

# KBY'li Hastalarda, Farklı Hipertansif Tedavi Yöntemlerinin Endotelial Fonksiyonlara Olan Etkisinin Biyokimyasal Parametrelerle İncelenmesi

## *The Effect of Different Antihypertensive Treatment Methods on Endothelial Functions in Patients With Chronic Renal Failure on Hemodialysis*

### ÖZ

Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyon, hipervolemi ve üremik toksinler endotel disfonksiyonuna neden olarak hızlanmış ateroskleroza yol açmaktadır. Renal replasman tedavisi almakta olan kronik böbrek yetmezlikli hastaların büyük çoğunluğu hipertansif ve hipervolemiktir. Bu iki risk faktörü en önemli mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir. Antihipertansif ilaç alarak normotansif hale gelen hastalarda beş yıllık yaşam beklentisi %40-50'lerde iken, sıkı volüm kontrolüyle normotansiyon sağlananlarda ise on yıllık yaşam beklentisi %70'lere çıkmaktadır.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Çalışma grupları, kontrol grubu (n=30), hemodiyalize giren ve sıkı volüm kontrolü uygulanarak normotansif olan hasta grubu (HD<sub>vk</sub>) (n=30) ve hemodiyalize giren ve antihipertansif ilaç kullanarak normotansif olan hasta grubu (HD<sub>ilaç</sub>) (n=30) şeklinde oluşturuldu. Tüm gruplarda, von Willebrand factor (VWF), D-Dimer, nitrik oksit (NO), homosistein ve rutin biyokimya parametrelerine bakıldı.

**BULGULAR:** HD<sub>ilaç</sub> grubunun iki diyaliz arası kilo alımı, HD<sub>vk</sub> uygulanan gruba göre anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen (p<0,001), HD<sub>ilaç</sub>'ın tansiyonu kabul edilebilir değerler içindeydi. Ancak, vWf düzeyi ve D-dimer düzeyleri HD<sub>vk</sub> uygulanan hemodiyaliz hastalarında, HD<sub>ilaç</sub> uygulanan hastalara göre düşük düzeydeydi.

**SONUÇ:** Sonuç olarak, diyaliz hastalarında yüksek kan basıncını antihipertansif ilaçlarla tedavi etmeye çalışmak, bozuk olan endotel fonksiyonlarını düzeltmemektedir. Sıkı volüm kontrolüyle, hastaların hipertansiyonları daha iyi kontrol altına alınabilirken, endotel fonksiyonları da oldukça iyi korunabilmektedir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kronik böbrek yetmezliği, Endotel, Volüm kontrolü, Antihipertansifler

### ABSTRACT

Hypervolemia and uremic toxins result in accelerated atherosclerosis in chronic renal failure by causing endothelial dysfunction hypertension. The vast majority of patients undergoing renal replacement therapy are hypertensive and hypervolemic. It is accepted that these two risk factors are the most important causes of mortality. While five-year survival in hemodialysis patients using antihypertensive drugs is 40-50%, ten-year survival in hemodialysis patients applied strict volume control is 70%.

**MATERIAL and METHOD:** The study was composed of three groups as follows: control group (n=30), hemodialysis patients (normotensive with hypotensive drugs HD<sub>drug</sub>, n=30), hemodialysis patients (normotensive with strict volume control HD<sub>vc</sub>, n=30). von Willebrand factor (vWF), D-dimer, nitric oxide (NO), homocysteine and routine biochemical parameters were studied in all groups.

**RESULTS:** Although the interdialytic weight gain of the hemodialysis patients using antihypertensive drugs was higher than hemodialysis patients applied strict volume control (p<0.001), the blood pressure of the drug users was within the acceptable levels. However, the levels of vWF, and, D-dimer in patients applied volume control were lower than that of HD<sub>drug</sub>.

**CONCLUSION:** In conclusion, although antihypertensive drugs can decrease elevated blood pressure to a limited extent in dialysis patients, they cannot improve the endothelial dysfunction. Elevated blood pressure and endothelial dysfunction are controlled effectively with volume control.

**KEY WORDS:** Chronic renal failure, Endothelium, Volume control, Antihypertensives

Servin YEŞİL GÜNAL<sup>1</sup>

Bilal ÜSTÜNDAĞ<sup>2</sup>

Ali İhsan GÜNAL<sup>3</sup>

- 1 Erciyes Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri, Meslek Yüksekokulu, Kayseri, Türkiye
- 2 Fırat Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
- 3 Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Geliş Tarihi : 29.07.2009

Kabul Tarihi : 18.12.2009

Yazışma Adresi:

Servin YEŞİL GÜNAL

Erciyes Üniversitesi Halil Bayraktar SHMYO Kayseri, Türkiye

Tel : 0352 437 52 79

GSM : 0533 420 92 00

E.posta : servinege@yahoo.com

## GİRİŞ

Son dönem böbrek hastalığına ilerleyen hastaların yaklaşık % 80-90'ının kan basıncı yüksek bulunmuştur (1-6). Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) hipertansiyonun iki önemli patomekanizması vardır. Bunlar hipervolemi ve vazokonstriksiyondur. Sodyum atılım kapasitesine bağlı azalma-tuz ve su tutulumunun artması-hacim yüklenmesine, bu da hipertansiyona yol açar. Yine renin anjiyotensin sisteminin, sempatik sistemin ve endotelden salınan vazokonstriktör maddeler sonucu gelişen vazokonstriksiyon da sistemik vasküler dirençte artışa neden olur (6-8).

Yüksek kan basıncı, endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Endotelial disfonksiyon, kalp-damar hastalıkları için hassas bir bulgudur ve aterogenezisin en erken bulgulardan birisidir (9-12). Hemodiyaliz hastalarında, nitrik oksit (NO) düzeylerindeki düşüklük, yüksek kan basıncı, kardiyak hipertrofi ve böbrek hastalıklarının ilerlemesine neden olabilmektedir (13-15).

KBY'li hastalarda plazma düzeyleri yüksek bulunan birkaç hemostatik proteinin aynı zamanda endotelial hücre belirleyicisi olduğu düşünülmektedir. Bunlardan biri olan vWF düzeyleri hemodiyaliz hastalarında sürekli yüksek bulunmuştur. Bu maddenin plazma konsantrasyonundaki artış endotelial hasarla ilgili olup, kalp-damar hastalıklarının ilerlemesi ve gelişmesinin habercisi olduğu düşünülmektedir (16,17).

Homosistein, endotel hücresinde hasar oluşturur, plateletlerin agregasyonunu artırır. KBY'si olan hastalarda homosistein düzeylerinin yüksekliğinin olası nedenleri arasında renal ekskresyon bozukluğu, azalmış renal metabolizma ve üremik toksinlerin birikmesi sonucu homosistein metabolizması ile ilgili enzimlerin inhibisyonu ve folik asit, B<sub>6</sub> ile B<sub>12</sub> vitamin düzeylerinin düşük olması yer almaktadır. Bu nedenle üremik hastalarda homosistein sürekli olarak yüksektir (sıklığı % 80-95) (18-20).

Diyaliz hastalarındaki hipertansiyonun tedavisinde iki seçenek kullanılmaktadır. Bunlar; daha yaygın olarak kullanılan antihipertansif ilaçlar ve daha az sıklıkta kullanılan sıkı volüm kontrolüdür (8,21). Her iki yöntemin uzun dönemde hasta sağ kalım oranları üzerine etkilerine bakıldığında, antihipertansif ilaç alan hastaların beş yıllık sağ kalım oranı % 45-50'lerde iken, sıkı volüm kontrolü uygulanan hastalarda ise on yıllık sağ kalım oranının %70'lerde olduğu gösterilmiştir (22).

Amacımız, hipertansif kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, farklı tedavi yöntemlerinin endotelial fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin biyokimyasal parametrelerle karşılaştırılarak incelenmesidir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Fırat Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi (FÜAH) Hemodiyaliz Ünitesi ile Elazığ SSK Hastanesi Diyaliz

Merkezinde takip edilen, kronik böbrek yetmezliği tanısı almış ve rutin hemodiyalize giren hastalar üzerinde yapıldı.

I-Kontrol grubu: Bu grup 30 kişilik sağlıklı ve gönüllü bireylerden oluşturuldu.

II-Hasta grubu: Çalışma grubumuz, 6 aydan uzun süredir haftada 3 kez 4-5 saat/ seans süre ile hemodiyalize giren kişilerden seçildi. Bu hastalar normotansiyon yapılmış özellikleri ile ikiye ayrıldı.

II<sub>a</sub>-İlaçla en az 6 ay süre ile normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları: (n= 30 )

II<sub>b</sub>-Volüm kontrolü ile en az 6 ay normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları:(n= 30 )

**Örneklerin alınması ve hazırlanması:** Çalışmaya başlamadan önce Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinin onayı alındı. Çalışma kapsamına alınan tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı izinleri alındı. Çalışma kapsamına alınan tüm hastalara yaş, cinsiyet, sigara içimi, kullandığı ilaçlar, ek hastalığının olup olmadığı ve diyaliz sürelerini içeren sorularında bulunduğu bir anket formu uygulandı. Uygun olan ve onayları alınan hasta ve kontrol gruplarında yaklaşık 12 saatlik açlığı takiben, ertesi gün sabah 5 dakikalık dinlenmenin ardından kan basınçları kaydedildikten sonra hemodiyaliz hastalarının hemodiyaliz işlemi öncesinde, grupların venöz kan örnekleri alındı.

Düz biyokimya tüplerine alınan venöz kan 20 dakika bekletildikten sonra 1500xg'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar iki kısma ayrıldı. Birinci kısım serumlardan bekletilmeden biyokimyasal parametre ölçümleri yapıldı. İkinci kısım serumlarda ise nitrit ve nitrat konsantrasyonlarını ölçmek üzere -20 °C'de saklandı. K<sub>3</sub>-EDTA içeren tüplere alınan venöz kandan ise 1500xg'de santrifüj edilerek plazmaları elde edildi ve bu plazma örnekleri D-Dimer vWF ve homosistein ölçümlerinde kullanıldı.

Rutin biyokimyasal parametrelerin ölçümleri, Olympus marka kitler kullanılarak, Olympus AU 600 (Olympus Optical Co Ltd, Japan) otoanalizörü kullanılarak yapıldı. Plazma vWF ve D-Dimer, Dade Behring BCS (USA) cihazı ile Dade Behring kitleri (Marburg, Germany) kullanılarak ölçüldü. Plazma homosistein düzeyleri, Elisa yöntemi ile Axis marka homosistein kiti (Axis, Dundee, İngiltere) kullanılarak ölçüldü.

Serum total nitrik oksit düzeyleri Cortas metodundan modifiye edilen bir yöntemle spektrofotometrik olarak ölçüldü. Örnekler çalışılmadan önce deproteinize edildi. Çalışmada serumları deproteinize ettikten sonra nitrit ve nitrat miktarları belirlendi. Total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu modifiye kadmiyum reduksiyon metodu ile tayin edildi (23). Bu metodun temeli, bakır kaplı kadmiyum granülleri, pH 9.7 glisin tamponu ve deproteinize edilmiş serum süpernatantları ile 90 dakikalık inkübasyona bırakılarak, nitratın reduksiyonunun sağlanmasına

dayanmaktadır. Redüksiyon ile oluşan nitrit, sülfanilamid ve buna bağlı N-naftietilendaimin ile diazotizasyonu reaksiyonu sonucu oluşan pembe rengin 545 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunması ile belirlendi.

### İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Levene testi ile gruplar arasında hemojenite olup olmadığına bakıldı. Gruplarda demografik özellikleri değerlendirirken Ki-kare testi uygulandı. Gruplarda elde edilen biyokimyasal parametrelerin gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analiz (ANOVA) testi ve Tukey B ve Scheffe testleri kullanıldı. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo I'de sunulmuştur. Cinsiyet, sigara içme durumları, yaş, ek hastalığın varlığı ve diyaliz süreleri ile gruplar arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır (Ek hastalık ve diyaliz süresi sadece hasta grupları arasında karşılaştırıldı).

**Tablo I:** Çalışma gruplarının demografik özellikleri.

	Kontrol (n=30)	Hemodiyaliz ilaç (n=30)	Hemodializ <sub>vk</sub> (n=30)
Yaş (yıl)	46±8	50.7±10.3	52.2±17.3
Cinsiyet (K/E)*	15/15	9/21	9/21
Sigara* içen/içmeyen	10/20	13/17	9/21
Ek hastalık* Var/Yok	--	9/21	8/22
Diyaliz süre (ay)	--	62.7±40.5	50.4±44.2

\*X<sup>2</sup> uygulanmıştır.

HD<sub>ilaç</sub> hastalarının %42.1'i antihipertansif ilaç olarak angiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerini %26.3'ü ACE inhibitörü + diüretik, % 10.5'i Kalsiyum antagonistlerini kullanırken, %21'i kullandığı ilacın adını bilmediğini bildirdi.

HD<sub>ilaç</sub> hastalarının interdiyalitik kilo alımı, HD<sub>vk</sub> hastalarına göre daha fazla olduğu görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüm sonuçlarına bakıldığında, HD<sub>vk</sub> hastalarının kontrol grubuna yakın değerlere sahip olduğu görülmektedir. HD<sub>ilaç</sub> hastalarının sistolik kan basıncı değerleri, diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur (kontrol p=0.013, HD<sub>vk</sub> p=0.001) (Tablo II).

Tablo III'de çalışma gruplarının rutin biyokimyasal parametre sonuçları görülmektedir. Üre ve kreatinin değerleri açısından,

**Tablo II:** Çalışma gruplarının İDKA ve kan basıncı değerleri.

	Kontrol (n=30)	Hemodiyaliz ilaç (n=30)	Hemodializ <sub>vk</sub> (n=30)
İDKA (kg)	-	3.2±0.8*	1.9±0.6
SKB (mmHg)	116±14	140.8±27.1**	112±12.2
DKB (mmHg)	78±10	78.8±13	68±10

\* p<0.001 HD<sub>ilaç</sub> ile HD<sub>vk</sub>

\*\* p<0.05 HD<sub>ilaç</sub> ile kontrol, p<0.001 HD<sub>ilaç</sub> ile HD<sub>vk</sub>

**Tablo III:** Çalışma gruplarında elde edilen biyokimyasal parametreler.

	Kontrol (n=30)	Hemodiyaliz ilaç (n=30)	Hemodializ <sub>vk</sub> (n=30)
Üre (mg/dL)	26±8*	126.8±26.4	125.8±25.2
Kreatinin (mg/dL)	0.8±0.2 <sup>#</sup>	7.3±2.1	7.6±2
Sodyum (mEq/L)	140±0.7	139.8±3.6	137.9±2.8
Potasyum(mEq/L)	4.4±0.3	5.1±1.0**	4.9±0.9
Kalsiyum (mg/dL)	9.5±0.4	9.4±0.9	8.7±0.7 <sup>+</sup>
Fosfor (mg/dL)	3,5±0.4 <sup>b</sup>	5.6±1.4	4.4±1.2
Albümin (g/dL)	4.3±0.5	4.0±0.3	4.2±0.3
Hematokrit (%)	41±3 <sup>Ω</sup>	29.3±4	29.8±2.7
Glukoz (mg/dL)	104±13	106.3±22.9	116±63.7
Kolesterol(mg/dL)	201±26	185.1±27	240.1±34
Trigliserid(mg/dL)	146±56	160.4±50.9	219.1±135

\*p<0.001 kontrol ile hasta grupları

<sup>#</sup>p<0.001 kontrol ile hasta grupları

\*\*p<0.05 kontrol ile HD<sub>ilaç</sub> arasında

+p<0.05 kontrol ile HD<sub>vk</sub> arasında

<0.05 HD<sub>ilaç</sub> ile HD<sub>vk</sub> arasında

<sup>b</sup> p<0.001 kontrol ile HD<sub>ilaç</sub> arasında

<sup>Ω</sup> p<0.001 kontrol ile hasta grupları

kontrol grubu ile hasta grupları arasında (p<0.001), potasyumda ise, kontrol grubu ile HD<sub>ilaç</sub> grubu arasında fark bulunmuştur (p=0.044). Kalsiyumda, kontrol grubu ile HD<sub>vk</sub> grubu arasında (p=0.021) ve hasta gruplarında HD<sub>ilaç</sub> ve HD<sub>vk</sub> arasında (p=0.034) farklılık vardır. Fosforda ise kontrol grubu ile HD<sub>ilaç</sub> grupları arasında (p=0.000) farklılık vardır. Htc düzeylerinde, kontrol grubu ile hasta grupları arasında farklılık bulunmamaktadır. Gruplar arasında glukoz, trigliserid ve kolesterol arasında bir anlamlılık olmadığı görülmektedir (p> 0.05).

Çalışma gruplarının plazma vWF sonuçlarına bakıldığında, gruplar arasında sayısal farklılıklar bulunmasına rağmen, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.240).

D-dimer sonuçlarına göre, kontrol grubu ile HD<sub>ilaç</sub> grupları arasında istatistiksel farklılık anlamlı bulunmuştur (p=0.002) (Tablo IV).

NO düzeyleri açısından, kontrol grubu ile hasta grupları arasında belirgin farklılığın bulunduğu görülmektedir (kontrol grubu ile HD<sub>ilaç</sub> grup (p=0.015) ve HD<sub>vk</sub> grup (p=0.000)). Hasta grupları kendi arasında kıyaslandığında, belirgin sayısal bir fark olmasına rağmen, istatistiksel bir farklılığın bulunmadığı görülmüştür.

Homosistein sonuçları karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile HD<sub>vk</sub> hastalar arasında farkın olduğu görülmektedir (p=0.005) (Tablo IV).

**Tablo IV:** Çalışma gruplarının endotel fonksiyon parametrelerine ait değerler.

	Kontrol (n=30)	Hemodiyaliz ilaç (n=30)	Hemodializ vk (n=30)
vWF (%)	97±18	123±40	99±47
D-dimer (mg/L)	153±59	277±81*	226±84
Homosistein (µmol/L.)	10.8±2.5	13.8±4.1	14.8±3.98 <sup>z</sup>
NO (µmol/L)	187.4±46.6	141.2±38.4 <sup>#</sup>	125±44.3 <sup>+</sup>

\*p<0.05 kontrol ile HD<sub>ilaç</sub> arasında

# p<0.05 kontrol ile HD<sub>ilaç</sub> arasında

+ p<0.001 kontrol ile HD<sub>vk</sub> arasında

z p<0.05 kontrol ile HD<sub>vk</sub> arasında

## TARTIŞMA

Çalışma sonuçlarımıza göre, HD<sub>vk</sub> grubunda endotelial fonksiyonların daha iyi olduğunu gözlemledik.

Hemodiyaliz hastalarında NO düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (14). Bazı çalışmalarda, hemodiyaliz ya da hipervolemiye bağlı gelişen inflamasyonun, bazı sitokinlerin üretimini artırarak NO düzeylerini yükselttiği ileri sürülmektedir (14,24). Çalışmamızda, diyaliz hastalarında NO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. NO, HD<sub>ilaç</sub> grubunda, HD<sub>vk</sub> uygulanan hasta grubuna göre daha yüksekti (p<0.001). Barton ve ark., ratların abdominal aortalarını bağlayarak, tıkanıklığın üzerinde hipertansiyon altında normotansiyon oluşturdu. Hipertansiyona maruz kalan torasik aorta, kalp ve beyinde endotel hasarın oluştuğunu, serbest oksijen radikalleri ve NO'nun arttığını gözlemlediler. Diğer taraftan, tıkanıklığın altındaki normotansif bölgelerde endotel fonksiyonunun bozulmadığı, NO ve serbest oksijen radikal üretiminin artmadığı saptanmıştır (25). Bunun nedeni, hipervoleminin oluşturduğu inflamasyona bağlı olabilir.

Thambyrajah ve arkadaşları çalışmalarında, endotelial fonksiyonun belirleyicisi olarak endotele bağımlı vazodilatasyon

ve vWF konsantrasyonunu göstermişlerdir (26). Borawski ve ark.nın çalışmalarında, kalp-damar hastalığı olan HD hastaları, kalp-damar hastalığı olmayan HD hastaları ile karşılaştırıldığında, bu grubun daha yaşlı, daha yüksek vWF: Ag, trombosit sayısı ve trigliserid ve daha düşük albümine sahip olduklarını bulmuşlardır. Bu çalışmada, düşük albümin, artmış vWF'ün güçlü bağımsız bir endotel hasar belirleyicisi olduğu ve yaşla arasında pozitif bir ilişkinin bulunduğu bildirilmektedir (27). Mezzano ve ark.nın yaptığı çalışmada da KBY'si olan hastalarda plazma vWF'ü yüksek bulmuşlardır. Kronik HD, üremik hastalarda, bir anlamda yaşamı uzatmakta, bununla birlikte, damarsal ve trombotik komplikasyonların gelişimi için gerekli zaman sağlanmış olmaktadır (28). Bizim çalışmamızda, vWF düzeyi ile belirlediğimiz endotel fonksiyonu, HD<sub>vk</sub> ve kontrol gruplarında birbirine yakın değerlerde olmasına rağmen HD<sub>ilaç</sub> uygulanan hastalarda oldukça yüksek değerlerde bulunmuştur.

Üremik hastalarda hiperhomosisteinemi prevalansı % 80-95'lere kadar çıkmaktadır. Homosistein, hidrojen peroksit üretimini artırarak pro-oksidan bir durum yaratır ve NO varlığında, hidrojen peroksit NO ile birleşerek daha toksik bir molekül olan peroksinitrite dönüşür. Sonuçta endotel toksisitesi ortaya çıkar ve aterosklerozun öncü lezyonları olan damar düz kas hücre proliferasyonu, trombosit agregasyonu, koagülasyonun uyarılıp fibrinolizisin baskılanması ortaya çıkmaktadır (29,30). Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki homosistein düzeyi birbirine yakın bulunmuştur. Bu da, endotel fonksiyonlarının kontrol grubuyla yakın değerlerde olmasının hipertansiyon ve hipervolemi gibi klasik risk faktörlerinin ateroskleroz gelişiminde daha önemli olduğunu desteklemektedir. Önceki çalışmalarda hiperhomosisteinin, KBY'li hastalarda kalp-damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülürken, daha sonraki verilerde hiperhomosisteininin ateroskleroz gelişiminde diğer klasik risk faktörlerine göre daha az rol oynadığı gösterilmiştir (31-33). Hipertansiyon, hipervolemi, dislipidemi, diyabet varlığı, anemi, sekonder hiperparatiroidizm, sedanter yaşam gibi klasik risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolleri çok daha belirgindir.

KBY'li hastalarda fibrinojen, D-dimer, protrombin fragmant 1 ve 2, düzeylerinde artış ve protein C ve S düzeylerinde azalma ya da fonksiyonlarında bozulma koagülasyona eğilimin artmasını gösteren önemli belirteçlerdir (34). Biz çalışmamızda, hastaların koagülasyon durumunu, plazma D-dimer düzeyini ölçerek inceledik. D-dimer, fibrin-spesifik yıkım ürünü olarak bilinmektedir ve intravasküler trombus oluşumu ve fibrin turnover'ını gösteren önemli bir indeks olarak kabul edilmektedir. Diyaliz hastalarında D-dimer düzeyi yüksek olarak saptanmış olup, bu hastalarda artmış kalp-damar hastalık riski için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca artan D-dimer düzeyleri, endotel tabakasının antikoagülan özelliğini

yitirdiğini gösterdiği için bir endotel aktivite belirteci de olarak kullanılmaktadır (35).

Çalışmamızda D-dimer düzeylerinin, kontrol grubu ile HD hastaları arasında farklı olduğu, HD<sub>vk</sub> hasta grubunun D-dimer düzeyi, HD<sub>ilaç</sub> hasta grubuna göre oldukça düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Sağlam, normal fonksiyonlarını yerine getirebilen bir endotel tabakası, NO, prostasiklin, doku plazminojen aktivatörü, trombomodülün ve heparan sülfat proteoglikan üreterek damar içi pıhtı oluşumunu önleyebilmektedir(35). HD<sub>vk</sub> hasta grubunun D-dimer düzeyinin HD<sub>ilaç</sub> grubuna göre düşük düzeyde olması, dolaylı olarak bu grubun endotel fonksiyonlarının en iyi olduğunu akla getirebilir. HD<sub>ilaç</sub> hasta grubunda, kan basıncı değerleri kabul edilebilir düzeylerde olsa bile, hipervoleminin neden olduğu endotel disfonksiyonu devam ettiğinden, bu grubun D-dimer düzeyi yüksek düzeylerde ve dolayısıyla bu grupta trombus oluşum riski daha fazla olması beklenebilir. HD<sub>ilaç</sub> hasta grubunda hipervolemiyi düşürdüren, kan basıncı değerleri ve iki diyaliz arası kilo alımıdır ve bu grupta bu değerlerin yüksekliği daha belirgindir. HD<sub>ilaç</sub> hasta grubunun D-dimer düzeyleri, HD<sub>vk</sub> hasta grubundan biraz daha yüksekti. Bu da bize endotel tabakasının antikoagülan özelliğini korumada, sıkı volüm kontrolünün, diyaliz modalitesinden daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

Düşük albümin düzeyleri diyaliz hastalarında önemli bir mortalite göstergesidir (36,37). Ayrıca albümin önemli bir doğal antioksidandır. İnflamasyon sırasında açığa çıkan sitokinler, özellikle interlökin-6, karaciğerde doğrudan albümin sentezini engellemektedir (31). Volüm fazlalığı, C-reaktif protein ve interlökin-6 artışıyla vücutta mikro-inflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyon sonucu açığa çıkan sitokinler, hastalarda malnütrisyona, endotel hasarına bağlı hızlanmış ateroskleroza, böbrek fonksiyonlarının hızla kaybına neden olmaktadır. Ayrıca, ortaya çıkan bu inflamasyon hastalardaki artmış oksidatif strese de neden olabilir. Sonuçta hastalarda kaslarda erime, albümin sentezinde azalma ve aterosklerotik olaylarda artma görülmektedir. Serum albümin düzeyi, bu inflamasyonun önemli bir dolaylı göstergesidir (36-37).

Biz çalışmamızda, inflamasyonun dolaylı göstergesi olan albümin düzeyini, inflamasyon belirleyicisi olarak kullandık. Sonuçlarımıza göre serum albümin düzeyleri kontrol ve hasta gruplarında birbirine yakın değerler olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda HD<sub>ilaç</sub> grup hastalarda vWF'ün ve D-dimer değerlerinin yüksekliği, HD hastalarında kan basıncı kontrolünün volümle yapılmasının hastaların endotel fonksiyonlarını koruma yönünden daha etkin bir yöntem olduğunu göstermektedir. Her iki grup HD hastasının kan basıncı ve interdialitik kilo alımı değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak da belirgin bir farkın olduğu görülmektedir. Bu da, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda en önemli mortalite nedeni olan kalp-damar sistemi hastalıklarının başlıca nedeni

olan hipertansiyonun, sıkı volüm kontrolüyle tedavi edilmesinin, endotel fonksiyonlarını daha iyi koruyarak, hasta sağ kalım oranlarını arttırabilir olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bakris GL, Ritz E: The Message for World Kidney Day 2009. *Blood Purif* 2009;27 (2):231-234
2. Mailloux LU, Levey AS: Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 suppl 3): 120-141
3. Mailloux LU, FACP, Haley WE: Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5): 705-719
4. Altıntepe L, Tonbul HZ, Mil S Türk S, Yeksan M: Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon sıklığı ve volüm kontrolünün önemi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg* 2002;11 (1):32-35
5. Agarwal R, Pooneh Alborzi P, Satyan S, Light RP: Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP) A randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53:500-507
6. Yılmaz ME: Renal parankimal hipertansiyon. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg* 2004;13(2): 41-44
7. Mailloux LU, Haley WE: Hipertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 ):705-719
8. Zucchelli P, Santoro A, Zucalla A: Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 1988;8 (2):163-168
9. Kırkpantur A, Altun B: Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon. *Türk J Cardiol* 2006;9: 55-61
10. Zoghi M, Nalbantgil İ: Hipertansiyon ve endotel fonksiyon bozukluğu. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2002;2: 142-147
11. Endemann HD, Schiffrin EL: Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1983-1992
12. Morris ST, Jardine AG: The vascular endothelium in chronic renal failure. *J Nephrol* 2000; 13(2): 96-105
13. Goligorsky MS: Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kidney Int* 2000; (58): 1360-1376
14. Sarkar SR, Kaitwatcharachai C, Levin NW: Nitric oxide and hemodialysis. *Semin Dial* 2004; 17(3):224-228
15. Thuraisingham RC, Roberts NB, Wilkes M, New DI, Mendes-Ribeiro AC, Dodd SM, Yaqoob MM: Altered L-arginine metabolism results in increased nitric oxide release from uremic endothelial cells. *Clin Sci* 2002; 103:31-41
16. Borawski J, Naumnik B, Pawlak K, Mysliwiec M: Endothelial dysfunction marker von Willebrand factor antigen in hemodialysis patients: Associations with pre-dialysis blood pressure and the acute fase response. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1442-1447
17. Tomura S, Nakamura Y, Deguchi F Chida Y, Ohno Y, Kodama S, Hayashi T, Suzuki K, Marumo F: Plasma von willebrand factor and thrombomodulin as markers of vascular disorders in patients undergoing hemodialysis therapy. *Thromb Res* 1990; 58:413-19

18. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C, Cesare CM, Acantora F, Satta E, De Santo NG: Homocysteine in uremia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3 Suppl 1):123-126
19. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G: It is important to lower homocysteine in dialysis patients. *Semin Dial* 2007; 20(6):530-533
20. Perna AF, Ingrosso D, Sata E Romano M, Cimmino A, Galletti P, Zappia V, De Santo NG: Metabolic consequences of hiperhomocysteinemia in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 suppl 1): 85-90
21. Günel AI, Karaca I, Ozalp G, Ozturk A, Dogukan A, Celiker H. Strict volume control can improve structure and function of common carotid artery in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2006; 19(3):334-340
22. Feehally J, Johnson JR. *Comprehensive clinical nephrology* 2nd edition. Mosby 2000 Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D. *Biyokimya (olgu sunumlu yaklaşım)*. Palme yayıncılık, 6. baskı, Ankara 2000.
23. Cortas NK, Wakid NW: Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method: *Clin Chem* 1990;36 (8Pt):1440-1443
24. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C Acanfora F, Satta E, Cesare CM, Violetti E, Romano MM, De Santo NG: Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int* 2003; 63 (suppl 84):137-140
25. Barton CH, Ni Z, Vaziri N: Enhanced nitric oxide inactivation in aortic coarction-induced hypertension. *Kidney Int* 2001; 60:1083-1087
26. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN: Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000; 83 (1): 205-209
27. Borawski J, Naumnik B, Pawlak K, Mysliwiec M: Endothelial dysfunction marker von Willebrand factor antigen in hemodialysis patients: Associations with pre-dialysis blood pressure and the acute fase response. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1442-1447
28. Mezzano D, Tagle R, Pais E and Panes O, Pérez M, Downey P, Muñoz B, Aranda E, Barja P, Thambo S, González F, Mezzano S, Pereira J: Endothelial cell markers in chronic uremia: Relationship with hemostatic defects and severity of renal failure. *Tromb Res* 1997; 88 (6): 467-472
29. Ishikawa M, Namiki A, Kubota T Fukazawa M, Joki N, Moroi M, Suzuki M, Hase H, Yamaguchi T: Effect of hiperhomocysteinemia on endothelial activation and dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 2001;88 (15):1203-1205
30. Perna AF, Luciano MG, Pulzella P Satta E, Capasso R, Lombardi C, Ingrosso D, De Santo NG: Is homocysteine toxic in uremia? *J Ren Nutr* 2008;18(1):12-17
31. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Romero R: "New" cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: Role of folic acid treatment. *Kidney Int Suppl* 2005; (93):39-43
32. Busch M, Franke S, Müller A: Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int* 2004; 66(1):338-347
33. Suliman ME, Lindholm B, Bárány P, Qureshi AR, Stenvinkel P: Homocysteine-lowering is not a primary target for cardiovascular disease prevention in chronic kidney disease patients. *Semin Dial* 2007; 20(6):523-529
34. Vaziri ND, Shah GM, Winer RL: Coagulation cascade, fibrinolytic system, antithrombin III, protein C and protein S in patients maintained on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Thromb Res* 1989; 15;53(2):173-80
35. Kim SB, Chi HS, Park JS et al: Effect of increasing serum albumin on plasma D-Dimer, vWF and platelet aggregation in CAPD patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(2):312-317
36. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T: Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2002; (80):99-102
37. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55(2):648-658