

KRONİK DİYALİZ HASTALARINDA ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GEN POLİMORFİZMİ VE PLAZMİNOJEN AKTİVATOR İNHİBİTÖR-1 İLE İLİŞKİSİ

ANGIOTENSİN CONVERTING ENZYME GEN POLIMORPHISM AND ITS RELATION WITH PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 IN CHRONIC DIALYSIS PATIENTS

İ. Çetin Özener, Emel Karışık, Azra Bihorac, Mehmet Koç, Turgay İspir, Emel Akoğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Son dönem kronik böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda çeşitli kardiyovasküler olaylar ve fibrinolitik sistemde çeşitli değişiklikler görülmektedir. Fibrinolitik sisteme katılan enzimlerin son dönem böbrek yetmezliği olan hastalardaki aktiviteleri ile sağlıklı bireylerdeki aktivitelerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Plasminojen aktivatör inhibitör-1 enzimi (PAİ-1), doku plasminojen aktivatör (t-PA) enzimini inhibe ederek fibrinolitik sistemde bir denge sağlanmasını gerçekleştirmektedir. Bu olayın SDBY olan hastalarda farklı olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların sonucunda PAİ-1 seviyesinin bu hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. Yine bu konuda yapılan araştırmalarda PAİ-1 düzeyinin anjiotensin-II etkisi ile yükseldiği saptanmıştır. Anjiotensin-I, renin aldosteron anjiotensin sisteminin bir parçası olup organizmada önemli bir rol oynamaktadır. Anjiotensin-II oluşumunda rol oynayan anjiotensin dönüştürücü enziminin (ADE) bir genetik profilinin var olduğu ve bazı çalışmalarda D aleli olanlarda bu enzim aktivitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda PAİ 1 aktivitesi ile beraber ADE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

Aldığımız sonuçlarda hasta gurubunda sağlıklı guruba karşı PAİ-1 seviyesi yüksek tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ADE gen polimorfizmi alt guruplarında ise aldığımız sonuçların anlamlı olmadığı görüldü. LDL kolesterolü ve hematokrit değerlerinin PAİ-1 ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.

Sonuç olarak SDBY olan hastalarda PAİ-1 enziminin yüksekliği ile ACE gen polimorfizmi arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu hastalardaki PAİ-1 yüksekliğinin dislipidemi ve hematokrit yüksekliği gibi trombotik olaylar açısından bir risk faktörü olarak düşünülebileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Plasminojen aktivatör inhibitör 1, SAPD, hemodiyaliz

SUMMARY

It is well known that coronary events and changes in the fibrinolytic system are common complications seen in end stage renal disease (ESRD) patients. Previous studies have shown that the activities of the enzymes of fibrinolytic pathway differ between normal individuals and ESRD patients. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) enzyme regulates the activity of the fibrinolytic pathway by inhibiting tissue plasminogen activator (t-PA) enzyme. It is postulated that this inhibitory effect differs in ESRD patients. Several previous studies have shown high levels of PAI-1 enzyme in ESRD patients. It has also been shown by these studies that angiotensin-II is responsible from this high levels.

Angiotensin-II, that is a component of renin-aldosterone-angiotensin system, is a potent vasoconstrictor and plays an important role in the regulation of vascular tone. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) is responsible for the conversion of Angiotensin I to Angiotensin II and it is now known that this enzyme has a genetic profile. Patients who has the D allele has high enzyme activity.

In this study, we planned to determine the relation between PAİ-1 levels and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism.

Our results show that the PAI 1 levels was statistically higher in ESRD patients compared to healthy controls. However, PAI-1 levels were similar among the subgroups of ACE gene polymorphism. In terms of LDL-cholesterol and hematocrit levels there was a positive correlation with PAI-1 levels in ESRD patients.

In conclusion, our results showed that there was no relation between high PAI-1 enzyme levels and ACE gene polymorphism in ESRD patients. We consider that high PAI-1 enzyme levels in these patients can be considered as a risk factor for thrombosis like dislipidemia and high hematocrit levels.

Key Words: Plasminogen activator inhibitor-1, CAPD, hemodialysis

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyaliz hastalarında mortalite nedenleri arasında ilk sırayı kardiyovasküler sistem olayları almaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastaların kardiyovasküler komplikasyonlarının gelişmesinde hipertansiyon, dislipidemi ve renin-angiyotensin sistemi bozukluklarının yanı sıra fibrinolitik sistem değişikliklerinin de bir takım rolü olduğu bilinmektedir (1-3).

Fibrinolitik sistemde homeostazın düzenlenmesinde iki enzim sistemi önemli rol oynamaktadır. Bu enzim sistemlerinden birincisinde, plazminojen aktivatörleri, ikincisinde ise plazminojen aktivatör inhibitörleri yer almaktadır. Plazminojen aktivatörleri arasında doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitörleri arasında ise plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) vardır. Fibrinolitik sistemde PAİ-1 aktivasyonu fibrin tarafından gerçekleştirilmekte ve aktive olan PAİ-1 ise t-PA'yı bağlayarak onun litik etkisini inhibe etmektedir (4). Epidemiyolojik çalışmalarda artmış PAİ-1 seviyelerinin myokard enfarktüsü riskini arttırdığı gösterilmiştir (5). Üremik hastalarda yapılan bazı çalışmalar da ise serum PAİ-1 aktivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır (1-3,6-8). Hemodiyaliz hastalarında PAİ-1 düzeyleri ile hematokrit ve lipid seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (3,7). Bazı in-vivo ve in-vitro çalışmalarda, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin PAİ-1 aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,9,10). Ridker ve arkadaşları angiotensin-II infüzyonunun PAİ-1 düzeyini yükselttiğini (11), Hamdan ve arkadaşları ise angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibisyonunun ise PAİ-1 seviyelerini düşürdüğünü göstermişlerdir (12). Bunun yanı sıra ADE'nin bazı kardiyovasküler hastalıklarda yüksek düzeylerde olduğu dikkati çekmiştir (13). Daha sonraki yıllarda bu enzimin İD ve DD polimorfizm genotiplerini taşıyan hastalarda ADE düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (3,6-8). Çalışmamızda, SDBY nedeniyle replasman tedavisi alan hastalarda PAİ-1 düzeylerinin, ADE gen polimorfizmi tipleri arasındaki farklılık gösterip göstermediği ve PAİ-1 seviyelerinin hematokrit, lipid profili, total protein, albümin ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile korelasyon gösterip göstermediğinin tespiti amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya hastanemiz Nefroloji Bilim Dalında takip edilen 32 hemodiyaliz (HD) ve 17 Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) hastası alındı. Hastaların yanı sıra gerek kendilerinde gerekse birinciden

akrabalarında diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyon tanıları olmayan 31 kişi (yaş ortalaması 53.35 ± 3.18 , kadın/erkek oranı 17/14) çalışmaya alındı.

Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alındı ve çalışma projesi hastane etik kurulunca onaylandı. Yakın dönemde MI geçiren, postoperatif dönemde olan, kanser tanısı olan, hiperinsülinemi ile uyumlu tanısı veya klinik tablosu olanlar ve DM tanısı olanlar, son 3 ay içinde tromboz öyküsü olan, septik şok tablosu içinde olan, vücut kitle indeksi >40 olan hastalar ile ADE inhibitör veya AT-II reseptör bloker grubundan ilaç alan hastalar çalışma dışı tutulmuşlardır.

Sabah aç olarak alınan kanlardan hemoglobin, hematokrit, serum albümin, total protein, lipid profili ölçümleri hastanemiz biyokimya laboratuvarınca otoanalizör ve kan sayaç cihazları ile yapıldı. Hastaların boy ve kilo ölçümleriyle standart formül [$\text{ağırlık(kg)} / \text{boy}^2(\text{m}^2)$] ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. PAİ-1 ölçümleri ELİZA yöntemiyle (Diagnostic Stago- Seine, France) ticari kitler kullanılarak tespit edildi. Anjiotensin Konverting Enzim Gen Polimorfizmi daha önce tanımlanmış olan metodlar kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile tespit edildi (14). Dört yüz doksan baz çifti içeren PCR ürünü; DD genotipi (delesyon/delesyon), 190 baz çifti içeren PCR ürünü; II genotipi (insersiyon / insersiyon), ve 490 baz ve 190 baz çiftini birlikte içeren PCR ürünü İD genotipi (insersiyon / delesyon) olarak belirlendi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Sonuçlar ortalama SEM olarak ifade edilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grupları ile hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının kendi aralarında değerlendirilmelerinde eşleştirilmemiş (unpaired) t-testi, ADE genotip subgruplarında parametrelerin değerlendirilmesinde ise Kruskal Wallis two-way ANOVA testi kullanıldı. Prevalans analizleri ise Chi-square ve Fischer testleri ile yapıldı. Parametreler arasındaki korelasyonu belirlemede Spearman korelasyon analizi kullanıldı, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, VKİ, total protein total kolesterol ve trigliserit değerlerinin farklılık göstermediği tespit edildi. Hemoglobin değerlerinin kontrol grubunda 13 ± 0.24 g/dl ve hasta grubunda 10.4 ± 0.24 g/dl ($p < 0.001$), hematokrit değerlerinin kontrol grubunda $\%39 \pm 0.68$ ve hasta grubunda ise $\%30.9 \pm 0.7$ ($p < 0.001$), albümin değerlerinin kontrol

grubunda 4.3 ± 0.07 g/dl ve hasta grubunda ise 3.47 ± 0.07 g/dl ($p < 0.05$), LDL-kolesterol seviyelerinin de hasta grubunda 119 ± 4.48 mg/dl ve kontrol grubunda 11 ± 2.58 mg/dl ($p < 0.05$) olmak üzere anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (**Tablo 1**).

Hastaların ve kontrol grubunun PAİ-1 değerleri ise sırası ile 30.54 ± 1.31 ng/ml ve 19.68 ± 1.57 ng/ml bulunmuştur ($p < 0,0001$). ADE gen polimorfizmi prevalansı hasta grubunda İD / DD / II için sırasıyla %47, %47, %6 ve kontrol grubunda ise %48, %48, %4 oranlarında bulundu ve istatistiksel farklılık tespit edilmedi (**Tablo 2**). PAİ-1 seviyelerinin II, İD, ve DD ADE genotip gruplarında sırasıyla 23.27 ± 8.48 ng/ml, 29.70 ± 1.71 ng/ml, 32.32 ± 5.70 ng/ml olmak üzere istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi (**Tablo 2**). Hasta grubunun PAİ-1 değerleri ile LDL-kolesterol arasında negatif korelasyon ($p < 0.05$, $r = -0.32$), ve HDL-kolesterol düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon ($p < 0.05$, $r = 0.30$) saptandı. Hasta ve kontrol grupları bir arada değerlendirildiğinde ise PAİ-1 düzeylerinin, hemoglobin ($p < 0.001$, $r = -0.40$) ve hematokrit ($p < 0.001$, $r = -0.35$) ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi.

Hemodiyaliz ve CAPD hastaları birbirleriyle karşılaştırıldığında elde edilen bulgular şu şekilde bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında ($n=32$) yaş

ortalaması 58.1 ± 2.6 yıl (dağılımı 29-83 yıl), kadın-erkek oranı 18/14 ve periton diyalizi hastalarında ($n=17$) yaş ortalaması 52.4 ± 4.1 yıl (dağılımı 21-77), kadın-erkek oranı 9/8 olarak izlendi. Her iki grubun yapılan tetkikleri arasında sadece vücut kitle indeksi ölçümünde anlamlı farklılık saptandı (HD hastalarında VKİ 20.1 ± 0.7 kg/m² vs CAPD hastalarında 25.3 ± 1.4 kg/m² $p < 0,0005$). Hemodiyaliz hastalarında PAİ-1 ortalama değeri 29.97 ± 0.66 ng/ml, periton diyalizinde 31.61 ± 2.13 ng/ml olup her iki grup PAİ-1 değerleri arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi (**Tablo 4**). Fakat her iki diyaliz grubunda da PAİ-1 seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.

HD grubunda ADE genotip oranları II: %9.3, İD: %34, ve DD: %56 oranlarında, SAPD grubunda ise II: %0, İD: %70, DD: %29,9 oranında bulundu (**Tablo 4**). Gruplar arasındaki dağılım incelendiğinde SAPD grubunda İD genotipinin HD den daha fazla görüldüğü tesbit edildi ($p=0.03$, $\chi^2=4.48$). Hastaların ADE gen polimorfizmlerine göre sınıflandırılmalarından sonra yapılan incelemede gerek HD ve PD hastalarının kendi aralarında gerekse de HD ve PD hastalarında PAİ-1 seviyelerinin statiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı (**tablo 4**).

Tablo 1 : Hastaların ve Kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Hasta Grubu (n=49)		Kontrol Grubu(n=31)	
Yaş	56 ± 2.24	(21-83)	53 ± 3.86	(29-95)
Cinsiyet (erkek/kadın)	23/26	(46/54)	14/17	(46/54)
Vücut kitlesi indeksi (kg/m ²)	21 ± 0.74	(21-39.1)	24 ± 0.49	(19-32)
Hemoglobin (g/dl)	$10.4 \pm 0.2^{**}$	(6,6-14,9)	13.2 ± 0.2	(11-16)
Hematokrit (%)	$30.9 \pm 0.7^{**}$	(20,3-44)	39 ± 0.68	(32-48)
Total Protein (g/dl)	$6.9 \pm 0.12^*$	(3,3-8)	7.3 ± 0.07	(6,5-8)
Albumin (g/dl)	$3.5 \pm 0.1^{**}$	(1.3-4,7)	4.3 ± 0.1	(3,5-5,4)
Kolesterol (mg/dl)	175 ± 5.71	(113-272)	178 ± 3.24	(120-198)
HDL - Kolesterol (mg/dl)	43.2 ± 1.3	(29-75)	42.2 ± 1.4	(35-68)
LDL - Kolesterol (mg/dl)	$119.3 \pm 4.5^*$	(55-178)	111.4 ± 2.6	(78-142)
Trigliserit (mg/dl)	$105 \pm 9.47^*$	(62-291)	120 ± 6.35	(45-220)

Değerler ortalama SEM (dağılım) olarak verilmiştir.

* $P < 0.05$ hasta grubu vs sağlıklı kontrol grubu.

** $p < 0.001$ hasta grubu vs sağlıklı kontrol grubu.

Tablo 2: Hasta ve Kontrol guruplarının ADE gen polimorfizmi subgruplarında PAİ-1 düzeyleri

	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	PAİ-1(ng/ml)	Hasta sayısı n (%)	PAİ-1 (ng/ml)	Hasta sayısı n (%)
Tüm hastalar	30.54±1.31*	49	31.6±2.13	17
ADE genotipleri				
II genotip	23.27± 8.48	3(6.12%)	21.60 ±7.90	1 (3.22%)
İD genotip	29.70±1.71	23 (46.93%)	19.80± 1.12	15 (48.38%)
DD genotip	32.32±5.70	23 (46.93%)	19.42± 1.17	15(48.38%)

PAİ-1 değerleri ortalama SEM olarak verilmiştir.

PAİ-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1; ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim.

* P<0.001 hasta grubu vs kontrol grubu.

Tablo 3 : Hemodiyaliz ve Periton Diyaliz hastaları sonuçları

	HD hastaları (n=32)		PD hastaları (n=17)	
Yaş (yıl)	58.1 ± 2.6	(29-83)	52.4±4.1	(21-77)
Cinsiyet (erkek/kadın)	14/18	(44/56)	9/8	(53/47)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	20.1 ± 0.7	(14-30)	25.3 ± 1.4*	(17.96-39.1)
Hemoglobin (g/dl)	10.0±0.3	(6.6-12.9)	10.7± 0.4	(8.1-14.9)
Hematokrit (%)	30.0± 0.85	(20.3-38.1)	32.3±1.24	(24-44)
Total protein (g/dl)	6.9± 0.1	(5.8-8)	6.6± 0.3	(3.3-7.9)
Albumin (g/dl)	3.5± 0.1	(2.9-4.7)	3.4±0.1	(1.3-4.1)
Kolesterol (mg/dl)	172.4 ± 6.5	(113-252)	189.5±0.7	(126-272)
HDL - Kolesterol (mg/dl)	42.3±0.4	(29-56)	45.1± 2.7	(34-75)
LDL - Kolesterol (mg/dl)	110.3± 4.9	(55-150)	117.4 ± 9.0	(55-178)
Trigliserit (mg/dl)	110.9± 0.7	(62-291)	120.0 ± 10.2	(74-204)

Değerler ortalama SEM (dağılım) olarak verilmiştir

HD: hemodiyaliz; PD: periton diyalizi

*p<0.0005

Tablo 4: Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Hastalarının ADE gen polimorfizmi subgruplarında PAİ-1 düzeyleri

	HD hastaları		PD hastaları	
	PAİ-1 (ng/ml)	Hasta sayısı (%)	PAİ-1 (ng/ml)	Hasta sayısı (%)
Tüm hastalar	29.9±71.66	32	31.6±12.13	17
ADE genotipleri				
II genotip	23.27± 8.48	3 (9.3%)		0
İD genotip	28.34± 2.13	11 (56.2%)	30.96± 1.97	12(70.1%)*
DD genotip	32.09 ± 9.59	18(34.3%)	33.18± 5.97	5(29.9%)

PAİ-1 değerleri ortalama SEM olarak verilmiştir.

PAİ-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1; ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim.

* P<0.05

TARTIŞMA

Son dönem kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalite ve morbiditenin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu yüksek mortalite ve morbidite ve çeşitli ek sorunları nedeniyle hastalarda efektif diyaliz sağlamak daha da zorlaşırken, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi primer hastalıklarda kontrol edilemez hale gelebilmektedir. Bu tür sorunlar SDBY olan hastalarda hayat kalitesinde bozulmaya da neden olmaktadır. Bu hastalarda sık rastlanılan kardiyovasküler olaylara yol açan çeşitli faktörler arasında fibrinolitik sistemdeki bozuklukların ve artmış plazma renin aktivitesi ve RAAS nin önemli rolü bulunmaktadır (3,7,15,16). Bilindiği gibi fibrinolitik sistemde iki önemli enzim (biri plazminojen aktivatör, diğeri de plazminojen aktivatör inhibitör) vardır. Bu enzimlerin aktiviteleri çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir. Plazma renin aktivitelerindeki bu artışta genetik faktörlerinde etkili olabileceğine dair bulgular vardır (4,9-12). Bütün bu etkenlerin t-PA ve PAİ-1 dengesini bozarak trombotik olayların artmasına sebep olabileceği düşünülmektedir. Aktivatör enzimler olan t-PA ve u-PA, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve genelde normal veya yaşlı olanlarda nadiren yüksek olabilir (3). inhibitör enzimlerden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) enzim düzeyi ise kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklılara göre daha yüksek olarak saptanmıştır ve bu nedenle bu tip hastalarda trombogenezis ve damar içi trombotik olaylar daha sık görülmektedir (7,8).

Bu çalışmada PAİ-1 düzeylerinin, hasta gurubunda kontrol gurubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatürdeki klinik ve deneysel çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir (3,16-18). SAPD hastalarında PAİ-1 düzeyinin yükselmesi ve aktivite artışı dolayısıyla daha fazla trombojenik risk nedeniyle mortalite ve morbiditede artış görülmektedir.

Bizim çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında PAİ seviyesi sağlıklılara göre daha yüksek ve istatistiksel anlamlıdır (29.97±1.66 ng/ml vs 19.68±1.57 ng/ml, p<0.0001). Sağlıklılara göre aynı şekilde periton diyaliz hastalarında PAİ-1 düzeyleri de yüksek (31.61±2.13 ng/mL) olarak bulunmuştur. Ancak periton diyalizi hastalarımızda PAİ-1 seviyeleri hemodiyaliz hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel farklılığa ulaşmamıştır. Çalışmamızda CAPD hastalarındaki PAİ-1 düzeyindeki artış eğilimi bu guruptaki hastaların daha obez olmalarıyla ilişkili olabilir. Periton diyalizinde hastaların daha az diet kısıtlamasına tabi olmalarının yanı sıra bu hastalarda periton yolu ile süreli glikoz emilimi buna yol açan en

önemli faktörlerdir. Gerçekten de çalışmamızda CAPD hastalarının BMİ'leri HD hastalarına göre daha yüksek olarak bulunmuştur (HD hastalarda BMİ 20.1 kg/m², CAPD hastalarında 25.3 kg/m² p<0.0005).

Kim DK ve arkadaşları (11) tarafından yapılan bir çalışmada ADE gen polimorfizmi ile ve PAİ 1 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon varlığı saptanmıştır. Bu çalışmada ADE gen polimorfizmi ile bir pozitif korelasyonun var olduğu görülmüş, D aleli olanlarda ADE aktivitesi daha yüksek bulunurken, bunlarda PAİ-1 düzeyleride aynı şekilde yüksek olarak saptanmıştır. Buna neden olarak da yüksek anjiotensin II (A II) aktivitesinin PAİ-1 ekspresyonunu etkilediği düşüncesi ileri sürülmüştür. Bizim sonuçlarımızda da hasta ve kontrol gurubunda ADE genotip dağılımında bir farklılık bulunmamış ve D allelinin varlığı ile PAİ-1 arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu dağılım kısıtlı sayıda hasta ve sağlıklı kişilerdeki sonuçları içermesi dolayısıyla Türkiye genelindeki genotipik dağılımı yansıttığını söylemek mümkün değildir. Ancak bilindiği üzere bu tip genetik özellikler toplumdan topluma dağılım farklılığı göstermektedir (19,20).

Çalışmamızda hastaların lipid düzeyleri ile PAİ-1 değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış olup literatürde belirtilen diğer çalışmalarla aynı sonuca varılmıştır (3,7,16,17,21-23). Çalışmamızda ayrıca hematokrit değerlerinin PAİ-1 ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Hematokrit değerlerinin dislipidemi ile beraber PAİ-1 seviyelerini arttırdığı savunulmaktadır (21). Hematokrit yüksekliği ve PAİ-1 arasındaki korelasyonun hastaların aldığı eritropoietin tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (8).

Yaptığımız bu çalışmanın sonucu olarak kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı kişilere oranla PAİ-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu buna karşılık renin anjiotensin sisteminin direkt olarak PAİ-1 düzeyine etkili olmadığı fakat daha önceki çalışmalarda da bildirildiği gibi hematokrit ve dislipidemi ile korelasyonunun olduğu kanısına varılmıştır. ADE gen polimorfizmi ile fibrinolitik sistem arasındaki ilişkiyi göstermek için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmaların gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Paolo ND, Capotondo L, Rossi P et al: Bleeding tendency or chronic uremia improved by vasculer factor. Nephron 1989;52:268-272.
2. Assoud M, Eknayan G: Does the choice of renal replacement therapy adversely affect the hypercoagulability associated with renal disease. Am. J Nephrol 1998;18: 175-178.

3. Lin J J, Patron L, Wadhwa NK: Plasminogen activator inhibitor in diabetic and non diabetic peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 1995; 5: 310-315.
4. Bithell TC: *Wintrobe's Clinical Hematology* (9 th ed). Lea and Febiger, Philadelphia 1993, pp 592-595.
5. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y et al: Fibrinolytic activity, clotting factors, and long term incidence of ischemic heart disease in the Northwick Park Heart study. *Lancet* 1993; 342:1076-1079.
6. Vaughan De-Rouleau JL, Ridker PM, Arnold JMO et al: Effect of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 442-447.
7. Shigeo T, Yoshiro N, Mayumi D, et al: Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator inhibitor -1, and lipid as cardiovascular risk factor in chronic hemodialysis and continous ambulatory periton dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996: 27/6:848-854
8. Tetsushi Nagai, Akizawa T, Kohjiro S et al: rHuEPO enhances the production of plasminogen activator inhibitor 1 in cultured endothelial cells. *Kidney Int* 1996; 50:102-107.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
10. Editorial: Compound interest: ACE PAI-1 polimorphysms and risk of trombosis and fibrosis. *Kidney Int* 1998; 54:1765-1766.
11. Ridker PM, Gaubory CL, Conlin PR et al: Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993; 87:1969-1973.
12. Hamdan AD, Quist WC, Gagne JB et al: Angiotensin converting enzyme inhibition supress plasminogen activator inhibitor-1 expresion in the neointima of baloon—injured rat aorta. *Circulation* 1996; 93:1073-1078.
13. Samani NJ, Thompson JR, Chaner K et al: A meta-analysis of the association of the deletion allele or the angiotensine-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94:708-712.
14. Lindpainter K, Pfeffer MA, Kreutz R et al: A prospective evaluation of an angiotensin converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1995; 332:706-711.
15. Selgas R, Cuersta MV, Rifion C et al: Tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor—1(PAI-1) levels in plasma and peritoneal effluent in patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 1992; 8:160-165.
16. Opatrny K Jr, Opatrna S, Vit L et al: Tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its inhibitor (PAI-1) in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Neph* 1998; 18:186-192.
17. Lin JJ, Singhai K, Parton L et al: Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 and peritoneal transport in pediatric CCPD patients. *Perit Dial Int* 1995; 15:246-251.
18. Nagi DK, Mohammed VA, Jain SK et al: Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity is elevated in asian and Caucasian subject with non insulin dependent (type2) diabetes but not in those with impaired glucose tolerans (IGT) or non diabetic asians. *Diabet Med* 1996; 13:59-64
19. Umemura S , Ishii M: Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan . Ethnic difference of ACE genotype. *Am J Hypertens* 1995; 8 :95-97.
20. Chiang FT, Lai ZP, Cheen TH et al: Lack of association of the angiotensin converting enzyme gene polymorphism with essential hypertension in a Chinese population. *Am J Hypertens* 1997;10:197-210.
21. Irish B.Ashley: Plasminogen activator inhibitor—1 in chronic renal disease and dialysis. *Metab* 1997; 46: 36-40.
22. Wadhwa NK, Lin JJ, Parton L et al: Plasminogen activator-1 and peritoneal transport in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1996; 12:33-38.
23. Kobayashi M, Yorioko N, Yamakido M: Hypercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritonei dialysis. *Nephron* 1997;76:56-61.