da N-carboxymethyl-lysine (CML), Pentozidin ve diğer ileri glikolizasyon son ürünleri birikir. Arterioskleroz ve diyaliz ilişkili amiloidoza katkıda bulunabilirler. Ancak ne yükselmiş Pentozidin ne de CML seviyeleri KBH'da mortaliteyi tahmin ettirmez ve diğer ileri glikozilasyon son ürünlerinin böbrek hastalarındaki rolü tam belli değildir.

Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi prevalansı evre 5 KBH'da % 90'dan fazladır. Böbrek fonksiyonları plazma homosistein konsantrasyonunun önemli bir belirleyicisidir. GFR yaklaşık 70 ml/dk'nın altına düştüğü zaman, serum homosistein düzeyleri ters orantılı olarak artmaya başlar. Homosistein aracılıklı vasküler hasar direkt endotelial toksisitenin yanısıra trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki fonksiyonel bozukluklar nedeniyle de gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda homosistein düzeylerindeki artış kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortaliteli için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. SDBH'da homosistein düzeyindeki her 10 µmol/l'lik artışın aterotrombotik olaylarda %35 risk artışına, fatal kardiyovasküler komplikasyonlarda % 20'lik risk artışına neden olduğu rapor edilmiştir.^{81,82}

KBY' de Görülen Kardiyak Hastalıklar

Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi:

Elektrokardiyografi (EKG) ve Telekardiyografisi normal bulunan hastaların % 30-40'ında sol ventrikül hipertrofisi belirlenmiştir; bu sebeple ekokardiyografi tanıda daha duyarlıdır. İki boyutlu ve M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikülün yapı ve fonksiyonu non invazif olarak değerlendirilebilir. Sol ventrikül hipertrofisinin derecesi; artmış sol ventrikül duvar kalınlıkları (IVSD: İnterventricular Septal Dimension,LVPWD: Left Ventricular Posterior Wall Dimension) gösterilerek değerlendirilir.⁸³

KBH' da HT genellikle artmış volume bağlıdır. Ayrıca hastalarda renin sekresyonunun ve sempatik aktivitenin artması sonucu vazokonstrüksiyon oluşması ve vazodilatör prostaglandinlerin renal yapımının azalmış olması da HT oluşumunda önemli rol oynar. En önemli faktör hasarlı böbreğin yeterli miktarda sodyumu atamaması nedeniyle vücuttaki suyun da artmasıdır. KBH'nın % 90'ında esas nedeni oluşturur. Hastalar kuru ağırlıklarına indirildiği zaman büyük bir kısmında kan basıncını kontrol etmek mümkün olabilmektedir.

Bazen hipertansiyon KBH seyrinde erken safhada ortaya çıkabilir ve böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma ve kardiyovasküler hastalık gelişimi gibi

sonuçlar doğurabilir. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma; kan basıncı düzeyi ile diyabetik ve non diyabetik böbrek hastalığı gelişme hızı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. SDBH’da eritropoietin kullanımı kan basıncını yükseltebilir ve antihipertansif ilaç gereksinimini arttırabilir.

Anemi ve arteriyovenöz fistül kardiyak outputu arttırarak sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Sol ventrikül hipertrofisi ve dilate kardiyomiyopati, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışında en önemli risk faktörleridir. Primer olarak uzun süreli hipertansiyon ve volum yüklenmesi sonucunda gelişirler.

SDBH’da sol ventrikül hipertrofisi sıktır ve kardiyak yaşam süresi için önemli bir habercidir.⁸⁴ Diyaliz hastalarında belgelenmiş normotansiyon saptansa bile progresif olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişebilir.⁸⁵ Hipertansiyon, hipervolemiye bağlı hipersirklasyon ve anemi sol ventrikül hipertrofisinin başlıca nedenidir. Böbrek yetersizliği olmayan sol ventrikül hipertrofili hastalara göre SDBH’daki sol ventrikül hipertrofisinin bazı farklı yönleri vardır. Bunlar sol ventrikül kompliyansındaki değişim ile birlikte, azalmış koroner rezerv ve aritmojenitede artma olarak sayılabilir.^{86,87}

Sol ventrikül hipertrofisi genel popülasyon için güçlü bir kardiyovasküler mortalite risk faktörüdür ve sıklıkla SDBH’da mevcuttur.⁸⁸ Prospektif, çok merkezli Kanada çalışmasında üremik hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir.⁸⁹

İskemik kalp hastalığı:

KBH’da koroner kalp hastalığı prevalansının artışında hem klasik hem de KBH ile ilişkili risk faktörleri önemli rol oynar. Klasik risk faktörleri; diyabet, hipertansiyon, hipervolemi, dislipidemi, sempatik aktivite artışı ve hiperhomosisteinemi. KBH ile ilişkili risk faktörleri ise anemi, hiperfosfatemi, hiperparatiroidi ve diyalizle beraber katlanarak artan mikroiinflamasyondur. Tüm

bu faktörler sol ventrikül hipertrofisi ve mikrovasküler hastalığa bağlı olarak miyokardın iskemiye toleransını azaltırlar. Sonuçta iskemik kalp hastalığı gelişir.

Konjestif kalp yetmezliği:

Miyokardiyal iskemi ve/veya sol ventrikül hipertrofisine sekonder oluşan anormal kardiyak fonksiyonlar; üremide su ve tuz retansiyonu nedeniyle konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner ödeme neden olur.

Perikardit:

Perikardit, SDBH'nın en sık rastlanılan komplikasyonlarından biridir. Çoğu kez fibrinöz tiptedir; bazen hemorajik perikardit de görülür ve kalp tamponadına yol açabilir.⁹⁰ Diyalize yeni başlayan hastaların ekokardiyografik incelemelerinde % 40-70 oranında perikardda sıvı toplandığı görülmektedir. Diyaliz tedavisinin başlaması ile perikardit bulguları düzelir. Hastaların az bir kısmı sternum altında devamlı, hafif bir ağrıdan yakınır. Oskültasyonda sternum üstünde perikardiyal frotman duyulur ve bu acil diyaliz endikasyonudur.

Klasik elektrokardiyografik bulgular PR intervalinde kısalma ve diffüz ST elevasyonudur. Perikardiyal sıvı artışı ekokardiyografi ile saptanabilir. Üremik perikarditte toplanan perikardiyal sıvı viral perikarditlere göre daha fazla hemorajik olma eğilimindedir.⁹¹

Aritmiler

Aritmiler, SDBH'da yaygın görülen klinik problemlerdendir ve sıklıkla diyaliz süresince ortaya çıkmaktadır. Ani ölüm, SDBH'da en önemli mortalite nedenlerindedir, sıklıkla ventriküler fibrilasyondan kaynaklanır Asistolik olaylar (% 20) diğer önemli sık sebebidir. Hiperkalemi, SDBH' da aritmiler ve ani ölüm ile ilişkili en önemli metabolik anomalidir.

2.3. LİPİD VE LİPOPROTEİN METABOLİZMASI

Lipidler polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan ekstrakte edilebilen hidrofobik organik moleküllerin heterojen bir grubudur. Lipidler organizmanın depo enerji kaynağını oluşturur. Deri altı yağ dokusu ve bazı organların çevresinde ısı yalıtım görevi vardır. Myelinli sinirlerdeki polar olmayan lipidler elektriksel yalıtım ve depolarizasyon dalgalarının iletiminden sorumludur. Yağ ve protein bileşiminden oluşan lipoproteinler ise hücre ve sitozoldeki organellerin membranlarını oluşturarak yapısal bütünlüğü sağlar, ayrıca plazmada lipidleri taşıma görevi vardır. Lipidler steroid hormonlar ve safra asidlerinin sentezinde gerekli ana maddelerdir. Prostaglandinler ve fosfatidilinositol gibi hücre içi ve hücreler arası ikincil haberci görevi yapan maddeler de lipidlerden sentezlenir. İnsan plazmasında bulunan başlıca lipidler, trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol esterleridir. Bu moleküllerin hepsi de, uzun zincirli yağ asitlerinin esterleridir ve lipoproteinlerin lipid grubunu oluştururlar⁹².

2.3.1 PLAZMA LİPİDLERİ:

2.3.1.1 Serbet yağ asitleri

2.2.2 Trigliseridler

2.2.3 Fosfolipidler

2.2.4 Kolesterol

2.2.1 Serbest yağ asitleri

Yağ asitleri depolandıkları yağ dokusundan, kullanım yerleri olan karaciğer ve kas dokusuna serbest yağ asitleri şeklinde taşınırlar. Yağ asitleri, özellikle de oleik ve linoeik asit yağ dokusunda trigliserid olarak depolanırlar. Bu trigliseridlerin mobilizasyonunda hız sınırlayıcı basamaktır ve noradrenalin ile glukokortikoid gibi hormonların uyarıcı etkisine açık olan hormona duyarlı lipaz ile gerçekleştirilir. Lipoliz, akut stres, uzun süren açlık ve insülin eksikliğinde artar ve plazmaya serbest yağ asitleri ile gliserol verilir. Serbest yağ asitlerinin,

insan plazmasındaki normal konsantrasyonu 0.4 - 0.8 mmol/L arasındadır ve çoğunluğu albumine bağlıdır. Serbest yağ asitlerinin dönüşümü çok hızlıdır ve dakikada plazmaya giren total kitlenin %20-40'ı oksidasyon ve reesterifikasyonda kullanılır veya diğer yağ asitlerine dönüşür. Başlıca oksidasyon yerleri, dinlenme esnasında karaciğer ve kalp, egzersiz sırasında ise iskelet kasıdır ve oksitlenme oranı %20'den %60'a yükselir. Karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin çoğu reesterifikasyona uğrayarak trigliseridleri oluştursa da linoleik asit gibi bazı yağ asitleri fosfolipid yapımında da kullanılır⁹³.

2.2.2 Trigliseridler

Trigliseridler gliserolün yağ asidi esterleridir. Genellikle, iki veya üç değişik yağ asidi içerirler. Trigliserid sentezi, karaciğer ve yağ dokusunda gliserofosfat yolu ile ince bağırsakta ise yağ absorpsiyonu sırasında monogliserid yolu ile meydana gelir. Diyet trigliseridleri, şilomikron şeklinde absorbe edildikten sonra intestinal lenf sistemi yolu ile duktus torasicus aracılığı ile sistemik dolaşıma girerler. Endojen yağ asitlerinden türeyen trigliseridler, ince barsaktan köken alırlarsa da asıl sentez yerleri karaciğerdir ve buradan kana VLDL olarak salgılanır. Şilomikron ve VLDL'deki trigliseridlerin yağ asidi içeriği, diyet trigliseridlerinin yağ asidi kompozisyonundan etkilenir.

Trigliseridlerin plazmadaki yarı ömürleri kısadır ve hidrolizin yanı sıra, başta yağ dokusu olmak üzere, çeşitli organlar tarafından alınarak plazmadan ayrılırlar. Bu olaylara lipolitik enzimler aracılık eder. Normalde plazmanın, bütün şilomikron trigliseridlerinden 12 saat içinde temizlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle açlık plazmasında gerçekleştirilen ölçümler endojen trigliserid düzeyini gösterir⁹³.

2.2.3 Fosfolipidler

Plazmada bulunan başlıca fosfolipidler fosfatidilkolin (lesitin) ve sfingomiyelindir. Fosfolipidlerin başlıca sentez yeri karaciğerdir. İnce barsağa, diyet veya safra yolu ile gelen fosfolipidlerinin çoğu pankreatik lipaz ile hidrolize

edilirler. Hücre membranının başlıca komponentlerinden biridir. Fosfatidilkolin ve sfingomiyelinin, plazma ve eritrositler arasında önemli miktarda alışverişi olmaktadır. Lipoproteinlerin yapısında bulunan bu fosfolipidler amfipatik özellikleri nedeniyle, trigliserid ve kolesterol esterleri gibi nonpolar lipidlerin plazmada solubl fazda tutulmasında rol alırlar. Fosfolipidlerin nonpolar yağ açıl zincirleri lipid ortamı ile polar baz grupları ise sulu ortam ile ilişki kurar.

Fosfolipidlerin yağ içeriği de, diyetle alınan yağın yapısından oldukça etkilenir. Lesitinin yağ içeriğindeki değişiklikler, ester kolesterolun yapısında da benzer değişikliklere yol açar⁹³.

2.2.4 Kolesterol

Kolesterol 4 halkalı steroid nükleusu ve bir hidroksil grubu olan bir steroldür. İnsanda hem serbest sterol hem de uzun zincirli yağ asitlerinden biri ile esterleşmiş olarak bulunur.

Kolesterolun serbest formu, bütün hücre membranlarının komponenti olduğu gibi bir çok dokuda da başlıca bulunuş şeklidir. Ancak, adrenal korteks, plazma ve ateromatöz plaklarda kolesterolün baskın biçimi ester formudur. Ayrıca intestinal lenf ve karaciğerdeki kolesterolün önemli bir bölümü de esterleşmiştir. Vücutta normal şartlarda yeni sentezlenmiş kolesterolün tamamı yakını karaciğer ve ince bağırsağın distal kısmında oluşur. Kolesterol sentezinin başlangıç basamağı asetatin mevolonik aside dönüşümüdür. Bu basamağın hız sınırlayan enzimi b-hidroksi -b-metil glutaril-koenzimA redüktazdır (HMG CoA redüktaz) ve son ürünü olan kolesterol tarafından “feed back” mekanizması ile kontrol edilir. Kolesterolün major metabolitleri, safra asitleridir ve sentezde hız sınırlayan enzim kolesterol -7-alfa-hidroksilazdır.

Metabolizmanın normal işlediği durumlarda, emilim ve sentez yolu ile kazanılan ve hızlı değişen havuza giren kolesterol fekal atılımla dengelenir. Normalde bir günde feçesle atılan kolesterol miktarı yaklaşık 2.9 mmol/L'dir ve bunun %60'ı nötral steroller, kalanı ise safra asitleri formundadır. Alınan kolesterolün %35-40'ı emilir ve lenfe geçer. Hepatik kolesterol sentezinin hızının

sınırlandırılmasında diyet kolesterolünün absorpsiyonu ile biliyer kolesterolün reabsorpsiyonunun önemli rolü vardır. Safra asiti sentezi, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımıyla düzenlenir ve reabsorpsiyonlarını etkileyen tüm faktörler bu sentez olayını da yönlendirir.

Plazmadaki kolesterolün 2/3'den fazlası ester formundadır. Kolesterolün plazmada esterleşmesinde, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), karaciğer ve barsakta esterleşmesinde açıl kolesterol açıl transferaz (ACAT) enzimleri rol alır. Trigliseridlerden farklı olarak yağlı yemek sonrası akut yükselmeler göstermez⁹³.

2.3. PLAZMA LIPOPROTEINLERİ

2.3.1 Şilomikronlar

2.3.2 Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)

2.3.3 Intermediyer Dansiteli Lipoproteinler (IDL)

2.3.4 Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)

2.3.5 Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)

2.3.6 Lipoprotein (a)

2.3.1 Şilomikronlar

Şilomikronlar, 75- 1200 nm arasında değişen büyüklükleri ile en büyük lipoproteinlerdir. Taşıdıkları trigliserid oranı %80-96'dır ve daha az oranlarda fosfolipid, serbest kolesterol, kolesterol esteri ve proteinlerden oluşmuşlardır. Elektroforetik ortamda hareket etmezler ve orijinde kalırlar. Barsak hücresinde yağ asidi ve monogliseritten sentez edilirler⁹⁴.

Şilomikronlardaki trigliseridin yağ asidi içeriği diyetteki yağ asidi kompozisyonunu yansıtır. Yüzeyinde bulunan apoproteinler apo B 48, apo A-I, apo A-II ve apo A-IV'tür. Lenfatiklerden plazmaya geçtikten sonra şilomikronlar HDL'den apo C-I, apo C-II, apo C-III ve apo E'yi alır. Eş zamanlı olarak apoproteinlerle birlikte HDL'den şilomikrona kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipidlerin geçişi aynı zamanda gerçekleşir. Lipoprotein lipazın aktivatörü olan apo C-II'yi kazandıktan sonra şilomikronların çekirdeğindeki trigliseridlerin

hidrolizi başlar. Lipoprotein lipaz kapiller endotel hücrelerin yüzeyine yerleşmiştir. Bu aşamada apo C-III'de devrededir ve lipoproteinlerin endotel hücreleri ve lipoprotein lipaz ile etkileşimlerini inhibe ederek dengeleyici bir rol oynar. Trigliseridler lipoliz sırasında yağ asitlerine hidrolize olur, apo A ve apo C dolaşıma serbestleşir ve geçici olarak HDL içinde depolanır. Şilomikron içindeki trigliseridin ayrılması ile şilomikron kalıntısı kolesterolden zenginleşmiştir. Şilomikron artıkları karaciğer tarafından spesifik reseptörlerce alınır. Böylece yeni emilmiş kolesterol, şilomikron artıkları şeklinde karaciğere gelir. Şilomikrondan periferik dolaşıma serbestleşmiş olan yağ asitleri albumine bağlanır ve kas hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır veya yağ dokusunda yeniden trigliseridlere sentezlenebilir ya da karaciğer tarafından alınarak lipoprotein trigliseridine girer. Açlıkta yağ dokusundan dolaşıma verilen serbest yağ asitleri major enerji kaynağını oluştururlar⁹⁵.

2.3.2 Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)

VLDL karaciğerde sentezlenen, trigliseridden zengin bir lipoproteindir. Yapı ve içerik olarak trigliseride çok benzer, ancak içeriğindeki trigliserid miktarı azalmış, kolesterol, fosfolipid ve protein içeriği artmıştır. Taşıdığı trigliserid endojen trigliseriddir. VLDL'nin %55-80'i trigliserid, %20'den az'ı kolesteroldür. Bu lipoprotein, olgunlaşmamış bir partikül olarak salgılanır ve yüzeyinde apo B100 ve apo E bulundurur. VLDL partikülleri dolaşırken HDL'den kolesterol esterlerini, apo C ve apo E'leri alırlar. Böylece, olgun VLDL'ye dönüşürler. Endotel yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz, dolaşan olgun VLDL'den yağ asitlerini serbestleştirir. Bu yolla, VLDL giderek küçülür ve VLDL artıklarına dönüşür. Trigliseridlerin kaybı yanında VLDL'nin yüzey kolesterolü, fosfolipidleri ve apoproteinleri de HDL'ye transfer olur. Lipoprotein lipaz ve kısmen hepatik lipazın etkisiyle trigliserid içeriği azalıp kolesteroldan zenginleşen VLDL'nin katabolizma ürünü önce IDL, daha sonra hepatik lipazın etkisiyle LDL oluşur. VLDL'nin yaklaşık yarısı VLDL artıkları veya IDL

şeklinde karaciğer tarafından alınarak plazmadan temizlenir, yarısında LDL'ye dönüşür⁹⁵.

2.3.3 Intermediyer Dansiteli Lipoproteinler (IDL)

VLDL metabolizmasında ara ürün olarak tanımlanır. Plazma konsantrasyonları çok düşüktür. Yapı ve kompozisyon olarak VLDL ve LDL arasında yer alır. Karaciğer tarafından temizlenir veya hepatik lipazın etkisiyle LDL'e dönüşerek katabolize olur⁹⁵.

2.3.4 Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)

LDL, plazmadaki major kolesterol taşıyan lipoproteindir. Merkezinde hemen tamamen kolesterol esterleri içerir ve yüzeyinde de lipoprotein olarak apo B100 bulunur. Plazmadaki total kolesterolün %70'i LDL'de bulunur. LDL esas olarak VLDL ve IDL'nin katabolizması sonucu oluşur. Trigliseridden zengin lipoproteinler kolesterol ester transfer proteini (CETP) yardımıyla LDL çekirdeğindeki lipid kompozisyonunu etkiler. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artması şilomikron ve VLDL ile LDL arasında kolesterol esterleri ile trigliserid değişiminin fazla olmasına yol açar. Böylece trigliserid içeriği artan LDL, hepatik lipaz ve kısmen de lipoprotein lipaz etkisiyle hidrolize olarak daha aterojen olan küçük ve yoğun bir molekül halini alır.

LDL dolaşımından ya karaciğere veya karaciğer dışı dokulara geçer. Dolaşan LDL'nin %75'i karaciğer tarafından alınır. Bu işlem esas olarak reseptör aracılığı ile olur. Bundan dolayı reseptör sentezi hızı LDL konsantrasyonu için anahtar rol oynar. Reseptörle birlikte hücre içine alındıktan sonra lizozomlarda apo B100 aminoasitlerine hidrolize olur, kolesterol esterleri de serbest kolesterol haline hidrolize olur. Hücre içinde serbest kolesterol birikmesi geri bildirimle hem LDL reseptör sentezini hem de kolesterol sentezini yavaşlatır. Kolesterol sentezinin azalması HMG-CoA redüktaz aktivitesinin azalması ile olur. Bu enzim kolesterol sentezinde anahtar rol oynar. LDL kolesterol konsantrasyonu bazı faktörlerce ayarlanır. LDL yapım miktarı karaciğerin aldığı VLDL artıkları ile VLDL yapım

hızı arasındaki fark tarafından belirlenir. Kalan VLDL artıkları LDL'ye döner. LDL düzeyleri karaciğer veya diğer dokuların LDL klirens hızına da bağlıdır⁹⁵.

2.3.5 Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)

En küçük lipoprotein partikülüdür. Lipid içeriği kadar protein içeriği de vardır. HDL'de bulunan başlıca apoproteinler apo A-I ve apo A-II'dir. Az miktarda apo C ve apo E'de bulunur.

Karaciğer ve barsaktan salgılanan veya şilomikron veya VLDL gibi dev moleküllerden türetilen olgunlaşmamış HDL esas olarak apo A-I ve fosfolipidleri taşıyan disk şeklinde bir prekürsör partiküldür. Olgunlaşmamış HDL plazmada dolaşırken hücre membranlarından serbest kolesterolü alarak büyüyüp olgunlaşır. Böylece temel görevi olan tersine kolesterol taşınması işlemine de başlamış olur. Serbest kolesterol, LCAT enzimi katalizörlüğünde lesitinden bir yağ asidi alınarak esterleştirilir. Alınan kolesterolün esterleştirilmesi ile HDL molekülüne daha fazla serbest kolesterol girişi mümkün olur. Kolesterol esterleri lipoprotein çekirdeğine girerek HDL3 denilen yuvarlak bir partikülü meydana getirirler. HDL3 hem apo A-I hem de apo A -II içerir. HDL3 de iyi bir kolesterol alıcısıdır ve kolesterol esteri içeriğini artırarak boyut olarak daha büyük olan HDL2'ye dönüşür. HDL2 içerisindeki apo A-I miktarı apo II'ye göre daha fazladır. Bir HDL molekülünde apo E bulunması diğer HDL moleküllerinden farklı olarak onun LDL reseptörü ile etkileşime girmesini mümkün kılar.

Apo E içeren HDL (HDL1) düşük konsantrasyonuna rağmen metabolik açıdan aktif subgrubu oluşturur. Yine HDL içinde düşük konsantrasyonda olmasına rağmen plazmadaki toplam apo C'nin yarısı HDL'de bulunur. VLDL ile HDL arasında hızlı bir apo C transferi söz konusudur. HDL3 ve HDL2 HDL siklusu içerisinde birbirine dönüşür. Hepatik lipaz HDL2'nin trigliseridlerini ve bazı fosfolipidlerini hidrolize ederek HDL3 haline dönüştürür. HDL2'deki kolesterol esterlerinin bir kısmı VLDL'deki trigliseridlerle takas edilir. Bu takas işlemine kolesterol ester transfer proteini aracılık eder. Böylece HDL'deki

kolesterol karaciğere transfer olur. Ayrıca HDL spesifik reseptörlere bağlanarak veya tümüyle hücre içine girerek taşıdığı kolesterolü karaciğer ve diğer organlara verir ⁹⁵. KBH’da NCEP ATP III kılavuzunda dislipidemi tanımlaması tablo-9’da özetlendi.

Tablo 9: ATP III kılavuzunda dislipidemi tanımlaması

DİSLİPİDEMİ	SEVİYE (mg/dl)
Total Kolesterol	
İstenen	< 200
Sınırdan yüksek	200 – 239
Yüksek	≥ 240
LDL-Kolesterol	
Optimal	< 100
Optimale yakın	100 – 129
Sınır	130 – 159
Yüksek	160 – 189
Çok yüksek	≥ 190
Trigliserid	
Normal	< 150
Sınırdan yüksek	150 – 199
Yüksek	200 – 499
Çok yüksek	≥ 500
HDL-Kolesterol	< 40

K/DOQI: Kronik Böbrek Hastalığında Dislipideminin yönetilmesinde Klinik pratik kılavuzlar(AJKD, 2003)

2.3.6 Lipoprotein (a)

Karaciğerde sentezlenir. Major lipid içeriği kolesterol esterleridir. Büyüklüğü 30-40 nm’dir. Dansitesi HDL’ye yakındır. İki komponenti vardır.

Bunlardan birincisi LDL'ye benzer ve apo B100 molekülü ile bağlıdır. Diğeri apo (a) glikoprotein molekülüdür. Bunlar birbirlerine disülfid bağı ile bağlanırlar. Apo (a) geni 6. kromozomun uzun kolunda plazminojen geninin yanında yer alır. Apo (a) plazminojene benzer bir yapıdadır, ancak en az 6 farklı apo (a) aleli vardır. Bu nedenle lipoprotein (a) heterojen bir yapı gösterir⁹⁵. Lipoprotein (a) düzeyi yeni kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer almaktadır⁹⁶.

2.4 APOLIPOPROTEINLER

Apolipoproteinler kısmen suda kısmen de yağda eriyebilir ve lipidlerin taşınmasında kritik rol oynarlar. Apoproteinlerin sadece yapısal değil metabolik fonksiyonları da vardır⁹⁷.

2.4.1 Apo B100

Molekül ağırlığı 540 kD olup 4563 aminoasitten oluşur. Sentez yeri esas olarak karaciğerdir. VLDL'deki proteinlerin %30'u, IDL'dekilerin %60'ı ve LDL'dekilerin %95'i apoB100'dür. Her VLDL ve LDL partikülü bir apo B100 molekülü içerir. Apo B100'ün 3100 ile 3600'üncü aminoasitleri arasındaki bölge LDL reseptörüne bağlanma için uygundur.

Böylece LDL'nin ve kısmen de diğer lipoproteinlerin hücreler tarafından alınmasında rol oynar. Karaciğerde VLDL sentezi ve sekresyonu için apo B100 bulunması şarttır⁹⁵.

2.4.2 Apo B48

Apo B100'ün amino terminal kısmındaki 1'den 2512'ye kadar olan aminoasitlerden (apo B100'ün %48'i) oluşur. Bu nedenle de LDL reseptörlerine bağlanamaz. Apo B 48 sadece şilomikronlarda ve şilomikron artıklarında bulunur. Apo B48 taşıyan büyük lipoprotein 16 partikülleri monosit, makrofaj ve endotel hücresi yüzeyinde yeni tanımlanmış olan apo B 48 reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerin köpük hücre şekline değişmesine yol açabilir⁹⁵.

2.4.3 Apo C-I, apo C-II, apo C-III

Bu apoproteinlerin hepsi karaciğerde sentezlenir. Apo C-I şilomikronlar, VLDL, IDL ve HDL'nin minor komponentidir. Apo C-I, şilomikronların ve

VLDL'nin LDL reseptörü ve LRP (LDL reseptörü ile ilişkili protein)'e bağlanmasında engelleyici rolü vardır. Apo C-II şilomikronlar, VLDL, IDL ve HDL'de bulunur. Lipoprotein lipazın aktivasyonu için gereklidir, eksikliğinde ciddi hipertrigliseridemi gelişir. ApoC-III VLDL'nin major protein komponentidir (%40). Şilomikronlar, IDL ve HDL'de bulunur. Apo C-III hem lipoprotein lipazın aktivitesini baskılar, hem de şilomikron ve VLDL artıklarının karaciğer tarafından alınmasını engeller⁹⁵.

2.4.4 Apo E

Esas olarak karaciğerde sentezlenir. LDL dışındaki tüm lipoproteinlerde bulunur. Şilomikronlar ve VLDL'nin protein yapı taşıdır. Apo E bu lipoproteinlere HDL'den sağlanır. Plazmadaki apo E'nin yaklaşık yarısını taşıyan HDL aynı zamanda apo E'nin önemli fonksiyonlarından biri olan lipidlerin ihtiyaç fazlası olduğu yerlerden ihtiyaç duyulan hücrelere taşınmasını da sağlar. Apo E karaciğerde LDL reseptörüne ve LRP'ye bağlanma özelliği gösterir. Ayrıca, son yıllarda tanımlanan VLDL reseptörüne de bağlanır. Apo E2, E3 ve E4 izoformları da vardır. LDL reseptörlerine bağlanma gücü zayıf olan apo E2 için homo zigot olanlarda VLDL birikimi ile karakterize ciddi hiperlipidemi gelişir⁹⁵.

2.4.5 ApoA-I, apo-II, apo-IV

Apo A-I karaciğer ve ince barsakta sentezlenir. ApoA-I reverse kolesterol transportunda önemli rol üstlenir. HDL'deki proteinin % 80'ini teşkil eden apoA-I şilomikronlardaki minör apoproteindir. Plazmada kolesterolü esterifiye eden LCAT enzimini aktive eder. HDL'deki proteinin %10'u apo A-II'dir. Apo-II ve apo A -IV'ün işlevleri tam olarak belli olmamakla birlikte apo A-IV'ün olasılıkla LCAT enzim aktivasyonunda rol aldığı düşünülmektedir⁹⁵.

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 2008 tarihinde Dicle ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Diyaliz Ünitelerinde en az üç aydır rutin takip ve tedavileri yapılan, diyabetik olmayan 168 son dönem böbrek hastası (SDBH) [89 sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD), 79 hemodiyaliz (HD)] dahil edildi. Lokal etik kurul onayı ve hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Çalışmaya dahil etme kriterleri; 18-65 yaş arası diyabetik olmayan SDBH'ği olup düzenli diyaliz tedavisi alan hastalar, EF'nu % 50'nin üzerinde olanlar, Hipotiroidi, Kronik Karaciğer hastalığı, Koroner arter hastalığı ve obezitesi olmayanlar, antilipidemik ve dislipidemi yapıcı ilaç kullanmayanlar, bilinen ailesel hiperlipidemi öyküsü olmayanlar olarak belirlendi. Çalışmada dışlanma kriteri olarak, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, obesite, aşırı yüksek lipid seviyesi olanlar ile çalışmaya katılmak istemeyenler olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri tablo 10'da gösterildi.

Hastaların demografik bilgilerine diyaliz ünitelerinin kayıtlarından ulaşıldı ve vücut kitle indexi [vücut ağırlığı (kg)² x boy (cm)²] formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları diyaliz öncesi 5 dakikalık dinlenme periyodundan sonra 5 dk ara ile iki defa sağ koldan ölçülen değerlerin ortalaması alındı.

Hemodiyaliz hastaları (grup: 1, n= 79) haftada üç defa, beş saat, bikarbo natlı, low-flux polisulfon hollow-fiber diyalizörle ve unfraksiyone heparin kullanılarak diyaliz tedavisi uygulandı. Sürekli ayaktan periton diyaliz hastalarına ise % 1,36 glukoz içerikli 2000 cc periton diyaliz solusyonu x 3 / gün ve icodextrin 2000cc periton diyaliz solusyonu 1x1/gün ile günde toplam 4 defa diyaliz tedavisi uygulandı.

12 saatlik açlık periyodundan sonra, diyaliz seansından önce EDTA'lı (etilendiamintetraasetat) tüplere alınan kan örneğinde tam kanda hemoglobin,

trombosit ve lökosit Cell-dyn 3700 cihazında (Abbott Diagnostics, USA), jelli tüplere alınan kan örneklerinde biyokimyasal analiz için serumda üre, kreatinin, ürik asit, glukoz, Na, K, Ca, P, Albumin, Aeroset / C8000 autoanalyzer cihazında (Abbott Diagnostics, USA) Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında ve lipidler ile apolipoproteinler için EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri hemen santrifüj edildi ve plazmaları ayrıldı – 70°C'de dondurularak saklandı; elde edilen plazmadan daha sonra T.kolesterol (TK), Triglicerid (TG), Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile apolipoprotein A-1, apolipoprotein B ve lipoprotein (a) Beckman Coulter Immage 800 (Beckman Instruments Inc, Brea, CA, USA) cihazında nefelometrik yöntemle Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı.

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri

DAHİL ETME KRİTERLERİ	HARIÇ TUTMA KRİTERLERİ
18-65 yaş arası diyabetik olmayan SDBH'ları	EF % 50 nin altında olanlar
EF % 50 nin üzerinde olanlar	Koroner arter hastalığı olanlar
Hipotiroidisi olmayanlar	Diyabetes Mellitusu olanlar
Koroner arter hastalığı olmayanlar	Aşırı hiperlipidemisi olanlar
Obezitesi olmayanlar	Obezitesi olanlar
Ailesel hiperlipidemi öyküsü olmayanlar	Çalışmaya katılmak istemeyenler
Antilipidemik ve dislipidemi yapıcı ilaç kullanmayanlar	
Kr. Karaciğer hastalığı	

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 11.0 PC programı kullanılarak yapıldı. Grupların bağımlı ve bağımsız değişkenlerinin

karşılaştırılmasında student t testi uygulandı. Parametreler arasındaki ilişkinin analizinde Pearson's correlation test, bağımlı değişkenlerin belirlenmesinde chi-square testi kullanıldı. Veriler ortalama değer \pm SD olarak gösterildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0.05$ standart sapma düzeyinde kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya SAPD grubunda 89 hasta (51 E, 38 K) ve HD grubunda 79 hasta (47E,32K) alındı. SAPD grubundaki hastaların yaş ortalaması $40,91 \pm 13,53$ yıl, HD grubundaki hastaların ise $45,02 \pm 14,40$ yıl ($p = 0,058$) olarak saptandı. Her iki hasta grubunda SDBH'nin etyolojik faktör sıralamasında ilk üç sırayı görülme sıklığı itibariyle, sırasıyla Kronik glomerulonefrit ($n=81$, %48,2), Hipertansiyon ($n=35$, %20,4) ve Ürolojik hadiseler ($n=20$, %12,0) aldı. Etiyolojik faktörler tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11: Hastalarda SDBH'nin etyolojik faktörleri

ETYOLOJİ	SAYI	(%)
Kr. Glomerulonefrit	81	48,2
Hipertansiyon	35	20,4
Ürolojik Nedenler	20	12,0
Polikistik Böbrek Hst	6	3,6
Analjezik Nefropatisi	5	3,0
Amiloid	1	0,6
Gut	1	0,6
Bilinmeyen	19	11,4

Diyaliz süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,201$). Sistolik ($p=0,340$) ve diyastolik kan basınçları ($p=0,602$) arasında da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. VKI, her iki grup istenen değerler arasında olmakla beraber, SAPD grubunda HD grubuna

göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 12’de özetlendi.

Tablo 12: Grupların demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Grup 1 (SAPD, n = 89)	Grup 2 (HD, n =79)	P
Cinsiyet (E/K)	51 / 38	47 / 32	0,726
Yaş(yıl)	40,91±13,53	45,02±14,40	0,058
Diyaliz süresi(ay)	39,29±38,86	46,63±34,75	0,201
VKI(kg ² /cm ²)	23,07±4,25	20,62±4,42	< 0,001
SKB(mmHg)	129,98±18,72	133,12±23,71	0,340
DKB(mmHg)	78,87±10,37	79,74±11,20	0,602

VKI:Vücut kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı

Tablo 13:Grupların hematolojik ve biyokimyasal değerleri

Parametreler	Grup 1 (SAPD, n = 89)	Grup 2 (HD, n =79)	P
Lökosit	8,40±2,37	6,72±1,60	< 0,001
Hgb (g/dl)	10,53±1,86	11,13±1,15	0,016
Trombosit	282,03±73,36	255,10±73,39	0,019
Üre (mg/dl)	119,29±31,11	173,62±54,21	< 0,001
Kreatinin (mg/dl)	9,67±3,63	10,41±2,85	0,151
Ürik asit (mg/dl)	5,56±1,59	7,70±1,74	< 0,001
Glukoz(mg/dl)	98,10±20,76	95,58±31,48	0,536
Na(mg/dl)	137,16±3,22	138,30±2,08	0,008
K(mg/dl)	4,29±0,72	4,95±0,57	< 0,001
Ca(mg/dl)	9,03±1,27	8,70±0,57	0,035
P(mg/dl)	4,91±1,00	5,43±0,99	0,012
Albumin(g/dl)	3,46±0,44	3,72±0,32	0,001

Hgb;hemoglobin, Na;sodyum, K;potasyum, Ca;Kalsiyum, P;fosfor, Alb;albumin

Grupların hematolojik ve biyokimyasal analizlerinde; İki grup arasında hematolojik parametrelerden lökosit ($p < 0,001$) ve trombosit ($p = 0,019$) değerleri normal sınırlarda olmakla beraber, SAPD grubunda HD grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek, hemoglobin değeri ise daha düşük bulundu ($p = 0,016$). Biyokimyasal parametrelerden kreatinin ($p = 0,151$) ve glukozda ($p = 0,536$) istatistiksel anlamlılık ($p > 0,05$) bulunmazken, Üre ($p < 0,001$), ürik asit (p), Na ($p = 0,008$), K ($p < 0,001$), P ($p = 0,012$) ve albumin ($p = 0,001$) değerleri SAPD grubunda HD grubuna göre daha düşük ve Ca, HD grubuna göre SAPD grubunda daha yüksek ($p = 0,035$) olarak saptandı. Veriler tablo 13’de gösterildi.

Lipid parametrelerinden TG ($p = 0,023$) ve VLDL ($p = 0,027$) SAPD grubunda HD grubuna göre daha düşük, HDL-K ($p < 0,001$) ve Apo A-1 ($p = 0,001$) SAPD grubunda HD grubuna göre daha yüksek saptandı. Sonuçlar tablo 14’te özetlendi.

Tablo 14: Grupların lipid, lipoprotein ve apolipoprotein değerleri

Parametreler	Grup 1 (SAPD, n = 89)	Grup 2 (HD, n = 79)	P
TK(mg/dl)	178,28±44,57	169,39±44,69	0,199
TG (mg/dl)	174,69±147,61	232,32±176,89	0,023
HDL-K(mg/dl)	41,49±15,32	32,12±8,91	< 0,001
VLDL(mg/dl)	35,20±29,43	46,36±35,45	0,027
LDL-K(mg/dl)	104,32±35,17	95,51±32,18	0,094
Apo B(mg/dl)	93,48±25,83	92,45±30,78	0,819
Apo A-1(mg/dl)	135,48±39,01	117,18±28,01	0,001
Lp(a) (mg/dl)	75,11±60,98	97,70±88,30	0,188

TK; Total Kolesterol, TG;Trigliserid, HDL-K;Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL;Çok düşük dansiteli lipoprotein, LDL-K; Düşük dansiteli lipoprotein, ApoB; Apolipoprotein B, ApoA; Apolipoprotein A, Lp(a);Lipoprotein a.

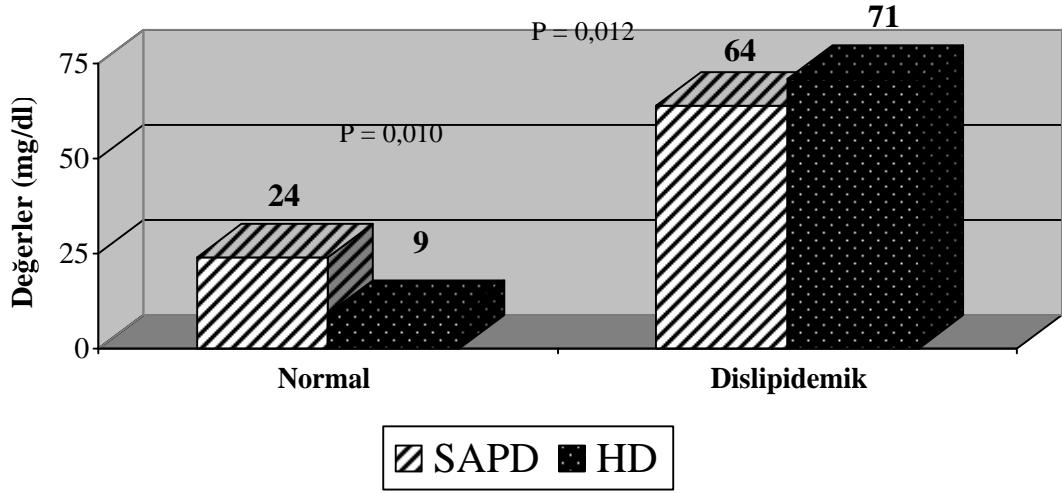
ATP III dislipidemi klinik pratik kılavuzuna göre hedef TG [n=56 (%63,6)] ve HDL [n=44 (%49,4)] seviyesinde olan hasta sayısı SAPD grubunda, HD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. LDL seviyesinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0,243). Veriler tablo 15’de gösterildi.

Tablo 15: ATP III klinik pratik kılavuzuna göre grupların değerlendirilmesi

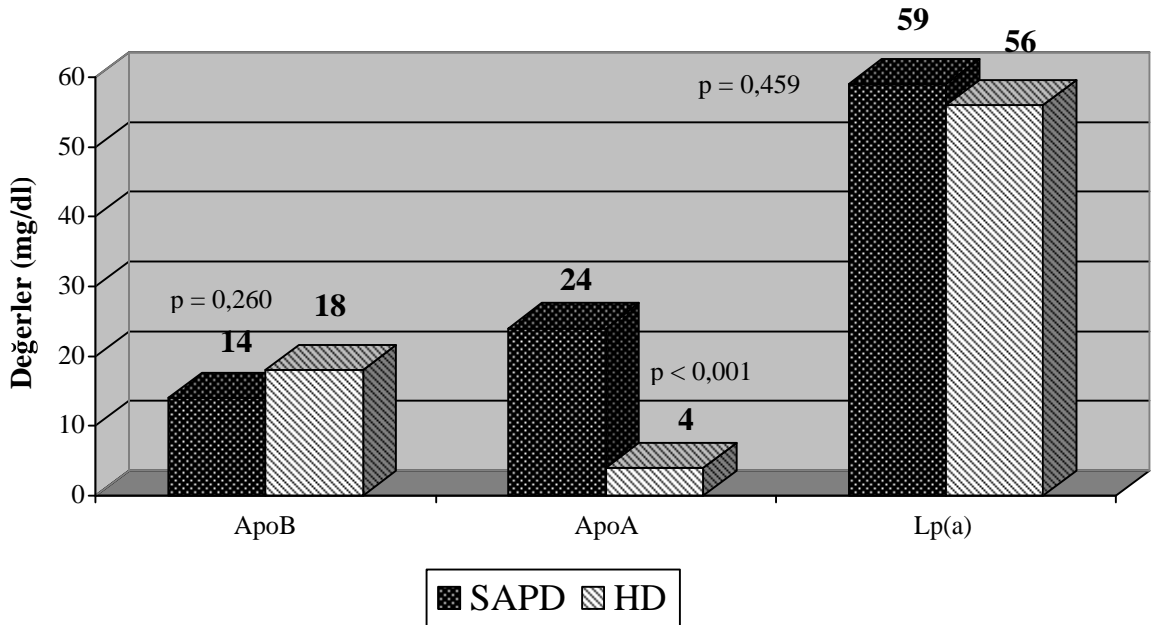
Parametreler	Grup 1 (SAPD, n = 89)	Grup 2 (HD, n =79)	P
TG < 150 (mg/dl)	56 (%63,6)	30(%38,0)	0,001
TG ≥ 150(mg/dl)	32 (%36,4)	49 (%62,0)	
HDL-K > 40(mg/dl)	44 (%49,4)	17 (%21,5)	< 0,001
HDL-K ≤ 40(mg/dl)	45 (%50,6)	62 (%78,5)	
LDL-K < 130(mg/dl)	71 (%80,7)	69(%87,3)	0,243
LDL-K ≥ 130(mg/dl)	17 (%19,3)	10 (%12,7)	

Her iki grupta TG (< 150 mg/dl), LDL (< 130 mg/dl) ve HDL (> 40mg/dl) parametreleri normal değerlerde olan hasta oranı SAPD grubunda n=24 (%27,3) ve HD grubunda n = 9 (%11,4) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lipid parametreleri normal ve patolojik değerlerde olan hastaların verileri grafik 1’de gösterildi.

Grafik 1: Gruplarda normal ve dislipidemik değerlere sahip hasta oranları



Grafik 2: Her iki grupta yüksek Apo B, Apo A ve Lp(a) değerlerine sahip hasta sayısı



Her iki grupta yüksek Apo B, Apo A ve Lp(a) değerlerine sahip hasta oranları grafik 2’de gösterildi. Yüksek Apo B ve Lp(a) değerlerine sahip hasta oranlarında istatistiksel olarak bir fark saptanmazken yüksek Apo A değerine sahip hasta oranı SAPD grubunda HD grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu. Veriler grafik 2’de gösterildi. Lipidler, lipoproteinler, apolipoproteinler ile diğer parametreler arasındaki korelasyon tablo 16’de sunuldu. Bu verilere göre TK’un lipidler, lipoproteinler, apolipoproteinler ve glukozla pozitif korelasyon gösterdi

ği, TG'in glukoz ve Apo B ile pozitif ve HDL ile negatif korelasyon gösterdiği, LDL'nin glukozla pozitif korelasyon gösterdiği, HDL'nin üre, kreatinin ve ürik asitle negatif korelasyon gösterdiği, Apo B'nin LDL ile pozitif korelasyon gösterdiği, Apo A'nın HDL ve VKI ile pozitif, kreatinin, ürik asit ve diyaliz süresi ile negatif korelasyon gösterdiği, diğer parametrelerle aralarında istatistiksel olarak bir anlamlılık olmadığı tespit edildi.

Tablo 16: Lipidler, lipoproteinler, apolipoproteinler ve diğer parametreler arasındaki korelasyon bulguları

<u>Korelasyon</u>	<u>r</u>	<u>p</u>
TK & HDL	0,362	< 0,001
TK & LDL	0,860	< 0,001
TK & VLDL	0,375	< 0,001
TK & Apo B	0,798	< 0,001
TK & Apo A	0,485	< 0,001
TK & Lp(a)	0,212	0,023
TK & Glukoz	0,191	0,013
TG & Glukoz	0,204	0,008
TG & HDL	-0,299	< 0,001
TG & Apo B	0,234	0,003
LDL & Glukoz	0,217	0,005
HDL & Üre	-0,158	0,041
HDL & Kreatinin	-0,212	0,006
HDL & Ürik asit	-0,269	< 0,001
Apo B & LDL	0,755	< 0,001
Apo A & HDL	0,749	< 0,001
Apo A & Kreatinin	-0,172	0,030
Apo A & Ürik asit	-0,242	0,002
Apo A & VKI	0,163	0,041
Apo A & Diyaliz süresi	-0,189	0,017

5.TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre KVH'ların hafif, orta ve şiddetli KBH'ı için major morbidite ve mortalite nedeni olduğu belirlenmiştir^{98,99}. Bu konuyla ilgili olarak SDBH'nın yaklaşık % 50'sinin KV bir olaydan öldüğünü, ayrıca kardiyovasküler mortalitenin normal nüfusa göre diyaliz hastalarında 30 kat arttığını Foley RN ve ark'ı ortaya koymuştur.¹⁰⁰

Genel olarak toplumda kardiyovasküler hastalıklara ait artmış risk hesaplaması yaş, cins, hipertansiyon, DM, sigara, genetik, obezite, sedanter yaşam, dislipidemi gibi geleneksel Framingham risk faktörlerine dayandırılır¹⁰¹, bununla beraber SDBH'da gerçek riskin ortaya çıkmasında bu faktörlerin yetersiz kalması nedeniyle üremiye spesifik geleneksel olmayan risk faktörleri de belirlenmiştir^{102,103}. Günümüzde erişkin toplumu için iyi bilinen ve geleneksel risk faktörü olan dislipidemi aynı zamanda SDBH'da lipoprotein metabolizmasındaki değişikliklerle birlikte anlamlı risk oluşturmaktadır¹⁰⁴. SDBH'da lipidlerde ve lipoprotein metabolizmasında görülen en önemli değişiklikler;

1) Triglicerid artışı, IDL ve kolesterolden zengin VLDL artışı, kolesterolden zengin lipoprotein B partikül ve trigliseridden zengin lipoprotein B partikül kompleksten oluşan, apo-B lipoproteinlerin artması.

2) HDL kolesterol düşüklüğü (özellikle HDL-2), apo AI/apoCIII oranının ve apoC II/ apoCIII oranının düşmesi şeklinde belirlenmiştir¹⁰⁵.

Yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında görülen en tipik bozukluktur. Bu hasta populasyonunda yüksek TG, düşük HDL düzeyi % 30-50 oranında değişmektedir^{106,107}.

Çalışmamızda yüksek TG değerine (**TG \geq 150 mg/dl**) sahip hasta sayısını HD grubunda 49 (%62), SAPD grubunda ise 32 (%36,4) p = 0.001 olarak, düşük HDL değerine (**HDL \leq 40mg/dl**) sahip hasta sayısını da HD grubunda 62 (% 78,5) ve SAPD grubunda 45 (%50,6) olarak (p < 0,001) saptadık. Konuyla ilgili olarak Attman PO ve ark^{108,109} uzun dönem HD programında olan hastalarda lipid

profilinin esas olarak değişmediğini ve prediyaliz dönemindeki lipid ve apolipoprotein profilini yansıttığını, buradan hareketle trigliseridden zengin lipoproteinlerin arttığını, HDL-K seviyesinin düştüğünü ve Lp(a) seviyesinin arttığını bildirmişlerdir. Diyaliz süresinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber HD tedavisi alan (46,63±34,75 ay) hastalarda lipid profilinin literatür verileriyle (TG yüksek, HDL düşük) paralel olduğunu saptadık. Ancak SAPD grubunda ise farklı olarak HDL kolesterolünün HD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu (41,49±15,32 & 32,12±8,91, p<0,001) gördük. Ayrıca önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak LDL-K’u da dahil edip her üç lipid parametresini (TG, HDL-K, LDL-K) göz önüne alarak değerlendirdiğimizde normal lipid değerlerine sahip hasta sayıları SAPD grubunda HD grubuna [24(%27,3) & 9 (%11,4), p = 0,010] göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Bu verilere baktığımızda renal replasman tedavisine başlamak kadar diyaliz tedavi seçiminin, üremik dislipideminin özellikleri üzerine etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Apolipoprotein değerlerini karşılaştırdığımız da, Apo B’de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamazken (p=0,819), Apo A değerini SAPD grubunda HD grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu (p=0,001) bulduk. Ayrıca, her iki grupta yüksek Apolipoprotein değerlerine sahip hasta oranlarını karşılaştırdığımızda yüksek Apo A değerine sahip hasta oranının HD grubuna göre SAPD grubunda daha fazla olduğunu (4 / 24, p<0,001) apolipoprotein B’de ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük. Bu durum bize bilinenlerin aksine SAPD tedavi modalitesinin kardiyovasküler risk faktörü olan dislipideminin üzerine en azından negatif bir etkiye sahip olamayacağını düşündürmektedir.

Literatüre baktığımızda bu hasta kohortunda, total ve LDL-K değerlerinin normal veya azaldığını görmekteyiz¹¹⁰, bu durum HD hastaları için böyle iken SAPD hastalarında ise yüksek LDL-K seviyelerine daha sık rastlandığı, yüksek LDL-K seviyesinin meydana gelmesinde hücre düzeyinde LDL-K reseptör

sayısının azalması ve epitop tanınmasında değişiklik olmasıyla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.¹¹¹

Çalışmamızda LDL-K seviyesini HD grubunda $95,51 \pm 32,18$, SAPD grubunda ise $104,32 \pm 35,17$ ($p = 0,094$) olarak tespit ettik. Her iki grubun değeri kabul edilebilir sınırlar içerisindeydi. Bununla beraber yüksek LDL-K seviyesine (**LDL-K ≥ 130 mg/dl**) sahip hasta sayısını HD grubunda 10 (%12,7) ve SAPD grubunda ise 17 (%19,3) olarak ($p = 0,243$) bulduk. Literatür bilgilerine paralel olarak HD grubunda LDL-K seviyesini normal değerlerde saptadık, ancak SAPD grubunda ise LDL-K seviyesini yüksek düzeyde saptayamadık. Ancak yüksek LDL-K değerine sahip hasta sayısı SAPD grubunda, HD grubuna göre daha fazla olmasına rağmen bu değer istatistiksel anlamlığa ulaşmadığını gördük ($p=0,243$). Elde ettiğimiz verilerin bu şekilde ortaya çıkmasında böbrek yetmezliğinin etyolojisi, yetmezliğin seviyesi ve hastanın diyet alışkanlığının yanında SAPD tedavisi için kullanılan tedavi rejiminin rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Haffner ve ark'ı, koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörü olan Lp(a) seviyesi üzerine düzenli uygulanan diyaliz tedavi seçeneklerinin etkisinin olmadığını ve Lp(a) seviyesinin böbrek yetmezliğinin erken döneminden itibaren arttığını ifade ederlerken¹¹², serum Lp(a) seviyesinin artışı, böbreklerin Lp(a)'nın degradasyonuna oldukça aktif katıldığını ve KBH'ı geliştğinde degradasyonun gerçekleşmemesinden dolayı, SDBH'larında serum konsantrasyonunun arttığını vurgulamaktadırlar^{113,114}.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak Lp(a) seviyesi her iki grupta artmış olmakla beraber (SAPD $75,11 \pm 60,98$ & HD $97,70 \pm 88,30$) aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,188$). Ayrıca yüksek Lp(a) seviyesine sahip hasta sayısını SAPD grubunda 59 (%67,0) ve HD grubunda ise 56 (%70,9) olarak saptadık ($p=0,459$).

HD hastalarında diyaliz tedavisinin serum lipid profili üzerine nötral etkisinin olduğu bilinmekle birlikte diyaliz ile ilişkili bazı belli parametrelerin lipoprotein

metabolizmasını etkileyerek dislipideminin özelliklerini modifiye edebileceği bildirilmiştir. Bu parametrelerden bazıları kullanılan diyaliz membranı¹¹⁵, heparin türü¹¹⁶ ve diyalizat tipidir¹¹⁷.

Yapılan çalışmalarda HD hastalarının diyaliz tedavisinde kullanılan diyaliz membranının lipid profili üzerine etkisi olduğu ortaya konmuştur. Bununla ilgili olarak Docci D ve ark'nın¹¹⁸ yaptığı çalışmada low flux diyaliz membranı yerine high flux polisulfon membran veya selüloz triasetat membranlar kullanılmasının trigliserid seviyesinde anlamlı düşüş, apolipoprotein A ve HDL-K seviyelerinde anlamlı yükseliş sağladığını bildirmişlerdir. HD grubunun diyaliz tedavisinde low flux polisulfon membran kullanmamız bu grupta TG değerinin yüksek, HDL-K ve apo A değerinin düşük çıkmasına neden olmuş olabilir.

Diyaliz hastalarında serum lipid profilini etkileyebilen diğer bir parametre kullanılan diyalizat tipidir. Jung K ve ark'ı, bikarbonatlı diyalizat kullanılmasının asetatlı diyalizata göre daha yüksek HDL-K düzeyi sağladığını bildirmişlerdir¹¹⁷. Hastalarımızda düzenli olarak bikarbonatlı diyaliz uyguladığımızdan, HDL-K düzeyinin SAPD grubuna göre düşük çıkmasını bundan bağımsız olduğunu düşünmekteyiz.

HD hastalarının serum lipid profili üzerine etkili diğer potansiyel faktör ekstrakorporeal dolaşım için antikoagulan olarak kullanılan heparindir. Bu konuda yapılan klinik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermekle beraber heparinin kronik kullanımının endotel yüzeyinden lipoprotein lipazı serbestleştirmesine bağlı kan miktarının azalmasına ve dolayısıyla trigliseridden zengin lipoproteinlerin katabolizmalarının defektif olmasına neden olduğu ileri sürülmektedir^{119,120}. Ancak, düşük molekül ağırlıklı heparinle unfraksiyone heparinin serum lipid profili üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı iki çalışmada düşük molekül ağırlıklı heparinin çok daha yararlı etkilerinin olduğu yönündedir^{116, 121}. Çalışmamızın yapıldığı dönemlerde hastalarımızda unfraksiyone heparin kullanmamız TG seviyesinin yüksek çıkmasına katkı vermiş olabilir.

HD grubunun serum lipid profilini NKF/DOQI, ATP III dislipidemi kılavuz bilgilerine göre değerlendirdiğimizde TG'nin yüksek seviyede, HDL-K'un düşük seviyede ve LDL-K'un optimal seviyede olduğunu gördük. Bu sonuçların elde edilmesinde polisulfon membran, bikarbonatlı diyalizat ve unfraksiyone heparin kullanılmasının katkıları olabileceğini düşünmekteyiz.

SAPD hastalarında serum lipid profilinin HD hastalarının aksine, sağlıklı yaş ve cinsiyet eşleştirmeli bireylere göre daha aterojenik bir durum sergilediği; total ve LDL-K'un, apo B'nin, Lp(a)'nın ve TG'nin arttığı buna karşılık HDL-K'un ise düştüğü yapılan klinik araştırmalarda bildirilmiştir.^{122,123}

Bununla birlikte SAPD hastalarında dislipideminin patofizyolojik mekanizması çok iyi belirlenmiş değildir. Bunun multifaktöriyel bir durum olduğuna dair klinik çalışmalar mevcuttur¹²⁴. Peritoneal diyalizata protein kaybının hepatik albumin ve kolesterolden zengin lipoprotein üretimini tetiklediği, dolayısıyla LDL-K ve Lp(a) seviyelerinin arttırdığı^{125,126}, diyalizat glukoz içeriğinin absorpsiyonuna bağlı insülin seviyesinin artması ve bunun VLDL'nin ve Lp(a)'nın hepatik sentez ve sekresyonunu arttırması¹²⁷ ve önemli miktarda apolipoprotein ve özellikle HDL-K'un^{128,129} diyalizatla kaybedilmesinin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak bu bilgilerin aksine son dönemlerde yapılan klinik çalışmalarda SAPD hastalarında glukozlu peritoneal solusyonlar yerine icodextrin içerikli peritoneal solusyonların gece boyunca karında kalması sonucu total ve LDL-K'un yanında TG'nin de serum seviyesini yeteri kadar düşürdüğü gösterilmiştir.^{130,131} Bu çalışmalar göstermektedir ki, peritoneal diyaliz tedavisinde kullanılan solusyonların içeriği glukozdan yana minimize edildiği oranda lipid profili aterojenik olmaktan çıkabilmektedir. Keza hastalarımızda tercih ettiğimiz icodextrin içerikli tedavileri uygulamamız neticesinde elde ettiğimiz veriler literatürle uyumludur. NKF/DOQI ATP III kılavuz bilgilerine göre SAPD hasta grubunda TK'nın istenen değer aralığında olması ve TG'yi sınırdan yüksek, HDL-K'u yüksek ve LDL-K'u optimale yakın bulmamız da peritoneal diyaliz tedavisinde seçilecek diyaliz solusyonunun içeriğiyle ilişkili

olarak hastanın serum lipid profilinin şekillendiği bilgilerini desteklemektedir. Ayrıca yaptığımız çalışmada TK, TG ve LDL-K'un glukoz ve Apo B ile pozitif, HDL-K ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmemiz periton diyaliz tedavisi reçete edilirken glukoz içeriği ve miktarı düşük periton solusyonlarının tercih edilmesine özen gösterilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak; SAPD tedavisi alan hastaların HD tedavisi alan hastalara göre daha iyi serum TG, HDL-K ve Apo A seviyelerine sahip olduğunu saptadık. TK, TG ve LDL-K'un glukoz ve Apo B ile pozitif, HDL-K ile negatif korelasyon olduğunu bulduk. Bu verilerden hareketle renal replasman tedavisine başlanacak hastalarda kardiyovasküler risk faktörü olarak dislipidemiye göz önüne aldığımızda glukoz içeriği ve miktarı minimize edilmiş SAPD reçetesinin kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konuda geniş ölçekli prospektif kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- K/ DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002;39(suppl 2):S1-246
- 2- Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine.14 th edition. The McGraw-HillCompanies, Inc USA 1998: S: 1513-1520.
- 3- Coresh, J., et al., Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis, 2003. 41(1): p. 1-12.
- 4- Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 1976. 16(1): p. 31-41.
- 5- Levey, A.S., et al., 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. 130(6): p. 461-70.
- 6- Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N: Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2008. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2009.
- 7- U.S. Renal Data System (USRDS):2004 Annual Data Report:Atlas of End Stage Renal Disease in the United States.Bethesda, Md, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004
- 8- Lacson E, Kuhlmann MK, Shah K, et al: Outcomes and economics of ESRF. In El Nahas AM (ed) :Kidney Disease in Developing Countries and Ethnic Minorities. New York, Taylor & Francis, 2005, pp 15-38.
- 9- U.S. Renal Data System. USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2001.

-
- 10- Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. Primer on Kidney Diseases. 4th ed. Greenberg A (ed). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005, p:444-54.
- 11-Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N; Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2008. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2009.
- 12- Hohenstein B, Daniel C, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Aman K and Hugo C. Correlation of enhanced thrombospondin-1 expression, TGF- β signalling and proteinuria in human type-2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(12): 3880-7.
- 13- Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of Chronic Renal Failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Johnson RJ, Feehally J, (eds). Mosby. Edinburgh, 2003, p:857-72.
- 14- Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases *BMJ* 2004;329(7471):912-915.
- 15- Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998: S: 1513-1520.
- 16- Ritz E, Charra B, Leunissen KML, et al. How important is volume excess in the etiology of hypertension in dialysis patients? *Sem Dialysis* 1999;12:296.) 6.
- 17- Kim KE , Onesti G, Schwartz Ab, et al. Hemodynamics of hypertension in chronic end stage renal disease. *Circulation* 1972;46:452.
- 18- Jafar, TH, Stark, PC, Schmid, CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta- analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4):244-252.

-
- 19- Toto RD. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2005;25(6):435-9.
- 20- Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):504-510
- 22- Astor BC, Muntner P. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162(12):1401-1408.
- 23- K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 3):26.
- 24- Fishbane S, Pollack S. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):57-61.
- 25- Horina JH, Schwabegger G, Brussee H, Sauseng-Fellegger G, Holzer H, Krejs GJ: Increased red cell 2,3-diphosphoglycerate levels in haemodialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1219-1222, 1993
- 26- Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995
- 27- Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A, Carr C, Nissenson AR: Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 14: 478-485, 1989
- 28- Vanholder R, Van Biesen W, Ringoir S: Contributing factors to the inhibition of phagocytosis in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 44: 208-214, 1993
- 29- Lowrie EG, Ling J, Lew NL, Yiu Y: The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients, in Friedman EA (ed): *Death*

on Hemodialysis: Preventable or Inevitable? 13. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, pp 121-141, 1994

³⁰ Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39(1):169-83.

³¹ Chan MK, Persaud J. Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1991;25:815

³² Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39(1):169-83.

³³ Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12(5):500-9.

³⁴ Ferreira A. Development of renal bone disease. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36 Suppl 2:2-12.

³⁵ Alpern RJ, Sakhae K: The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Suppl 3) S1-S201

³⁶ Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(6):1002-1009

³⁷ Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J*. 1997;43(3):246-50

³⁸ Metrotta R, Kopple JD. Nutritional management of maintain dialysis patient: Why aren't we doing better. *Ann rev nutt* 2001;21:343-372

³⁹ Ikizler TA, Greene JH et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(5):1386-1391

⁴⁰ Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations in the treatment of patients with chronic uremia. *Miner Electrolyte Metab*. 1998;24(4):285-289

⁴¹ Kalantar-Zadeh K: Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin Dial* 2005;18; 365-369

⁴² Wheeler DC, Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of Chronic Renal Failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed. Johnson RJ, Feehally J, (eds). Mosby. Edinburgh, 2007, p:831-38.

⁴³ Gonick HC, Kleeman CR et al. Functional impairment in chronic renal disease. 3. Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci*. 1971;261(5):281-290.

⁴⁴ Hsu CY, Chertow GM et al. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1419-1425.

⁴⁵ Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002 ;62(1):1-9.

⁴⁶ Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(4):1134-42.

⁴⁷ Synder RW, Berns JS: Use of insulin and oral hypoglycaemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17: 365-370

⁴⁸ Uptodate. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. Ekim 2008

⁴⁹ Lim VS: Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 1) S80-S84

⁵⁰ Schmidt A, Luger A, Horl WH: Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 368-371

⁵¹ Holley JL: The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:337-341

⁵² Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (Suppl): S112-S119

⁵³ Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003Apr; 325(4): 163-7. Review.

-
- ⁵⁴ Paparello J, Kshirsagar A, Batlle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2002 Nov;22(6): 494-506. Review.
- ⁵⁵ Levey, A.S., et al., Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5): p. 853-906.
- ⁵⁶ Tammy Keough-Ryan, MD, Tom Hutchinson, MB, BCh, Brenda MacGibbon, PhD, Martin Senecal, MSc. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological and statistical critique. *Am J Kidney Dis.*2002;39: 1196-1205.
- ⁵⁷ Goodman WG, Goldin, J, Kuizon, BD et al. "Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis" *N Engl J Med.* 2000; 342: 1478-83
- ⁵⁸ Mallioux LU, Levey S. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Supple3):S120.
- ⁵⁹ Ritz E, Charra B, Leunissen KML, et al. How important is volume excess in the etiology of hypertension in dialysis patients? *Sem Dialysis* 1999;12:296.) 6.
- ⁶⁰ Vertes V, Cangiano JL, Berman LB, et al. Hypertension in end stage renal disease. *N Eng J Med* 1991;280;978.)
- ⁶¹ Kim KE , Onesti G, Schwartz Ab, et al. Hemodynamics of hypertension in chronic end stage renal disease. *Circulation* 1972;46:452.
- ⁶² Locatelli, F., et al., Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(3): p. 459-68.
- ⁶³ Foley, R.N., et al., Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1996. 49(5): p. 137985.

-
- ⁶⁴ Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63: 793-808
- ⁶⁵ Beddhu S, Kimmel PL, Ramkumar N, Cheung AK: Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis* 2005;46: 577-586
- ⁶⁶ Galle, J., Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(11): p. 2135-7.
- ⁶⁷ Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al: Interleukin-10, IL-6 and TNF alpha: Important factors in the altered cytokine network of end stage renal disease-the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-1233.
- ⁶⁸ Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al: Interleukin-10, IL-6 and TNF alpha: Important factors in the altered cytokine network of end stage renal disease-the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-1233.
- ⁶⁹ Kielstein, J.T., et al., Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney Int Suppl*, 2001. 78: p. S9-13.
- ⁷⁰ Passauer, J., et al., Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(4): p. 959-65
- ⁷¹ Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 2004.15 (8): p. 1983-92.
- ⁷² Stehouwer, C.D. and Y.M. Smulders, Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(8): p. 2106-11.
- ⁷³ Hüting J, Kramer W, Reittering J, Kuhn K, Wizemann V, Schütterle G. Cardiac structure and function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: in use of blood purification and hypercirculation. *Am Heart J* 1990; 119: 334-352.

-
- ⁷⁴ Hüting J, Kramer W, Reitinger J, Kuhn K, Wizemann V, Schütterle G. Cardiac structure and function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: in use of blood purification and hypercirculation. *Am Heart J* 1990; 119: 334-352.
- ⁷⁵ Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KA, Coles GA, Williams JD. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 614.
- ⁷⁶ Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC, Bravo EL, Nakamoto S. Effect of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension* 1981; 3: 827-832.
- ⁷⁷ Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607- 617.
- ⁷⁸ Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19 Suppl 5: V59-66. Review
- ⁷⁹ Haphey O, Dosguet C, Wauter MP, Wauter JL, Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:97-108.
- ⁸⁰ Haphey O, Dosguet C, Wauter MP, Wauter JL, Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:97-108.
- ⁸¹ Ducloux D, Klein A, Kazory A, Devillard N, Chalopin JM. Impact of malnutrition inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(2): 331-5.
- ⁸² Francesca Mallamaci, Carmine Zoccali, Giovanni Tripepi, Isabella Fermo, Francesco A. Benedetto, Alessandro Cataliotti et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61: 609-614.
- ⁸³ Valentin F, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst's The Heart* 10th Edition. Chapter 13: Echocardiography; Anthony N, Daniel G. 2001.

-
- ⁸⁴ London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al: Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end stage renal disease: Hemodynamic factors. *Kidney Int* 43:S42-S49, 1993 (Suppl 41).
- ⁸⁵ Wing AJ, Brummer FB, Brynner H, et al: Cardiovascular-related causes of death and the fate of patients with renovascular disease, in John H, Massry SG, Ritz E, et al (eds): *Circulatory Function in renal Disease*, *Contrib Nephrol* 1984; 41:306-311.
- ⁸⁶ Rostand SG, Rutsky EA: Ischemic heart disease in chronic renal failure: Management considerations. *Semin Dial* 1989; 2:98-101.
- ⁸⁷ London GM, Parfrey PG: Cardiac disease in uremia: Pathogenesis. *Adv Renal Replacement Ther* 1997; 4: 194-211.
- ⁸⁸ Kunz K, Dimitrov Y, Muller S, Chantrel F, Hannedouche T. Uremic cardiomyopathy. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13(Suppl 4): 39-43.
- ⁸⁹ Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PK. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024-2031.
- ⁹⁰ Gunukula SR, Spodick DH. Pericardial disease in renal patients. *Semin Nephrol*. 2001; 21(1):52-6.
- ⁹¹ Brenner BM, Green J. Chronic renal failure. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York, 2005; 1653-1654.
- ⁹² Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları, primer ve sekonder hiperlipidemiler. *Türkiye Klin Cardiol* 2000;13 (1): 1-8.
- ⁹³ Gotto A, Pownall H. Fundamentals of lipid metabolism. In Retford DC, ed. *Manual of lipid disorder*. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins a Waverly Company 1999:2-52.
- ⁹⁴ Nader R, Paul S. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In Burtis CA, Ashwood ER eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* 3.ed. Philadelphia, USA, W.B. Saunders Company 1999; 820.

-
- ⁹⁵ Oguz A. Plazma lipoproteinleri ve ölçüm yöntemleri. In Tokgözoğlu L, ed. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz. İstanbul ARGOS iletişim ve yayıncılık, 2001;30-40.
- ⁹⁶ Rozengren A, Wilhelmsen L. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. *BMJ* 1999;301: 1248-1251.
- ⁹⁷ Champe PC, Harvey RA. Lipids metabolism. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 2.ed. Philadelphia J.B. Lippincott Company 1994 : 213.
- ⁹⁸ Sarnak MJ, Levey AS, 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. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
- ⁹⁹ Hallan SI, Coresh J, et al; International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275–2284
- ¹⁰⁰ Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112–S119.
- ¹⁰¹ Magnus P, Beaglehole R: The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the 'only-50%' myth. *Arch Intern Med* 2001;161:2657–2660.
- ¹⁰² Weiner DE, Tighiouart H, et al, The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 217–224.
- ¹⁰³ Wang TJ, Gona P, et al, Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631–2639
- ¹⁰⁴ Lewington S, Whitlock G, et al : Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–1839.
- ¹⁰⁵ Young EW, Carrol CE, Wolfe RA, et al: Trends in comorbidity and residual renal function in patients starting treatment for end stage renal disease *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:897.

-
- ¹⁰⁶ Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl. 3]:S142-156.
- ¹⁰⁷ Locatelli F, Bommer J, London GM, Malo AM, Wanner C, Yaqoob M and Zoccali C. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459-468.
- ¹⁰⁸ Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P: Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 573–592.
- ¹⁰⁹ Attman PO, Samuelsson OG et al ; Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int* 1999;55: 1536–1542.
- ¹¹⁰ Deighan CJ, Caslake MJ, et al; Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low density lipoprotein formation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 852–862.
- ¹¹¹ Portnan RJ, Scott RC, et al : Decreased low-density lipoprotein receptor function and mRNA levels in lymphocytes from uremic patients. *Kidney Int* 1992; 42:1238-1246.
- ¹¹² Haffner SM, Gruber KK, Aldrete G Jr, Morales PA, Stern MP, Tuttle KR. Increased lipoprotein(a) concentrations in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1992 Nov;3(5):1156-62.
- ¹¹³ Kaysen GA. Hyperlipidemia in chronic kidney disease. *Int J Artif Organs.* 2007 Nov;30(11):987-92.
- ¹¹⁴ Heimbürger O, Stenvinkel P, Berglund L, Traneus A, Lindholm B: Increased plasma lipoprotein(a) in continuous ambulatory peritoneal dialysis is related to peritoneal transport of proteins and glucose. *Nephron* 1996;72:135–144.
- ¹¹⁵ Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, van Rijn HJ, Jansen H, Koomans HA: High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1703–1708.
- ¹¹⁶ Katopodis KP, Elisaf M, et al; Influence of the type of membrane and heparin on serum lipid parameters during a dialysis session: a pilot study. *Am J Nephrol* 2004;24:469-473.

-
- ¹¹⁷ Jung K, Scheifler A, Schulze BD, Scholz M: Lower serum high-density lipoprotein-cholesterol concentration in patients undergoing maintenance hemodialysis with acetate than with bicarbonate. *Am J Kidney Dis* 1995;25:584–588.
- ¹¹⁸ Docci D, Capponcini C, Mengozzi S, Baldrati L, Neri L, Feletti C: Effects of different dialysis membranes on lipid and lipoprotein serum profiles in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 69: 323–326.
- ¹¹⁹ Huttunen JK, Pasternack A, Vanttinen T, Ehnholm C, Nikkila EA: Lipoprotein metabolism in patients with chronic uremia. Effect of hemodialysis on serum lipoproteins and postheparin plasma triglyceride lipases. *Acta Med Scand* 1978; 204: 211–218.
- ¹²⁰ Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakawa M, Morii H: Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int* 1992; 41: 1653–1661.
- ¹²¹ Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Muche R, Kosterling H, Seidel D, Scheler F: Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/ hemofiltration. *Kidney Int* 1988;33: 890– 896.
- ¹²² Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ: Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. *Am J Kidney Dis* 2000;35:852–862.
- ¹²³ Kronenberg F, Lingenhel A, et al: Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int Suppl* 2003;84:S113–S116.
- ¹²⁴ Wheeler DC: Abnormalities of lipoprotein metabolism in CAPD patients. *Kidney Int Suppl* 1996; 56:S41–S46.
- ¹²⁵ Wanner C, Bartens W, Walz G, Nauck M, Schollmeyer P: Protein loss and genetic polymorphism of apolipoprotein(a) modulate serum lipoprotein(a) in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:75–81.
- ¹²⁶ Heimbürger O, Stenvinkel P, Berglund L, Tranoeus A, Lindholm B: Increased plasma lipoprotein(a) in continuous ambulatory peritoneal dialysis is related to peritoneal transport of proteins and glucose. *Nephron* 1996;72:135–144.

¹²⁷ Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Haraldsson B, Moberly J, Knight-Gibson C, Alaupovic P: Dyslipidemia in peritoneal dialysis – relation to dialytic variables. *Perit Dial Int* 2000; 20: 306–314.

¹²⁸ Kagan A, Bar-Khayim Y, Schafer Z, Fainaru M: Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD. II. Lipoprotein leakage and its impact on plasma lipid levels. *Kidney Int* 1990;37:980–990

¹²⁹ Kandoussi A, Cachera C, Reade R, Pagniez D, Fruchart JC, Tacquet A: Apo AIV in plasma and dialysate fluid of CAPD patients: comparison with other apolipoproteins. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:1026–1029.

¹³⁰ Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Haraldsson B, Moberly J, Knight-Gibson C, Alaupovic P: Dyslipidemia in peritoneal dialysis – relation to dialytic variables. *Perit Dial Int* 2000;20: 306–314.

¹³¹ Bredie SJ, Bosch FH, Demacker PN, Stalenhoef AF, van Leusen R: Effects of peritoneal dialysis with an overnight icodextrin dwell on parameters of glucose and lipid metabolism. *Perit Dial Int* 2001;21:275–281.

6. ÖZET

Giriş : Dislipidemi erişkin populasyon kadar son dönem böbrek hastaları içinde önemli bir KV risk faktörüdür. Bu amaçla hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyaliz tedavisi alan son dönem böbrek hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri olarak lipidler ve lipoproteinlerin değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal – Metod: Bu çalışmaya en az üç aydır diyaliz tedavisi alan, diyabetik olmayan 168 son dönem böbrek hastası dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri kaydedildi. VKI hesaplandı. Kan basınçları ölçüldü. 12 saatlik açlık periyodundan sonra, diyaliz seansından önce tam kanda hemoglobin, trombosit ve lökosit, serumda üre, kreatinin, ürik asit, glukoz, Na, K, Ca, P ve Albumin, TK, TG, LDL-K, HDL-K, VLDL, apo A, apo B ve Lp(a) nefelometrik yöntemle çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya SAPD grubunda 89 hasta (51 E, 38 K) ve HD grubunda 79 hasta (47E,32K) alındı. SAPD grubundaki hastaların yaş ortalaması $40,91 \pm 13,53$ yıl, HD grubundaki hastaların ise $45,02 \pm 14,40$ yıl ($p = 0,058$) olarak saptandı.

Lipid parametrelerinden TG ($p=0,023$) ve VLDL ($p=0,027$) SAPD grubunda HD grubuna göre daha düşük, HDL-K ($p<0,001$) ve Apo A ($p=0,001$) SAPD grubunda HD grubuna göre daha yüksek saptandı. Her iki grupta TG, LDL-K ve HDL-K parametreleri normal değerlerde olan hasta oranı SAPD grubunda $n=24$ (%27,3) ve HD grubunda $n = 9$ (%11,4) $p < 0,001$ bulundu. Yüksek Apo A değeri ne sahip hasta oranı SAPD grubunda HD grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p<0,001$). Glukoz ve Apo B ile TK, TG, LDL-K arasında pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon olduğu saptandı.

Sonuç: SAPD tedavisi alan hastaların HD tedavisi alan hastalara göre daha iyi serum TG, HDL-K ve Apo A seviyelerine sahip olduğunu saptadık. TK, TG ve LDL-K'un glukoz ve Apo B ile pozitif, HDL-K ile negatif korelasyon olduğunu bulduk.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi, Dislipidemi, Kardiyovasküler risk faktörü

6. SUMMARY

Introduction: Dyslipidemia is an important risk factor among adult population as well as among patients with end stage renal disease. We aimed to evaluate the lipids and lipoproteinemias as a cardiovascular risk factors in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Material and Method: 168 patients(89 CAPD, 79 HD) who were non-diabetic and on dialysis therapy at least three months, were enrolled into the study. Demographics of the patients were taken from registry. Body Mass Indexes of the patients were established. Blood pressures of the patients were measured. After 12 hour fasting period and before the dialysis session, hemoglobin, white blood cell and platelets, and in serum urea, creatinin, uric acid, glucose, Na, K, Ca, P and albumin,TC, TG, LDL-C, HDL-C, apo A, apo B and Lp(a) were measured.

Results: 89 patients in CAPD group (51 M, 38 F) and 79 patients in HD group (47M,32F) were taken to the study. Mean age of the patient in CAPD group was $40,91\pm 13,53$ years, and $45,02\pm 14,40$ years ($p = 0,058$) in HD group.

TG ($p=0,023$) and VLDL ($p=0,027$) were lower in CAPD group than HD group, HDL-C($p<0,001$) and apoA ($p=0,001$) were higher in CAPD group, than in HD group. Patients who have normal serum levels of TG, LDL-C and HDL-C were 24 (%27,3) in CAPD group, and 9 (%11,4) in HD group $p < 0,001$. Patients who have high serum Apo A levels were much more in CAPD group than in HD group ($p<0,001$). There was a positive correlation between TC, TG, LDL-C with glucose and Apo B, and negative correlation with HDL-C.

Conclusion: Patients who treated with CAPD have better serum TG, HDL-C and Apo A levels than patients on HD therapy. There was a positive correlation between glucose and Apo B with TC, TG and LDL-C, and negative correlation with HDL-C.

Key Words: Hemodialysis, Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, Dislipidemia, Cardiovascular Risk Factor.

