

Böbrek Nakli Hastalarında Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler

Factor Affecting Arterial Stiffness on Renal Transplant Patients

ÖZ

Böbrek nakli sonrası dönemde kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm nedenidir. Arter sertliği ölçümü kardiyovasküler hastalıkların önemli bir belirleyicisidir. Böbrek nakli sonrası dönemde arter sertliği; alıcı yaşı, kan basıncı, diyabet, hiperlipidemi, obezite, böbrek işlevleri, immünsupresif ilaçlar, donör yaşı ve soğuk iskemi süresi gibi faktörlerden etkilenir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek nakli, Kardiyovasküler risk belirleyicisi, Arter sertliği

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the major causes of death in renal transplant patients. Arterial stiffness measurement is a risk marker for cardiovascular events. The recipient's age, blood pressure, diabetes, hyperlipidemia, obesity, graft function, immunosuppressive drugs, donor's age and cold ischemia time have been reported as predictors of arterial stiffness after renal transplantation.

KEY WORDS: Renal transplantation, Cardiovascular risk marker, Arterial stiffness

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler (KV) hastalıklardır. Başarılı bir böbrek naklinden sonra KV olayların azaldığı bilinmektedir. Ancak uzun dönemde KV olaylar yine de böbrek nakli hastalarındaki en önemli ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Arteriyel sertlik, aterosklerozun ve kardiyovasküler olayların önemli bir göstergesidir. Artan arteriyel sertlik, sistolik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonda bozulmaya yol açarak kardiyovasküler riskte artışa neden olmaktadır. SDBY hastalarında arteriyel sertliğin normal popülasyona oranla arttığı bilinmektedir (1). Artmış arteriyel sertliğin diyaliz hastalarında artmış kardiyak mortalite ile de ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2,3). SDBY hastalarının daha sert arterlere sahip olmalarının altında; kronik volüm yüklenmesi, arteriyel kalsifikas-

yonlar, mikroiinflamasyon, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu, artmış lipid oksidasyonu ve nitrik oksit sistemindeki bozukluğun yattığı ileri sürülmektedir (4).

Böbrek nakli (BN) sonrası dönemde arteriyel sertliğin azaldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda BN sonrası 3. aydan itibaren arteriyel sertliğin azalmaya başladığı ileri sürülmüştür (5). BN hastalarında da arteriyel sertliğin hasta ve organ sağ kalımını belirleyen önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda yaş, böbrek işlevleri, kan basıncı, lipid düzeyleri gibi faktörlerin artmış arteriyel sertliğe katkıda bulunduğu bilinmektedir. İmmünsupresif ilaçların arteriyel sertliğe etkisi konusunda ise net bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Biz bu derlemede böbrek nakli hastalarında arteriyel sertliğe neden olan faktörleri literatür bilgisi eşliğinde sunmayı amaçladık.

Özkan GÜNGÖR
Hüseyin TÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi : 28.04.2011

Kabul Tarihi : 10.05.2011

Yazışma Adresi:

Özkan GÜNGÖR

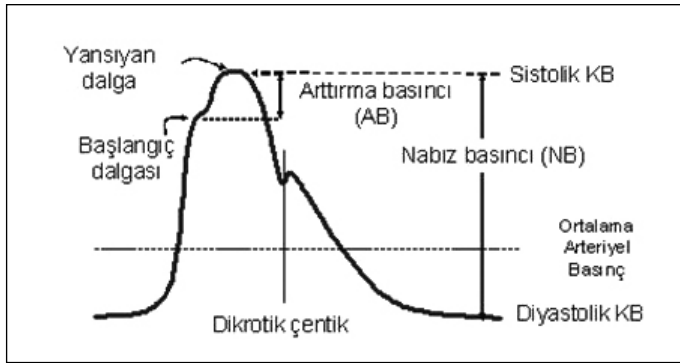
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel : + 90 506 664 80 54

E-posta : ozkangungor@yahoo.com.tr

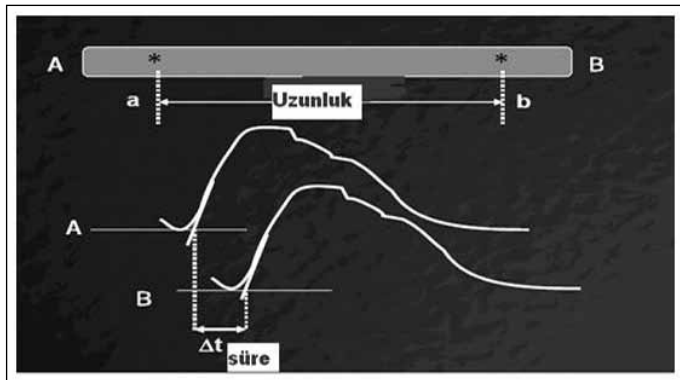
Arteriyel Sertlik Nasıl Ölçülür ve Nasıl Yorumlanır?

Arteriyel sertlik bir aplanasyon tonometresi yardımıyla noninvaziv bir metotla ölçülmektedir. Biz Ege Üniversitesi Hastanesinde Nefroloji kliniğimizde bulunan SyphmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia) isimli cihaz yardımıyla 2005 yılından beri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli hastalarında arteriyel sertliği ölçmekteyiz.

Arteriyel sertlik ölçümü için hastanın en az 10 dakika istirahatte olması ve yatar pozisyonda olması gerekmektedir. Hastanın yaş, cinsiyet, kan basıncı, boy, ağırlık, karotid-radial arter arası mesafe, karotid-femoral arter arası mesafe gibi verileri bilgisayar ortamına girildikten sonra bir transducer aracılığıyla radial veya brakial arter üzerinden arttırma basıncı (augmentation index) (Şekil 1) ve yine karotid-radial veya karotid-femoral arter üzerinden nabız dalga hızı (pulse wave velocity) ölçümleri yapılmaktadır (Şekil 2). Arttırma basıncı için yüzde (%), nabız dalga hızı için ise metre/saniye cinsinden sonuçlar çıkmaktadır. Bu ölçümlerde elde edilen veriler kişiden kişiye hatta aynı kişinin tekrarlayan ölçümleri arasında değişiklikler gösterebilir. Bu nedenle aynı hasta için birden fazla ölçüm yapılması önerilmektedir. Ölçümler için sistem tarafından operator index adı altında bir puan verilmektedir ve % 90'ın üzerindeki puanlar ölçümün güvenilir olduğunu göstermektedir. Biz kliniğimizde bugüne kadar hastalarda yaklaşık 4000 ölçüm



Şekil 1: Arttırma indeksi: Arttırma basıncı/Nabız basıncı



Şekil 2: Nabız dalga hızı (m/sn) = Uzunluk / zaman farkı

yaptık ve genellikle operator index % 100 olana kadar en az 2 ölçüm yapmaktayız.

Arttırma basıncı ve nabız dalga hızındaki yükselme arteriyel sertliğin arttığı anlamına gelmektedir. Arttırma basıncı ve nabız dalga hızı için normal bir eşik değeri şu ana kadar bilinmemektedir. Bu ölçümlerin sonunda elde edilen değerleri ya farklı bir hasta grubu ya da sağlıklı popülasyonla karşılaştırmak ya da aynı hasta için aralıklı zamanlarda yapılan seri ölçümler sonrasında sonuçlardaki değişimleri arttırma ya da azalma şeklinde yorumlamak doğru olacaktır.

Böbrek Nakli Sonrası Arteriyel Sertlik Azalır mı?

Covic ve ark. nın çalışmasında 41 hemodiyaliz (HD) hastasına arteriyel sertlik ölçümü yapılmış, izlemde 20 hastaya böbrek nakli yapılmış ve bu grupta 3.aydan itibaren arteriyel sertliğin azaldığı, diyalize devam eden grupta ise herhangi bir iyileşme olmadığı gözlemlenmiştir (6). Nishioka ve ark. 9 HD hastasına transplant öncesi ve sonrası 1. yılda arteriyel sertlik ölçümü yapmışlar ve 1.yılda anlamlı azalma kaydetmişlerdir (7). Zoungas ve ark. 36 HD hastasında transplant sonrası 1.yılda karotis intima media kalınlığında değişiklik saptamazken arteriyel sertlikte anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (8). Benzer sonuçların görüldüğü başka çalışmalar da bulunmaktadır (9,10). Böbrek nakli sonrasında arteriyel sertlikteki bu azalmanın nedenleri arasında; volüm yükünün, arteriyel kalsifikasyonun, üremik toksinlerin ve oksidan stresin azalmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Arteriyel sertlik böbrek nakli sonrasında azalmakla beraber transplant sonrası dönemde birçok faktörden etkilenebilmektedir. Şimdi bu faktörleri sırasıyla gözden geçirelim:

1) Yaş: Arter duvarları yaşla birlikte sertleşir ve var olan ek kardiyovasküler risk faktörleri vasküler yaşlanmayı hızlandırır. En sık görülen ve iyi tanımlanmış değişiklikler arterioskleroz olarak adlandırılan luminal genişleme, duvar kalınlaşması ve büyük elastik arterler düzeyinde elastik özelliklerde azalmadır. Birçok çalışmada yaşlanmanın arter sertliği üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmaların çoğunda hem nabız dalga hızı hem de arttırma basıncında yaşla birlikte olan doğrusal bir artış gösterilmiştir (11). Arttırma basıncı genç bireylerdeki vasküler yaşlanmanın hassas bir göstergesiye, 50 yaşın üzerinde olanlarda nabız dalga hızı ölçümü daha hassastır.

2) Böbrek işlevleri: Kronik böbrek yetmezliği hastalarında evre arttıkça aterosklerozun belirginleştiği bilinmektedir. Aynı durumun böbrek nakli hastaları için de geçerli olduğu söylenebilir. Kneifel ve ark. nın çalışmasında 48 BN hastası incelenmiş ve böbrek işlevlerindeki kötüleşme ile arteriyel sertlikteki artışın paralel olduğu görülmüştür (12). Böbrek işlevleri kötüleşen hastalarda arteriyel sertlikte artışa neden olabilecek mekanizma medial ve intimal hipertrofi ile üremik hastada gelişmiş olan fibrozis ve arteriyel kalsifikasyonu da içeren arteriyel remodeling'dir. Sonuç olarak böbrek nakli

sonrası arteriyel sertlikteki iyileşme böbrek fonksiyonları ile yakından ilişkilidir.

3) Hipertansiyon: Böbrek nakli hastalarında hipertansiyon sık görülen bir bulgudur ve hastaların büyük çoğunluğu antihipertansif ilaç kullanmaktadır. Hipertansif hastaların sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığı çalışmalarda arteriyel sertliğin anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir (13). Aynı durum böbrek nakli hastaları için de geçerlidir. Yapılan çalışmalarda böbrek nakli hastalarında gerek artırma basıncının gerekse nabız dalga hızının kan basıncıyla pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (14). Kliniğimizde yapılan 81 BN hastasının katıldığı kesitsel bir araştırmada ortalama arter basıncının karotid-femoral nabız dalga hızının önemli bir belirleyicisi olduğu doğrulanmıştır (15). Etkin kan basıncı kontrolünün arteriyel sertlikte azalmaya yol açtığı bilinmektedir (16). Böbrek nakli hastalarında arteriyel sertliği ve kardiyovasküler olayları azaltmanın en önemli yolu belki de etkin basıncı ve volüm kontrolüdür.

4) Diyabetes Mellitus: Diyabetin tek başına çok önemli bir kardiyovasküler olay nedeni olduğu bilinmektedir. Diyabetik hastaların sağlıklı popülasyona oranla arteriyel sertliklerinin artmış olduğu gösterilmiştir (17). Diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin önemli bir nedeni olup böbrek nakli yapılan hastaların çoğunda diyabet olabileceği gibi posttransplant dönemde de diyabet gelişebilir. Transplant hastalarında yapılan çalışmalarda diyabet varlığının arteriyel sertlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Opazo Saes ve ark. nın çalışmasında BN sonrası diyabet gelişen 57 hasta ile diyabeti olmayan 261 BN hastası karşılaştırılmış ve diyabetik grubun artırma basıncı ve nabız dalga hızının anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir (18). Bu hasta grubunda sıkı glisemik kontrolün arteriyel sertlikte iyileşmeye yola açabileceği düşünülmektedir.

5) Hiperlipidemi: Böbrek nakli sonrası dönemde hastaların büyük çoğunluğunda hiperlipidemi görülür, özellikle proliferasyon sinyal inhibitörü alan hastalarda sıklıkla statin tedavisine ihtiyaç duyulur. Böbrek nakli hastalarında hiperlipidemisinin arteriyel sertliği arttırdığı bilinmektedir. Kliniğimizde yapılan çalışmamızda da LDL kolesterol değerinin artmış karotid-femoral nabız dalga hızının belirleyicisi olduğunu göstermiştik (15). Hongo ve ark. 93 hastaya verilen fluvastatin tedavisinin arteriyel sertliği azalttığını göstermişlerdir (19). Rizos ve ark. nın 9 çalışmayı ve 471 hastayı dahil ettikleri meta analizde statin tedavisinin arteriyel sertliği azalttığı sonucuna varılmıştır (20). Böbrek nakli hastalarında literatürde böyle bir veriye rastlanmamıştır ancak aynı iyileşmenin bu hastalarda da görülebileceği beklenen bir bulgudur.

6) Obezite ve genetik faktörler: Santral obezite ve artmış vücut-kitle indeksinin de bozulmuş arteriyel kompliyansla birlikte olduğu gösterilmiştir (21). Dahası birçok çalışmada arteriyel kompliyansda irksal farklılıklar bildirilmiş; asıl olarak periferik arterlerde bulunan bu etnik farklılaşmada siyahlarda ve

Afro-Karayibler toplumlarında daha sert ve basınca daha duyarlı arterlerin olduğu gösterilmiştir.

7) İmmünsupresif İlaçlar: Böbrek nakli sonrasında kalsinörün inhibitörü ya da proliferasyon sinyal inhibitörü bazlı immünsupresif protokoller uygulanmaktadır. Her iki grubun birbirine üstün ve zayıf yönleri bulunmaktadır. Kalsinörün inhibitörlerinin daha fazla diyabet ve hipertansiyon yaptıkları, proliferasyon sinyal inhibitörlerinin ise daha fazla hiperlipidemi ve proteinüriye neden oldukları bilinmektedir. Bu nedenle bu iki grup ilacın arter sertliği üzerine etkileri farklı olabilir. Genel olarak kalsinörün inhibitörlerinin daha fazla vaskülotoksik oldukları savunulmaktadır. Kalsinörün inhibitörleri kendi aralarında dahi farklılık gösterebilir. Strozecki ve ark. Siklosporin'in Takrolimus'a oranla arteriyel sertliği daha fazla arttırdığını söylerken (22), Martinez-Castelao ve ark. ise Siklosporin ve Takrolimus arasında fark bulamamışlardır (23). Seckinger ve ark. kalsinörün inhibitöründen proliferasyon sinyal inhibitörüne dönüşüm yaptıkları 17 hastalık bir grupta arteriyel sertlikte iyileşme olduğunu göstermişlerdir (24). Bizim 81 hastalık kesitsel çalışmamızda benzer özellikleri olan 34 proliferasyon sinyal inhibitörü alan hasta 47 kalsinörün inhibitör alan hasta grubuyla karşılaştırıldı ve aralarında arter sertliği açısından farklılık görülmedi (15). Biz bu konuda randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

8) Diğer faktörler: Donör yaşı; Delahousse ve ark. çalışmasında 74 kadaverik böbrek nakli hastasında transplant sonrası 3. ve 12.ayda arter sertliği ölçümü yapılmış ve arter sertliğindeki iyileşmenin donör yaşıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır (25). **Soğuk iskemik süresi:** Strozecki ve ark. 103 kadaverik böbrek nakli hastasında uzamış soğuk iskemik süresinin artmış arter sertliği ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (26). **Vasküler kalsifikasyon inhibitörleri:** Böbrek nakli hastalarında azalmış serum feutin A ve osteoprotegerin düzeylerinin artmış arteriyel sertlikle ilişkili oldukları gözlenmişken (27), matrix glikoprotein A konusunda görüş birliği yoktur (28,29). Biz de çalışmamızda matrix glikoprotein-A ile arter sertliği arasında ilişki bulamadık (15).

Sonuç olarak; böbrek nakli sonrası dönemde arter sertliği birçok faktörden etkilenmektedir. Biz kendi yaptığımız çalışma sonrasında bu durumu etkileyen en önemli faktörlerin yaş, böbrek işlevi, kan basıncı ve hiperlipidemi olduğu görüşündeyiz. Ve kan basıncının etkin kontrolünün arter sertliğinde iyileşmeye ve kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ: Arterial stiffness in renal patients: An update. Am J Kidney Dis 2005; 45: 965-977
2. Demirci MS, Asci G, Kayikcioglu M, Ozkahya M, Ertlav M, Tanrisev M, Erten S, Ok E: Comparison of different arterial stiffness parameters on prediction of mortality in hemodialysis patients. American Society of Nephrology Renal Week 2009; 177 (Abstract)

3. Demirci MS, Celik G, Ozkahya M, Kayikcioglu M, Demirci C, Duman S, Toz H, Ok E, Asci G: The impact of augmentation index on survival in hemodialysis patients. *American Society of Nephrology Renal Week 2008*; 282-283 (Abstract)
4. Gusbeth-Tatomir P, Covic A: Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res 2007*; 30: 97-107
5. Stompor T, Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K, Dembińska-Kiec A, Janda K, Wojcik K, Tabor B, Zdzienicka A, Grzybowska EJ, Sulowicz W: Renal transplantation ameliorates the progression in patients treated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int 2005*; 25: 492-496
6. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M: Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation 2003*; 76: 1573-1577
7. Nishioka T, Akiyama T, Nose K, Koike H: Arterial stiffness after successful renal transplantation. *Transplant Proc 2008*; 40: 2405-2408
8. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC, McNeil JJ, McGrath BP: Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int 2004*; 65: 1882-1889
9. Bahous SA, Blacher J, Safar ME: Aortic stiffness, kidney disease and renal transplantation. *Curr Hypertens Rep 2009*; 11: 98-103
10. Khosdel AR, Carney SL: Arterial stiffness in kidney transplant recipients: An overview of methodology and applications. *Urol J 2008*; 5 (1): 3-14
11. Lee HY, Oh BH: Aging and arterial stiffness. *Circ J 2010*; 74: 2257-2262
12. Kneifel M, Scholze A, Burkert A, Offerman G, Rothermund L, Zidek W, Tepel M: Impaired renal allograft function is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Am J Transplant 2006*; 6: 1624-1630
13. Kamran H, Saliccioli L, Kumar P, Pushilin S, Namana V, Trotman S, Lazar J: The relation between blood pressure changes induced by passive leg raising and arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens 2010*; 4: 284-289
14. Stróżecki P, Adamowicz A, Włodarczyk Z, Manitius J: Factors associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Med Sci Monit 2010*; 16: 301-306
15. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Hur E, Demirci MS, Asci G, Toz H: The effect of immunosuppressive treatment on arterial stiffness and matrix gla protein levels in renal transplant recipients. *Clin Nephrol 2011*; 75 (6): 491-496
16. Nichols WW: Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens 2005*; 18: 3-10
17. Philips JC, Marchand M, Scheen AJ: Pulsatile stress in middle-aged patients with type 1 or type 2 diabetes compared with nondiabetic control subjects. *Diabetes Care 2010*; 33: 2424-2429
18. Opazo Saez A, Kos M, Witzke O, Kribben A, Nürnberger J: Effect of new-onset diabetes mellitus on arterial stiffness in renal transplantation. *Transpl Int 2008*; 21: 930-935
19. Hongo M, Tsutsui H, Mawatari E, Hidaka H, Kumazaki S, Yazaki Y, Takahashi M, Kinoshita O, Ikeda U: Fluvastatin improves arterial stiffness in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia: A 5-year follow-up study. *Circ J 2008*; 72: 722-728
20. Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS: The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: A systematic review. *Curr Vasc Pharmacol 2010*; 8: 638-644
21. Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, Hofsø D, Røislien J, Saltvedt E, Os I, Hjelmæsæth J: The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord 2011*; 11: 7
22. Stróżecki P, Adamowicz A, Włodarczyk Z, Manitius J: The influence of calcineurin inhibitors on pulse wave velocity in renal transplant recipients. *Ren Fail 2007*; 29: 679-684
23. Martínez-Castelao A, Sarrias X, Bestard O, Gil-Vernet S, Serón D, Cruzado JM, Moreso F, Díez-Noguera A, Grinyó JM: Arterial elasticity measurement in renal transplant patients under anticalcineurin immunosuppression. *Transplant Proc 2005*; 37: 3788-3790
24. Seckinger J, Sommerer C, Hinkel UP, Hoffmann O, Zeier M, Schwenger V: Switch of immunosuppression from cyclosporine A to everolimus: Impact on pulse wave velocity in stable de-novo renal allograft recipients. *J Hypertens 2008*; 26: 2213-2219
25. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Le Bret T, Pastural-Thaunat M, Tricot L, Kolko-Labadens A, Karras A, Haymann JP: Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol 2008*; 19: 798-805
26. Stróżecki P, Adamowicz A, Kozłowski M, Włodarczyk Z, Manitius J: Long graft cold ischemia time is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Transplant Proc 2009*; 41: 3580-3584
27. Roos M, Richart T, Kouznetsova T, von Eynatten M, Lutz J, Heemann U, Baumann M, Staessen JA: Fetuin-A and arterial stiffness in patients with normal kidney function. *Regul Pept 2009*; 154: 39-43
28. Hermans MM, Vermeer C, Kooman JP, Brandenburg V, Ketteler M, Gladziwa U, Rensma PL, Leunissen KM, Schurgers LJ: Undercarboxylated matrix GLA protein levels are decreased in dialysis patients and related to parameters of calcium-phosphate metabolism and aortic augmentation index. *Blood Purif 2007*; 25: 395-401
29. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, Schurgers LJ, Singhal A, Merryweather I, Brogan P, Shanahan C, Deanfield J, Rees L: The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteopontin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant 2008*; 23: 3263-3271