

Kronik Periton Diyalizi ve Hemodiyaliz Hastalarında Homosistein ve CRP

Homocysteine and CRP in Chronic Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients

Hatice Akay¹, Fatma Meriç Yılmaz², Murat Duranay¹, Mustafa Altay³, Nazan Çelik¹

¹SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyaliz Ünitesi, Ankara

²SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Ankara

³SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda kardiyovasküler hastalıklar (KVH), morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Homosistein ve CRP düzeyleri, kardiyovasküler hastalık için bağımsız birer risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında homosistein, CRP ve lipid profili düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Kliniğimizde takip edilen 40 kronik periton diyalizi (PD) ve 38 hemodiyaliz (HD) hastası çalışmaya alındı. Hastaların serumlarında homosistein, total kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Vitamin B12, folik asit, serum albümin ve CRP düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Homosistein, CRP ve lipid profili ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Homosistein düzeyi PD grubundaki hastalarda %67.5, HD grubunda %78.9 oranında yüksek bulundu. CRP düzeyi açısından yüksek risk olarak kabul edilen 3 mg/L'nin üzerinde olma oranı ise PD grubunda %80, HD grubunda %74 idi.

Sonuç: Çalışmamızda, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile tedavi edilmekte olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda homosistein ve CRP düzeyleri benzer düzeylerde yüksek saptandı. Tedavi modalitesinin homosistein ve CRP düzeylerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: kronik periton diyalizi, hemodiyaliz, homosistein, CRP

ABSTRACT

Purpose: Cardiovascular diseases are the most common causes of morbidity and mortality in chronic renal failure patients. Homocysteine and CRP levels are considered as independent risk factors for cardiovascular disease. We aimed to determine homocysteine, CRP levels and lipid profile in peritoneal dialysis and hemodialysis patients.

Method: Forty chronic peritoneal dialysis patients and 38 hemodialysis patients were selected by random sampling among patients followed in our clinic and were included in the study. Serum homocysteine, total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, vitamin B12, folic acid, albumin and CRP levels were measured.

Findings: No significant differences were found between two groups in terms of homocysteine, CRP levels and lipid profile. Homocysteine level was high in 67.5% of PD and 78.9% of HD patients. CRP level was high (ratio of being over 3 mg/L) in 80% of PD and 74% of HD patients.

Conclusion: Our data have revealed that chronic renal failure (CRF) patients being treated both with hemodialysis or peritoneal dialysis had increased risks with regard to homocysteine and CRP levels. No significant effects of treatment modality have been found on homocysteine and CRP levels.

Keywords: chronic peritoneal dialysis, hemodialysis, homocysteine, CRP

2007;16 (2) 73-76

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyaliz hastalarında mortalite ve morbiditenin başlıca sebeplerin-

den biridir (1). Son yıllarda yaş, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve sigara gibi geleneksel risk faktörlerinin bu yüksek mortaliteyi açıklamakta yetersiz kaldığı bildirilmekte, bu nedenle homosistein ve lipoprotein (a) [Lp(a)] düzeyleri, inflamasyon ve oksidatif stres gibi geleneksel olmayan faktörlerin üzerinde durulmaktadır (2-4).

CRP, organizmada inflamatuvar aktivitenin objektif bir göstergesidir ve diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir belirteç olarak

Yazışma adresi: Hatice Akay

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Nefroloji Kliniği, Ulucanlar Cad. Döryol, Ankara

Tel: 0 (312) 595 33 06

Faks: 0 (312) 595 33 02

E-posta: haticeakay@mynet.com

önerilmektedir (5). Homosistein (Hcy), metiyoninin bir metabolitidir ve son yıllarda aterogenez ve KVH için potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (6-8). Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri, homosisteinin metabolizması sırasında gerekli olduğundan, olası bir eksiklik, homosistein düzeylerini artırabilmektedir.

Bu çalışmada, kliniğimizde düzenli olarak takip edilmekte olan periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının homosistein, CRP, lipid profili gibi kardiyovasküler risk faktörlerini belirlemeyi ve tedavi şeklinin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda bu faktörleri etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyaliz Ünitesi'nde takip edilmekte olan 40 periton diyalizi (PD) ve 38 hemodiyaliz (HD) hastası dahil edildi. Grupların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Çalışmamızda normal kontrol grubu kullanılmadı. Kontrolsüz hipertansiyonu olan ve 10 yıldan uzun süreli diyalize giren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya başlamadan önce hastaların B6, B12 ve folik asit içeren vitamin preparatları kullanımı en az iki hafta önce kesildi. Diyaliz süreleri PD grubunda 7-180 ay (ortalama $37\pm 29,5$), HD grubunda ise 7-180 ay (ortalama $18,3\pm 11$) idi. HD grubunda KBY etiyojisi 3 hastada piyelonefrit, 9 hastada glomerülonefrit, 19 hastada hipertansif nefropati, 2 hastada amiloidoz ve 5 hastada diyabetik nefropati; PD grubunda ise 4 hastada piyelonefrit, 12 hastada glomerülonefrit, 14 hastada hipertansif nefropati, 5 hastada diyabetik nefropati, 2 hastada amiloidoz, 2 hastada nefrolitiazis ve 1 hastada nefrotik sendrom idi. Hemodiyaliz işlemi tüm hastalarda düzenli olarak, haftada 3 kez yüksek geçirgenlikli polisülfan membranlarla

gerçekleştirilmekte idi (1.4-2.0 m²). Çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden yerel etik kurul onayı alındı ve çalışmaya katılanlar bilgilendirildi.

Biyokimyasal Ölçümler

Kan örnekleri, 12 saatlik açlığı takiben (HD hastaları için diyaliz öncesi dönemde) karanlık tüplere alındı ve pıhtılaşması beklendikten sonra 1500 G'de 5 dakika santrifüj edildi; serumlar analiz zamanına kadar -20°C'de bekletildi.

Kolesterol, trigliserit ve HDL-kolesterol Roche Modüler D-P cihazında (Roche Diagnostics), orijinal kitler kullanılarak çalışıldı; LDL-kolesterol düzeyleri Fridewald yöntemiyle hesaplandı (9). Vitamin B12 ve folat elektrokemilüminesan yöntemle Roche, E170 (Roche Diagnostics) cihazında çalışıldı. CRP nefelometrik yöntemle (Beckman Coulter), homosistein ise HPLC yöntemiyle Agilent cihazında, Chromsystems reaktifleri kullanılarak ölçüldü.

İstatistik

Gruplar arasındaki farklılıklar, Mann Whitney testi kullanılarak karşılaştırıldı. Değişkenlerin korelasyonu Spearman korelasyon analiziyle araştırıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler "SPSS for Windows version 11.0" programı (Real State Corporation, UK) kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Hastalarda yapılan biyokimyasal ölçüm sonuçları Tablo II'de gösterilmiştir.

Kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, hemoglobin, lökosit, folik asit, CRP ve homosistein düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmazken, vitamin B12 düzeyleri PD grubunda HD grubuna oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

	HD (ortalama±SD)	PD (ortalama±SD)	p
Yaş (yıl)	44.2±15	44.0±14.2	>0.05
Cinsiyet (K/E)	12/26	19/21	>0.05
Diyaliz Süresi (ay)	18.3±11	37±29,5	<0.001
Sigara, n (%)	5 (13%)	5 (13%)	>0.05
Kan Basıncı, sistolik	130±21.5	126±20.9	>0.05
Kan Basıncı, diyastolik	77.2±11.1	81.5±13.5	>0.05

Tablo II. Gruplarda elde edilen analitik parametreler

	HD (ortalama±SD)	PD (ortalama±SD)	p
Kolesterol, total (mg/dL)	182±55.7	192±44.8	>0.05
Trigliserit (mg/dL)	168±85.0	189±118	>0.05
HDL (mg/dL)	45.2±18.1	42.3±8.4	>0.05
LDL (mg/dL)	102±38.4	117±41.1	>0.05
Kolesterol/HDL	4.32±1.45	4.65±1.12	>0.05
Albümin (g/dL)	3.89±0.45	3.63±0.50	0.016
Hemoglobin (g/dL)	11.9±1.88	12.3±1.50	>0.05
WBC (x10 ³ /mm ³)	7.27±2.38	7.47±3.13	>0.05
Vitamin B12 (pg/mL)	316±229	468±256	0.007
Folat (ng/mL)	6.18±5.07	6.64±4.54	>0.05
CRP (mg/L)	10.1±15.5	22.9±35.6	>0.05
Hcy (µmol/L)	31.3±16.7	32.6±29.2	>0.05

Tartışma

Homosistein, metiyoninin bir metabolitidir ve son yıllarda aterogenez ve KVH için potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (6-8). Aterogenezdeki etki mekanizması olarak vasküler endotel hücrelere direkt toksik etki göstermesi ve protein C aktivasyonunu inhibe etmesi gösterilebilir (10). Son dönem böbrek yetmezliği bulunan hastaların hemen hepsinde homosistein yüksekliği oluşmaktadır (11). KBY hastalarındaki en önemli ölüm nedeninin KVH olduğu düşünülünce, bu bulgunun önemi ortaya çıkmaktadır. KBY hastaları, KVH açısından normal popülasyondan 30 kat fazla riske sahiptir (12). Renal yetmezlikteki homosistein yüksekliğinin nedeni hâlâ tam olarak belirlenmiş değildir. Yapılan çalışmalarda, defektif renal klirens ve intrarenal metabolizma ya da metabolik enzimlerin üremik toksinlerce inhibisyonu gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür (13-15). KBY hastalarındaki homosistein yüksekliği ile KVH arasında ilişki saptanan çalışmaların (16-18) yanı sıra, KVH ve homosistein arasında korelasyon bulunmadığını bildirenler çalışmalar da mevcuttur (19-21). Çalışmamızda, homosistein düzeyleri ortalaması açısından HD ve PD hastaları arasında fark yoktu. PD grubundaki hastaların 17 µmol/L'nin üzerinde homosistein düzeyine sahip olma oranı %67.5 iken, bu oran HD grubunda %78.9 olarak bulundu.

CRP, inflamasyonla artan pozitif akut faz reaktandır. İnflamatuar uyarı; IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin sentezini artırmakta ve CRP düzeyi artmaktadır (22). CRP düzeyi, proinflamatuar sitokin üretimini gösteren objektif bir indekstir ve KVH için

bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, diyaliz hastaları için KVH ve prognoz için güçlü bir belirteçdir (5). Son yıllarda, düşük düzeydeki inflamasyonun saptanması amacıyla yüksek sensitiviteye sahip CRP ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. CRP düzeylerinin kolesterol seviyesi, Framingham koroner risk skoru, metabolik sendrom varlığı, kan basıncından bağımsız olarak kardiyovasküler risk açısından ek prognostik bilgi sağladığı, <1.0, 1.0-3.0, ve >3.0 mg/L düzeylerinde sırasıyla düşük, orta ve yüksek kardiyovasküler risk görüldüğü bildirilmektedir (23). Çalışmamızda, gruplar CRP düzeyleri açısından değerlendirildiğinde PD grubundaki hastaların %80'i yüksek, %17.5'i orta, %2.5'i ise düşük riske sahip olarak bulundu. HD grubunda ise bu oranlar, sırasıyla %74, %8 ve %18'di.

Kardiyovasküler riskin belirlenmesi ve kontrolünde lipid profilinin önemi üzerine yapılan bazı çalışmalarda (24-26), kolesterol/HDL oranının tek başına LDL-kolesterol ya da total kolesterol düzeyinden daha fazla prognostik önemi olduğu vurgulanmaktadır (23). Çalışmamızda kolesterol/HDL oranı, total kolesterol, HDL ve LDL-kolesterol düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Total kolesterol düzeyi 200 mg/dL, LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dL'yi geçen hasta yüzdesi HD grubunda, sırasıyla %34 ve %26 iken, PD grubunda %38 ve %35 olarak bulunmuştur.

Çalışmanın Kısıtlamaları

Çalışmada sağlıklı kontrol grubunun olmaması, normal insanlardaki değerler ile karşılaştırma olana-

ğini kısıtlamaktadır. Grupların diyaliz sürelerinin birbirinden anlamlı şekilde farklı olması, çalışma sonuçlarını etkileyen bir faktör olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile tedavi edilmekte olan kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda homosistein ve CRP düzeyleri benzer düzeylerde yüksek bulunmuştur. Tedavi modalitesinin homosistein ve CRP düzeylerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının yaş ve diyaliz sürelerinin eşleştirildiği, klinik ve ambulator kan basıncı ölçümlerinin yanı sıra ekokardiyografik parametrelerin de eklendiği, geniş ölçekli ve daha uzun izlem süreli çalışmalar yapılarak bu konuda bir genellemeye varılabilir.

Kaynaklar

1. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992;19:505-13.
2. Cases A, Vera M, Lopez GJM. Cardiovascular risk in patients with chronic renal failure. *Nefrologia* 2002;22:68-74.
3. Bayes B, Pastor C, Bonal J, Junca J, Hernandez JM, Riutort N, Foraster A, Romero R. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:106-12.
4. Okhuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohashi H. C-reactive protein, Lipoprotein (a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:355-61.
5. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001;59:407-14.
6. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001;81:645-72.
7. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA, Jacques PF, Wilson PWF. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-80.
8. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
10. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: Prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20.
11. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:891-900.
12. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:112-119.
13. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2181-89.
14. Van Guldener C, Stam F, Stehower CD. Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int* 2001;78:234-7.
15. Bostom AG, Lathraup L. Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationships to atherosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20.
16. Fella H, Feki M, Hsairi M, Sanhaji H, Kaabachi N, Abdallah TB, et al. Hyperhomocysteinemia and end-stage renal disease: determinants and association with cardiovascular disease in Tunisian patients. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:675-80.
17. Robinson K, Gupta A, Dennis V, Arheart K, Chaudhary D, Green R, et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996;94:2743-8.
18. Eikelboom JW, Hankey GJ. Associations of homocysteine, C-reactive protein and cardiovascular disease in patients with renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;15:81-91.
19. Klusmann A, Ivens K, Schadevaldt P, Grabensee B, Heering P. Is homocysteine a risk factor for coronary heart disease in patients with terminal renal failure? *Med Klin* 2000; 95:189-94.
20. Suliman ME., Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Andersson B, Lindholm B. Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation, and diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003;41:89-95.
21. Yılmaz FM, Yılmaz G, Duranay M, Parpucu H, Şeneş M, Tekeli N, Yücel D. Cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65(8):739-45.
22. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:469-76.
23. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 2004;29:439-93.
24. Nam BH, Kannel WB, D'Agostino RB. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 2006;97(3):372-5.
25. Natarajan S, Glick H, Criqui M, Horowitz D, Lipsitz SR, Kinoshian B. Cholesterol measures to identify and treat individuals at risk for coronary heart disease. *Am J Prev Med.* 2003;25(1):50-7.
26. Kinoshian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med.* 1994;121(9):641-7.