

**T.C.**

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**Ana Bilim Dalı Başkanı  
Prof. Dr. Ali DEMİR**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA  
ATORVASTATİN TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR VE  
NÜTRİSYONEL PARAMETRELERE ETKİSİ**

**Uzmanlık Tezi  
Dr. Fatih KÜÇÜKKARTALLAR**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. H. Zeki TONBUL**

**KONYA - 2006**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I- GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>II- GENEL BİLGİLER .....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>2. 1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanım ve Etyolojisi.....</b>                         | <b>6</b>  |
| <b>2. 2. Son Dönem Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Risk - Mortalite .....</b>      | <b>6</b>  |
| <b>2. 3. Aterosklerozun Patogenezi .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>2. 4. Dislipidemi ve SDBH .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>2. 5. SDBH’ında İnflamasyonun Kardiyovasküler Risk ve Mortaliteye Etkisi .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>2. 6. SDBH’da Homosisteinin Kardiyovasküler Risk ve Mortaliteye Etkisi .....</b>    | <b>17</b> |
| <b>2. 7. SDBH’ında Malnütrisyonun Kardiyovasküler Risk ve Mortaliteye Etkisi ..</b>    | <b>21</b> |
| <b>2. 8. SDBH’da Aneminin Kardiyovasküler Risk ve Mortaliteye Etkisi .....</b>         | <b>24</b> |
| <b>2. 9. Statinler-Böbrek ve Kardiyovasküler Sistem (KVS) üzerinde olumlu etkileri</b> | <b>25</b> |
| <b>III- MATERYAL VE METOT .....</b>  | <b>28</b> |
| <b>IV- BULGULAR .....</b>  | <b>32</b> |
| <b>V- TARTIŞMA .....</b>   | <b>40</b> |
| <b>VI- SONUÇLAR .....</b>  | <b>53</b> |
| <b>VII- ÖZET .....</b>   | <b>54</b> |
| <b>VIII- KAYNAKLAR .....</b>   | <b>56</b> |
| <b>IX- TEŞEKKÜR .....</b>  | <b>65</b> |

## **KISALTMALAR:**

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalık

KVS: Kardiyovasküler sistem

PEM: Protein enerji malnütrisyonu

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

ROS: Reaktif oksijen türleri

VKİ: Vücut kitle indeksi

SÜMTF: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

## I-GİRİŞ VE AMAÇ:

Kronik böbrek yetmezliği; birçok sebebe bağlı olarak gelişebilen, glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucunda, böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir (1). Maliyeti yüksek tedavilere gerek duyulan, sistemik bir hastalıktır. Yaşam kalitesindeki yükselme, kronik sistemik hastalıkların etyopatogenezinin anlaşılması ve tedavide teknolojiye paralel sağlanan ilerlemeler neticesinde, ortalama yaşam süresi bu hasta popülasyonunda artmıştır. Buna rağmen yıllık mortalite oranı yüksek kalmaya devam etmektedir. Bu ölümlerin yarısı kadar önemli bir çoğunluğu kardiyovasküler hastalıklara bağlı nedenlerden kaynaklanmaktadır. Hızlanmış ateroskleroza bağlı kardiyovasküler morbidite hemodiyaliz hastalarında prognozu belirler. Konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve aritmi gibi kardiyovasküler problemi olan kronik böbrek hastalarında hospitalizasyon oranı 2-7 kat artmaktadır (2, 3). 2004 yılı Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre; hemodiyaliz programındaki hastalardaki ölümlerin %48.7'sinin, CAPD programındaki hastalardaki ölümlerin ise %37.1'inin nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (4). Erken ateroskleroz gelişimine yol açan faktörlerin ortaya konması, düzeltilebilir risk faktörlerinin belirlenerek etkili tedavisi ile, bu hastalarda kardiyovasküler hastalığa bağlı artmış olan morbidite ve mortalite azaltılabilir. Epidemiyolojik çalışmalarla, bilinen klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin yanında, artmış aterosklerozla ilişkili olarak, genel popülasyonda ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında da söz konusu olan yeni risk faktörleri gösterilmektedir. CRP ve homosistein de bunlardandır (5).

Malnütrisyon, inflamasyon, ateroskleroz (MIA sendromu); son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda erken ateroskleroz gelişimi ile malnütrisyon ve inflamasyon

arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan bir sendromdur. Herbiri ayrı ayrı morbidite ve mortalite nedenleridir .

Serum albumini pek çok çalışmada malnütrisyonu değerlendirmede kullanılmış nütrisyonel tablonun göstergesi olabilecek bir parametredir.

C-reaktif proteini, proinflamatuvar sitokinlerin uyarımı aracılığıyla karaciğerden akut faz reaktanı olarak sentezlenmekte ve hastalarda inflamatuvar tablonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Mevcut prospektif epidemiyolojik ve klinik çalışmalar CRP düzeyi artışı ile genel popülasyonda ateroskleroz arasında bağlantı olduğunu göstermiştir, tek başına mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. İlginç olarak CRP uzun dönemde kardiyovasküler riskin belirleyicisi olarak da görünmektedir (6).

Homosistein, metionin aminoasidinin demetilasyon ürünüdür. Genel popülasyonda; yükselmiş plasma total homosistein düzeyleri, kardiyovasküler hastalık için artmış ve bağımsız bir risk faktörüdür. Son dönem böbrek hastalarında hiperhomosisteinemi prevalansı çok yüksektir (>%90). Normal popülasyona göre plasma total homosistein düzeyleri, nütrisyonel durum ve serum albumini ile yakından ilişkili olmakla birlikte 3 yada 4 kat daha yüksektir (7).

Statinler hidroksi metil glutaril koenzim A redüktaz enzim inhibisyonu aracılığıyla kolesterol biyosentezini engelleyerek antihiperlipidemik etki gösterirler. Lipid değerlerini düşürmenin yanında pleotropik etkileri adı verilen; antiinflamatuvar-antioksidan-endotel stabilize edici-immünomodulatuar ve antifibrotik özellikleri gibi diğer etkileri aracılığıyla da bu ilaçların birçok yararları olduğu, kardiyovasküler hasarı önledikleri anlaşılmıştır. Proinflamatuvar sitokinler ve CRP düzeylerinde de statin kullanımı ile azalma sağlandığı gösterilmiştir (8).

Bu çalışmamızda; düzenli ve yeterli şekilde, en az 6 aydır, son dönem böbrek hastalığı nedeniyle hemodiyalize giren, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen LDL

değeri 100 mg /dL'nin üzerinde seyreden, statin kullanmayan, aktif bir inflamatuvar hadisesi olmayan, nütrisyonel açıdan stabil hastalarda, 3 ay süre ile 20 mg/gün atorvastatin kullanıldı. Atorvastatin tedavisinin antihiperlipidemik etkilerinin yanında pleotropik etkileri ile yeni tanımlanan kardiyovasküler risk faktörleri olan CRP ve homosistein düzeylerine olan etkisi, hemoglobin, nütrisyonel gösterge olarak serum albumin düzeyi üzerine olan etkileri araştırıldı.

## **II-GENEL BİLGİLER:**

### **2. 1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanım ve Etyolojisi:**

Kronik böbrek yetmezliği birçok sebebe bağlı olarak gelişebilen glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucunda böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir (1) .

Tedavi maliyeti oldukça yüksek, sistemik bir hastalıktır. Yeni tanı konulan hasta sayısı ve sağlık harcamaları her geçen yıl daha da artmaktadır. 2002 yılı verilerine göre; Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek hastalığı insidansı milyonda 333 iken, yeni hasta sayısının önceki yıla nazaran %4.1 arttığı belirlenmiştir. SDBH nedeniyle tıbbi bakım harcamaları tutarının 2002'de 2001'e kıyasla %11 artarak yıllık 17 milyar dolara ulaştığı belirtilmektedir (2).

Ülkemizde ise 2004 yılı sonu itibariyle, Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle; 32036 hasta hemodiyalize girmekte, 2954 hasta da CAPD uygulamaktadır (4). Son dönem böbrek yetmezliğine yol açan nedenler arasında diabetes mellitus ilk sırayı almaktadır, daha sonra hipertansiyon, glomerulonefritler, polikistik böbrek hastalığı ve diğer nadir hastalıklar gelmektedir (2).

### **2. 2. SDBH ve Kardiyovasküler Risk-Mortalite:**

Son dönem böbrek hastalarında ilginç bir paradoks vardır; o da inflamasyon ve malnütrisyona belirteçleri, mortalitenin güçlü bir habercisi olmasına rağmen, enfeksiyon hastalıkları bu hasta grubunda ölümlerin çok büyük bir bölümüne yol açmamaktadır. Yine benzer şekilde malnütrisyona göstergesi olan düşük serum albumini, SDBH hastalarının yalnız %5'inde ölüm nedenidir. Son dönem kronik böbrek hastalarında

en önemli mortalite ve morbidite nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu artık çok iyi bilinmektedir (9).

Konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve aritmi gibi kardiyovasküler problemi olan kronik böbrek hastalarında hospitalizasyon oranı 2-7 kat artmaktadır. Kronik böbrek hastalarında vuku bulan enfeksiyöz ve kardiyovasküler olayların sağ kalım üzerinde yıkıcı etkileri olabilmektedir. Akut miyokard infarktüsü nedeniyle hospitalize edilen kronik böbrek hastalarında, mortalite oranı olayı izleyen ilk 6 ayda (100 hasta yılında 147) diğer nedenlerle hastaneye yatırılanlara göre 6 kat daha fazla olmaktadır. Bu risk 2 yılın sonunda iki kat yüksek kalmaya devam etmektedir. İskemik kalp hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan bir kronik böbrek hastasında mortalite oranı 6 ayda 12 aya göre 3 kat daha fazladır, diğer nedenlerle yatırılan hastalara göre ise 6 ayda 4 kat daha yüksektir. Konjestif kalp yetmezliği olan bir kronik böbrek hastasında da durum benzerdir, mortalite oranı ilk 6 ayda KKY olmayan hastalara göre 5,5 kat daha yüksektir (2). Yapılan çalışmalarda henüz renal replasman tedavisine başlanmamış son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz öncesi kardiyovasküler hastalık oranı %44, KAH %14, kalp yetmezliğinin %31 oranında olduğu bulunmuştur (10). 433 SDBH hastasının, SDBH tedavisi başlangıcından itibaren 41 ay süreyle izlendiği prospektif bir çalışmada; KVH'nın klinik manifestasyonları tedavi başlangıcında yüksek oranda artmış bulunmuştur. Hastaların %14'ünde koroner arter hastalığı, %19'unda angina pectoris, %31'inde kalp yetmezliği, %7'sinde disritmi ve %8'inde periferik damar hastalığı tespit edilmiştir. Yine aynı hastalarda ekokardiyografik olarak %15 sistolik disfonksiyon, %32 sol ventriküler dilatasyon, %74 sol ventrikül hipertrofisi tespit edilmiştir (11). Bu bulgular bize kardiyovasküler risk ve kronik böbrek hastalığı birlikteliğinin hastalığın erken evrelerinden itibaren var olduğunu ve renal replasman tedavileri ile de bu riskin artarak devam ettiğini göstermektedir (12).



Kronik böbrek hastalarına kardiyovasküler risk faktörleri açısından baktığımızda, genel popülasyonda risk faktörü olarak bilinen ileri yaş, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite gibi problemlerin bu hasta grubunda da sık bulunduğu görülür. Kronik böbrek hastalığının oluşumu ile ortaya çıkan, hastalığa özgü risk faktörleri ile de kardiyovasküler risk belirgin artar. Bu risk faktörleri; hipervolemi, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar, malnutrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi, hiperhomosisteinemi ve üremik toksinler şeklinde sıralanabilir (13-16).

### **2. 3. Aterosklerozun Patogenezi:**

Ateroskleroz batı dünyasında en sık görülen ölüm nedeni olan büyük ve orta boy arterlerin iç tabakasının fokal bir hastalığıdır. Temel özelliği kabarık, fibrin ve yağdan oluşan, fokal plak veya aterom olan arteriyel intimanın inflamatuvar/fibrotik bir hastalığıdır. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan ve fibröz bir şapka ile çevrili olan lipid çekirdeği içerirler. Aterosklerotik lezyonların gelişimi hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diabet gibi risk faktörleri ile hızlanır. Düşük dansiteli lipoprotein ve monosit kaynaklı makrofajların, arteriyel intimaya akışı ve burada birikmesi, yağlı çizgilenmeye neden olur. İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollajen şapkası içeren, fibrin ve yağdan oluşan bir plağın oluşumunu uyarırlar. Bu süreç plak içinde proteaz sekresyonu ve inflamatuvar aktivasyon ile gelişir (17).

Aterosklerozun öncü lezyonları yağ izleri (fatty streak) ve fibröz plaktır. Yağ izleri aterosklerozun en erken görülen bulgusudur. İleri derecede yağ izleri arterin en iç tabakası üstünde sarı renkli bölgeler olarak görülür. Yağ izleri mikroskopik olarak incelendiğinde köpük görünümü veren intraselüler lipitlerle dolu geniş hücrelerin (foam

cells) subendotelyal bölgeye toplanmasıyla karakterizedir. Köpük hücrelerinin bir kısmı düz kas orijinli olsa da esas olarak lipit yüklü makrofajlardır. Yağ izleri komponentleri, makrofaj ve düz kas orijinli köpük hücreleri olarak bilinen geniş lipit yüklü hücrelerin hasarlı veya disfonksiyone endotel hücreleri altına toplanmasıdır. Fibröz plak aterosklerozun en önemli patolojik lezyonudur, hastalıkta görülen klinik bulguların da kaynağıdır. Lezyonlar zamanla arteryel lümen içine büyüyerek kan akımını azaltabilirler (18).

Mikroskopik olarak fibröz plaktaki değişikliklerin çoğu intimal tabakada meydana gelir ve burada monosit, lenfosit, köpük hücreleri ve konnektif doku toplanmıştır. Yağ izlerinden farklı olarak fibröz plak içindeki köpük hücrelerinin çoğu düz kas orijinlidir. Fibröz plakların majör klinik önemi luminal kan akımına engel olma veya damar duvarının bütünlüğünü bozan komplikasyonların oluşmasıdır. Sonuç olarak ateromatöz plak intimada lipit yüklü makrofajların toplanmasından ibarettir. Lümenin inisiyal daralması, temeldeki fibröz reaksiyonu uyararak aterosklerotik plak içine hemoraji ve/veya trombus oturabilir. Plak, damarın orijinal genişliğinde %70'den daha fazla lümen daralması yaparsa kan akımı için direnç oluşturarak basınç gradiyenti meydana gelir (18).

Son yıllardaki çalışmalar hasar gören veya aşırı uyarılan endotelden salınan büyüme faktörleri ve kemotaktik maddeler üzerine yoğunlaşmıştır. Bunlar da damar duvarındaki yapısal değişikliklerde önemli rol oynarlar. Endotelin fizyolojik fonksiyonlarında vazokonstriksiyon ve vazorelaksasyon özellikle önemlidir. Kemokinler, sitokinler ve endotelden salınan diğer faktörler yalnız damar duvarına değil aynı zamanda dolaşıma da salınırlar. Bu sayede kemotaktik etki lökositleri endotel duvarına yönlendirir. Endotel hücreleri lökosit ve trombositlerle etkileşen, spesifik yüzey adhezyon molekülleri salarak adhezyona neden olurlar. Son yıllarda çok sayıda yeni adhezyon molekülü tespit edilmiştir, bunlar üç gruba ayrılırlar (3):

- a.) Selektinler ailesi (E ve P selektin gibi adhezyon moleküllerini içeren)
- b.) İntegrinler grubu (biri lökosit fonksiyon antijeni 1-LFA-1)
- c.) İmmunglobulinlerin süpergen ailesi (interselüler adhezyon molekülü 1 - ICAM-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü-VCAM)

Bu adhezyon molekülleri TNF-alfa ve diğer sitokinler gibi uyarıların endotel hücrelerini stimülasyonu ile salınırlar. Sigara ve hiperkolesterolemi gibi aterosklerozun risk faktörleri ile endotel hücrelerinin kronik hasarı bu moleküllerin salınımını artırır (3).

Aterosklerozun moleküler mekanizmasında iki özellik göze çarpmaktadır (3):

I.) Dolaşımdaki lökositler ve trombositler kronik vasküler hastalığın başlangıç ve progresyonuna büyük katkıda bulunurlar. Çeşitli uyarımlarla bu kan hücrelerinin stimülasyonu hücre aktivasyonunu artırır, onları yapışkan hale getirir, intimaya hücre infiltrasyonuna yol açar, bu sayede inflamasyon ve fibrozise neden olur.

II.) İnflamatuar moleküller, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi ateroskleroz progresyonunu artıran unsurların çokluğu hangisinin anahtar rol oynadığını belirlememizi zorlaştırmaktadır.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara bağlı günümüzde artmış mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmada özellikle reversibl (değiştirilebilir) risk faktörleri önemlidir.

## **2. 4. Dislipidemi ve SDBH :**

Dislipidemi genel popülasyonda aterosklerotik hastalık gelişiminde primer bir risk faktörüdür, yaklaşık olarak %30'luk bir relatif risk artışına yol açar. SDBH hastalarında kompleks dislipideminin sekonder bir formu olan serum lipoproteinlerinde hem kantitatif, hem de kalitatif bozukluk söz konusudur. Artan sayıda çalışmalar göstermektedir ki, dislipidemi son dönem böbrek hastalığında ateroskleroz için bağımsız

bir risk faktörüdür. Dislipidemiye bağlı glomerüler hastalık ilerlemesine yol açan mekanizmalar ateroskleroz patogenezindekilere benzer şekildedir (19).

Son dönem böbrek hastalığı, hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeylerine dayanan karakteristik üremik dislipidemi ile sonuçlanan lipoprotein metabolizması değişikliklerine eşlik eder. Renal yetmezlikte dislipidemi, kısmi metabolize edilmiş artık partiküller olarak isimlendirilen trigliseritten zengin partiküllerin birikmesiyle karakterizedir. Bu artık lipoprotein partikülleri lipoprotein lipaz aktivitesinin bozulmasının sonucudurlar, kısmi metabolize edilmiş şilomikronların ve VLDL kolesterolün ürünüdürler. Trigliserit düzeylerinde artış olarak karşımıza çıkarlar. Aynı ayrı bulgular, artık lipoprotein partiküllerinin aterosklerozda etyolojik rol oynadığını göstermektedir. Yeni bir immünassay yöntemi ile artık lipoprotein partikülü kolesterolün; koroner arter hastaları, diabetik hastalar, hemodiyaliz hastaları, anjioplasti sonrası koroner restenozlu hastalar ve ani kardiyak ölümlü hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir (19).

Son dönem böbrek hastalarında lesitin kolesterol açıl transferaz aktivitesindeki azalmayla HDL kolesterol düzeyleri azalabilir. Son dönem böbrek yetmezliğine erişen hastalarda LDL kolesterol seviyeleri çoğunlukla genel popülasyondakine benzer yada daha düşüktür. Fakat bu lipit paterni genellikle yüksek oranda anormal lipit subfraksiyon profilini gizler, çünkü küçük yoğun LDL partikülleri artmıştır. Pekçok retrospektif çalışma, küçük yoğun LDL partikülleri ile artmış koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi bildirmektedir (20-22). Küçük yoğun LDL ile artan aterojenite için muhtemel mekanizmalar; artmış oksidasyon, intimaya kolay penetrasyon, LDL reseptörüne bağlanma bozukluğudur. Hemodiyaliz hastalarında özellikle yüksek trigliserit düzeyleri olanlarda küçük yoğun LDL miktarı artmıştır. Kesitsel çalışmalar göstermiştir ki, renal disfonksiyonlu bireylerde erken evrelerde bile geç evrelerinde olduğu kadar lipid ve apolipoprotein anormallikleri bulunmaktadır (19).

Prospektif gözlemsel çalışmalar göstermektedir ki, genel popülasyonda koroner arter hastalığı ve kan kolesterol düzeyleri arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır (23). Orta yaşlarda hem düşük, hem de yüksek risk popülasyonlarında LDL kolesteroldeki her 1 mmol/L artış koroner arter hastalığı riskinde iki kat artışa yol açmaktadır. HDL kolesterol düzeylerindeki düşüklük de LDL kolesterol konsantrasyonlarından bağımsız olarak koroner arter hastalığında risk artışı ile ilişkilidir. Gözlemsel çalışmaların bir metaanalizinde HDL kolesterol düzeylerindeki uzun süreli her 0,1 mmol/L düşüş koroner arter hastalığı riskinde yaklaşık 1,2 kat artış ile ilişkilidir (19).

Bir aterojenik risk faktörü olarak bilinen lipoprotein (a) da SDBH'da artmıştır. Kronenberg ve arkadaşları düşük moleküler ağırlıklı apolipoprotein (a) fenotipinin bağımsız olarak koroner arter hastalığı prediktörü olduğunu göstermişlerdir (24). Apolipoprotein (a) boyutu ve lipoprotein (a) plasma konsantrasyonunun ileri aterosklerozda sinerjistik rol oynadıkları düşünülmektedir (25). Kesitsel veriler lipoprotein (a) plasma konsantrasyonları ile glomeruler filtrasyon oranı arasında ters orantı olduğunu göstermektedir (26). Genel popülasyondaki prospektif çalışmalar göstermektedir ki, lipoprotein (a) plasma konsantrasyonundaki 0,2-0,4 mmol /L artış, koroner arter hastalığı riskini 1.5 kat artırmaktadır (19).

SDBH'da lipoproteinler kantitatif değişikliklere ek olarak kompozisyonel ve kalitatif değişikliklere de uğrarlar, bu da onları apolipoprotein B'nin çeşitli modifikasyonları kadar proaterojenik yapar. Bu değişiklikler; oksidasyon, karbamilasyon ve ileri glikasyon son ürünleriyle modifikasyonu içerirler (19, 20). Bu modifikasyonlar LDL yarı ömrünü uzatarak okside LDL'ye dönüşümünü kolaylaştırırlar. Bundan başka SDBH hastalarında HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğinin azaldığı gösterilmektedir (27). Ayrıca lipid zengin LDL proteine oranla daha fazla kolesterol ve

trigliserit içerir, bunun da proaterojenik olduğu ve monositlerin endotele adhezyonunu artırdığı gösterilmektedir (28).

3-Hidroksi-3-metil glutaril koenzim A redüktaz inhibitörü olan statinlerin LDL-kolesterol düzeylerini düşürmenin yanında, CRP ve artık lipoprotein partiküllerinin miktarını da azalttığı gösterilmiştir (19).

Son dönemlerde yapılan bazı çalışmalar SDBH hastalarında kolesterol düzeyleri ile mortalite arasındaki ters ilişkiye işaret etmekte, lipit düşürücü tedavinin etkilerine yönelik yeni bakış açıları getirmektedir (29).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programından (NCEP) son raporda, klinik çalışmaların anlamı Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) klavuzlarında tartışıldı. Kalp koruma çalışması (Heart Protection Study) ve PROVE IT çalışmasında LDL kolesterol düzeylerini 100 mg/dL'nin de altına indirmenin ek yarar sağlayabileceği önerilmektedir. LDL düzeylerini daha da düşürmenin etkinliği kanıtlanana dek NCEP raporu yüksek riskli hastalar için 70 mg/dL'nin altındaki LDL hedeflerine karşı ihtiyatlı olunması gerektiğini, 100 mg/dL 'nin altı hedefinin daha sağlam olduğunu belirtmektedir (29).

## **2. 5. SDBH'ında İnflamasyonun Kardiyovasküler Risk-Mortaliteye Etkisi:**

Belirgin kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte evre 5'e ulaşan kronik böbrek hastaları, yalnız Framingham risk faktörleriyle beklenene göre dializ aşamasında daha erken bir dönemde ölmektedirler. Son zamanlarda ateroskleroz için geleneksel olmayan, artmış inflamatuvar cevap gibi, risk faktörleri üzerine daha fazla odaklanılmaktadır. İnflamasyonun ateroskleroz patofizyolojisi üzerinde merkezi rol oynadığı görüşü yakın dönemde daha fazla ilgi çekmektedir. Bununla birlikte inflamasyonun vasküler hasarı mı etkilediği yoksa kendisinin mi vasküler hasara yol

açtığı, inflamasyonun asıl olarak hangi mekanizmayla ateroskleroza yol açtığı tam olarak bilinmemektedir (6, 30). İnflamasyonun lökosit ve trombositleri aktive ederek, endotel hücrelerinde reseptörlerine adhezyonuyla, endotel hasarına veya disfonksiyonuna, düz kas hücre proliferasyonuna ve sonunda plak formasyonuna yol açtığını düşünenler vardır. Ek olarak, inflamasyon plazma protein ve lipid kompozisyonunu ateroskleroza artıran yönde etkileyebilir. Fibrinojen ve lipoprotein (a) yalnız akut faz proteinleri olarak davranmakla kalmaz aynı zamanda aterogenez için risk faktörü gibi etki ederler (6). Serum amiloid A ve seruloplasmin, ilaveten pozitif akut faz proteinleri HDL'yi modifiye edebilir ve onun LDL oksidasyonunu önlemesini etkisiz kılabilir (6). Ayrıca son veriler inflamatuvar belirleyicilerin, IL-6 ve akut faz reaktanı C reaktif protein (CRP)'in, aynı zamanda aterotrombotik hastalığın mediatörleri de olduğunu gösteriyor. C-reaktif proteini, hemodiyaliz hastalarında sağlıklı kontrollere göre 8-10 kat daha artmış olan proinflamatuvar sitokinlerin uyarımı aracılığıyla, karaciğerden akut faz reaktanı olarak sentezlenir. 1,15 kd ağırlığında, 5 subünitten oluşan bir peptittir (31). Yarı ömrü 24 saat kadardır (32). İnflamatuvar uyarana cevap olarak düzeyleri 1000 kat artabilir. CRP düzeylerinde, normal aralıktaki değişimleri bile belirleyebilecek hale gelen high sensitive CRP (hs-CRP), genel popülasyonda, inflamatuvar tablonun bir göstergesi olarak kullanılır (31). Artmış mutlak kardiyovasküler riskin en iyi belirleyicisi-inflamatuvar biomarker olarak görünmektedir. Bundan başka CRP'nin kardiyovasküler hastalığın primer önlenmesinde kullanımını destekleyen bulgular vardır. Aslında CRP, kardiyovasküler olayların LDL-kolesterol düzeyinden daha güçlü bir habercisi olabilir (30). Serum CRP düzeyi ile karotid ateroskleroza arasında da, diyaliz tedavisindeki kronik böbrek hastalarında ilişki gösterilmiştir (33).

Persistan inflamatuvar cevabın malnütrisyon ve ilerleyici aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa aracılık edebileceği ileri sürülmektedir. Asyalı kronik böbrek

hastalarında inflamasyon prevalansı daha düşük görünmektedir, bu da genetik faktörlerin ve/veya gıda alımı gibi kültürel alışkanlıkların diyaliz hastalarında inflamatuvar cevabı etkileyebileceğini gösterir. Son dönemdeki çalışmalar hafif kronik böbrek hastalığı ve ileri böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonundaki azalmanın inflamatuvar cevap ile ilişkili olabileceğini gösteriyor. Diyaliz hastalarında pıhtılaşmış giriş greftleri, başarısız böbrek greftleri, aterosklerozis ve persistan infeksiyonlar gibi yaygın olan faktörler akut faz cevabına katkıda bulunabilir, bu nedenle CRP IL-6 gibi inflamatuvar belirleciler artabilir (30, 34-38). Enfeksiyon esnasında CRP ile korele olarak VLDL, trigliserit artar ve ters orantılı olarak lipoprotein lipaz aktivitesi azalır (39). Yine hemodiyaliz hastalarında lipoprotein (a) düzeyleri ile CRP, sialik asit ve IL-6 arasında akut faz reaksiyonu şeklinde korele yakın ilişki gösterilmiştir (40). 393 451 Amerikan hastanın yakın dönemde yapılan bir değerlendirmesinde septiseminin, artmış kardiyovasküler risk ve ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41). KVH ve inflamasyon arasındaki ilişki kronik böbrek hastalarında da gösterilmiştir (30,42). Yalnız akut faz cevabı sadece ateroskleroza mu etkilemekte, yoksa akut faz reaktanları mı aterosklerozun başlangıcına ve progresyonuna neden olmakta, bilinmemektedir. Artan miktarda kanıtlar gösteriyor ki, CRP önceden inflamatuvar belirleyici olarak kabul edilmesinin yanında, doğrudan aterotrombogeneze rol oynamaktadır. Bu nedenle CRP ve inflamasyonun diğer belirleyicileri olan IL-6, TNF-alfa ve fibrinojen de aterogeneze katkıda bulunabilirler (30, 43). Dolaşımdaki kalsifikasyon inhibitörü fetuin-A' (alfa 2-Heremans Schmid glycoprotein; AHSG) nın kronik inflamasyon esnasında düzeylerinin azaldığına , negatif akut faz reaktanı olduğuna dair son dönemde ilgi artmaktadır. Serum fetuin-A düzeyleri düşük hastalarda surveyin, olay sıklığındaki kardiyovasküler artma nedeniyle belirgin olarak daha kötü olduğu düşünülmektedir. Serum fetuin A eksikliğinin hemodiyaliz hastalarında yeni bir üremi ve inflamasyon bağlantılı mortalite risk faktörü olduğu gösterilmiştir (44). Pekçok çalışma



ile de artmış CRP'nin hemodiyaliz hastalarında tüm nedenlerden ve kardiyovasküler kaynaklı mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (30, 32, 45, 46). Günümüzde CRP'nin 5-10 mg/dL'nin üzerindeki serum değerleri inflamasyonu belirtmekte kullanılmaktadır (30).

Diyaliz tedavisi ile ilişkili faktörler; endotoksin ve bakterial kontamine diyalizatlar, biouyumsuz membranlar inflamatuvar cevabı provoke edebilir (30). Kan hücrelerinin diyaliz sisteminin yabancı yüzeyi ile teması hücrel cevaba yol açar (biouyumsuzluk). Bireysel immünolojik reaksiyona bağlı olarak bu hücrel cevap ateş veya hipotansiyon gibi akut etkilere yol açar veya kronik etkiyle anemi, kemik hastalığı, malnütrisyon, immünolojik disfonksiyon ve diyaliz bağlantılı amiloidoza yol açar. Diyaliz esnasındaki akut hücrel cevabı pozitif akut faz reaktanlarını (fibrinojen, lipoprotein (a), CRP gibi) artırır, negatif akut faz reaktanlarını (albumin, prealbumin) azaltır. Artmış CRP gibi hipoalbuminemi de, kardiyovasküler mortaliteyi artırır (3).

Hemodiyalize bağlı immunojenik reaksiyonlar lökositlerden reaktif oksijen türleri (ROS), nitric oksit (NO) ve birçok sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, TNF-alfa, GM-CSF...) gibi mediatörlerin salınımını artırır (3).

Hemodiyalizle ilişkili biouyumsuzlukta özetle 3 temel mekanizma, hücre aktivasyonu ve sitokin salınımına bağlı inflamatuvar cevaba katkıda bulunabilir (3):

a.)Plasma proteini-membran temasına bağlı kompleman fragmanlarının aktivasyonu

b.) Bakteri kontamine dializattan kan kompartmanına geri filtrasyon

c.) İmmünkompetan hücrelerin diyaliz sistemi materyali ile teması

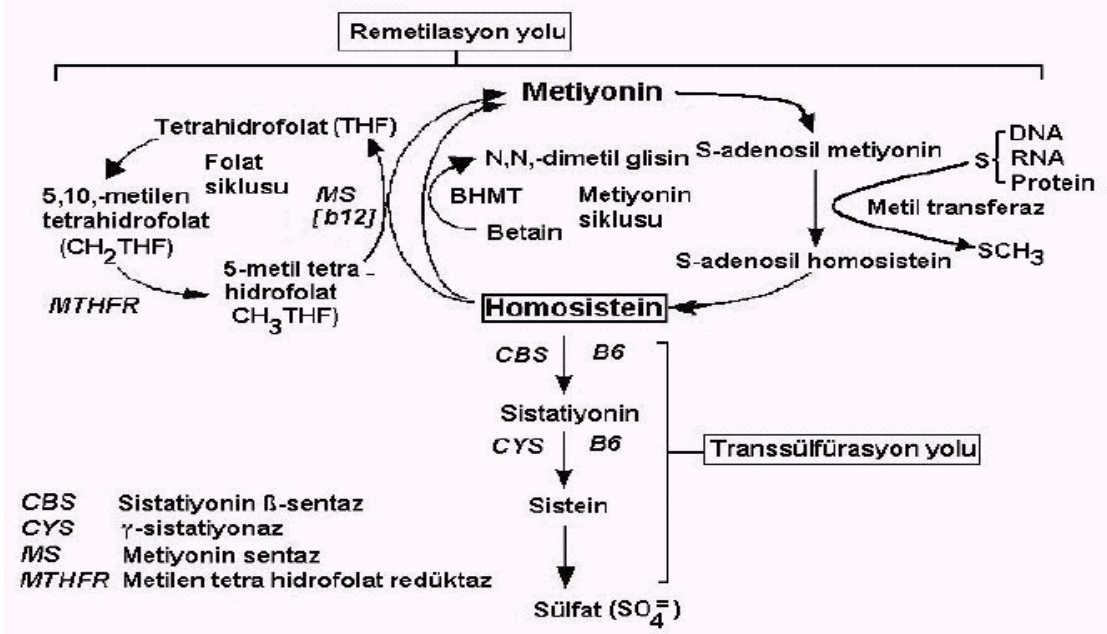
Birlikte değerlendirdiğimizde çoğunlukla CRP ile kolayca belirleyebildiğimiz inflamasyonun varlığı, kronik böbrek hastalarında, tüm nedenlerden ve kardiyovasküler kaynaklı mortalitenin bağımsız bir habercisidir (30).

## **2. 6. SDBH'da Homosisteinin Kardiyovasküler Risk ve Mortaliteye Etkisi:**

Homosistein, metioninin metabolizmasıyla oluşturulan sülfür içeren, esansiyel olmayan bir aminoasittir. Tüm plazma homosisteini oksidize dimerik formdadır, %70-80 oranında proteine veya %20-30 oranında düşük moleküler ağırlıklı sülfhidrillere bağlıdır. %1'den azı indirgenmiş sülfhidril formundadır (47).

Homosistein metabolizması remetilasyon ve transsülfürasyon ile vuku bulur. İki remetilasyon yolağı vardır. Biri tüm memeli dokularında oluşur, metil donorü olarak N5-metil-tetra-hidrofolat gerektirir, kofaktörü de vitamin B<sub>12</sub>'dir. Diğeri betaine içerir, karaciğer ve böbrekte oluşur (47). Homosisteinin metionine dönüşümü için gerekli olan vitamin B<sub>12</sub> metilasyonu metilen tetra hidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR) tarafından katalizlenir. Isıya duyarlı, hafif ısıda bile inaktive olan MTHFR isotipi genel popülasyonun yaklaşık %12'sinde homozigot formda bulunur ve homosistein dönüşümünde yavaşlama ve yüksek açlık homosistein düzeyleri ile karakterize tabloya neden olur (48).

Homosistein aynı zamanda karaciğer, böbrek, ince barsak ve pankreasta da transsülfürasyon yolağıyla da metabolize edilir. Vitamin B<sub>6</sub> bağımlı sistationin sentaz enzimi aracılığıyla, geri dönüşümsüz bir reaksiyonla, serine ile sistationin formuna yoğunlaştırılır. Sistationin sisteine hidrolize olur bu da glutatyonla birleşir veya sülfat ve taurine metabolize olur (47). Homosistein metabolizmasının özeti şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1: Homosistein metabolizması özeti.

Homosisteinin normal plazma konsantrasyonu yaklaşık olarak 5-10 mcmol/L'dir, hiperhomosisteinemi dereceleri (49):

- Hafif: 10-15 mcmol / L
- İlımlı: 15-25 mcmol / L
- Orta : 25-50 mcmol / L
- Şiddetli: >50 mcmol / L

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki genel popülasyonda yüksek homosistein düzeylerinin başlıca nedenleri şunlardır (48):

- Düşük vitamin B ve özellikle folat düzeyleri,
- Isıyla labil MTHFR enzim izotipi,
- Serum kreatinini artması,
- Serum albumini düşüklüğü.

Hiperhomosisteinemi için ilave risk faktörleri ise yaş, erkek cinsiyet, sigara, fiziksel inaktivite ve kronik inflamasyon olarak sayılabilir (48).

Homosistein ve KVH arasındaki ilişki ilk olarak nadir genetik bir bozukluk olan, metionin yolağındaki birkaç enzimin eksikliğiyle oluşan homosisteinürlü hastalardaki gözlemlerden bildirilmiştir. Bu hastalarda serum homosistein düzeyleri belirgin artmış ve artan oranlarda aterosklerozis gözlenmiştir. Konuyla ilgili genel popülasyonda geniş gözlemsel çalışmalar yapıldıktan sonra hiperhomosisteineminin ateroskleroz, arteriyel ve venöz trombozu da içeren KVH için bağımsız olarak bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (48, 49).

Boushey'in yaptığı bir metaanalizde, serum homosistein düzeyindeki her 5 mcmol /L artışın koroner arter hastalığı riskini erkeklerde 1,6 kat kadınlarda 1,8 kat artırdığı tespit edilmiştir (50).

Hafif artmış homosistein düzeyleri genel popülasyonun yaklaşık olarak %5-7'sinde görülürken şiddetli hiperhomosisteinemi nadirdir. Böbrek yetmezliği olmayan hafif hiperhomosisteinemili hastalar 3 yada 4. dekatta koroner arter hastalığı, tekrarlayan arteriyel ve venöz tromboz gelişene kadar asemptomatik olarak kalırlar (49).

İlerleyici renal yetmezlikte homosistein düzeyleri yüksektir. GFR yaklaşık 70 ml/dk'nın altına düştüğü zaman, serum homosistein düzeyleri ters orantılı olarak artmaya başlar. SDBH'da hiperhomosisteinemi görülmesi yaygındır, hastaların %95'den fazlasında vardır (47, 49). Renal atılımı az olmasına rağmen renal yetmezlikte serum homosistein düzeyleri artar. Üremi veya kofaktör (folate, vitamin B<sub>6</sub>) eksikliğine bağlı metilasyon reaksiyonlarının bozulmasının hiperhomosisteinemiye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca böbrek dışı homosistein metabolizması, biriken metabolitlerince inhibisyonundan dolayı azalabilir. Yapılan bir çalışmada da renal yetmezlikli hastalarda homosisteinin transsülfürasyonundan çok remetilasyonunun azaldığı gösterilmiştir (51, 52). Vitamin tedavisi (folat, vitamin B<sub>6</sub> ve/veya B<sub>12</sub>) homosistein düzeylerini azaltabilir ama genellikle normale gelmesi için başarılı

olamaz. Vitamin ilavesi ile ilgili olarak yapılan çalışmaların metaanalizinde; günlük 0,5-5,0 mg folat ve 0,5 mg vitamin B<sub>12</sub> desteğinin homosistein düzeylerini 12 mmol/L'den 8-9 mmol/L'ye düşürdüğü sonucuna varılmıştır (49). Rezistansın muhtemel nedenleri, bozulmuş folik asit metabolizması ve bozulmuş folat emilimini de içerir. Hiperhomosisteinemi ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki komplekstir, yüksek plazma homosistein düzeylerinin niçin ateroskleroza ilerlettiği tam bilinmemektedir. Deneysel çalışmalar gösteriyor ki; homosistein lipoprotein oksidasyonunu artırır, düz kas hücre proliferasyonunu artırır, endotel disfonksiyonuna neden olur, faktör V'in endotelyal aktivasyonuna yol açar, arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde protein C aktivasyonunu azaltır. Hiperhomosisteinemisinin hiperfibrinojenemi ve lipoprotein (a) artışıyla etkileşerek ateroskleroza ilerlettiği ve diyaliz hastalarında KVH insidansının artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (51).

Homosistein düzeyleri ile nütrisyonel durum arasındaki ilişki incelendiğinde malnütrisyonlu hastalarda iyi nütrize hastalara göre daha düşük homosistein düzeyleri bulunmuştur. Büyük oranda proteine bağlı formda plazmada bulunduğu için, diyalize giren hastalarda girmeyenlere oranla proteine bağlı oran daha yüksektir. Bu nedenle serum albumini hemodiyaliz hastalarında total homosistein düzeyinin güçlü bir determinantıdır ve malnütrize hastalarda düşük homosistein düzeylerine katkıda bulunabilir. Diyetle protein alımı da, metioninin tek kaynağı olduğundan homosistein düzeylerini etkiler. Yaş ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki de, yaşla renal fonksiyonlardaki azalmaya bağlı olabilir (51).

Yapılan bazı çalışmalarda; düşük homosistein düzeylerine rağmen artmış KVH riski hipoalbuminemi varlığına bağlanmıştır. Bu da total homosistein düzeyini risk faktörü olarak değerlendirirken nütrisyonel durum ve serum albuminin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (51).

## 2. 7. Malnütrisyunun Kardiyovasküler Risk ve Mortaliteye Etkisi:

Protein enerji malnütrisyonu, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yaygındır ve yüksek morbidite ve mortalite oranları ile bağlantılıdır. Protein enerji malnütrisyonuna katkıda bulunan diyaliz prosedürü ile ilişkili pekçok faktöre (diyalizer membran biyouyumsuzluğu ve besin kaybı) rağmen son çalışmalar göstermektedir ki malnütrisyon diyalize başlamadan önce de yaygın olarak bulunmaktadır (53).

Kronik böbrek hastalarında malnütrisyona katkıda bulunan çeşitli faktörler (53):

a.) İştahsızlık: Bulantı, kusma, ilaçlar, üremi/üremik metabolizma, diyaliz altında, diyalizle tam atılamayan üremik toksinlerin birikmesi yoluyla.

b.) İnflamasyon: İştahsızlığa katkıda bulunarak, katabolizmaya yol açarak, komorbid durumlara bağlı, diyaliz prosedürüne bağlı (kirli diyalizat, geri filtrasyon gibi).

c.) Metabolik Asidoz.

d.) Endokrin Bozukluklar: İnsülin rezistansı, hiperparatiroidizm, IGF-1'e bozulmuş cevap.

e.) Komorbidite: İnfeksiyonlar, diabetes mellitus, KVH, dental problemler.

f.) Diyalizle İlişkili: Yetersiz dozlar, biyouyumsuz membranlar, aminoasit kaybı.

g.) Psikososyal: Depresyon, fiziksel aktivite azlığı , yalnızlık, yoksulluk.

İlerleyici böbrek yetmezliği sürecinde; nütrisyonel durumdaki düşüş-gerileme protein enerji metabolizmasındaki karışıklıklara, hormonal düzensizliklere ve diyetle enerji ve protein alımındaki spontan azalmalara bağlı olabilir (53).

Bununla birlikte uzun süredir hemodiyalizle tedavi edilenlerde yeterli doz diyaliz ve protein alımına rağmen hastaların malnütrize hale gelebilecekleri bildirilmekte, pekçok komorbid durumun diyaliz hastalarında protein enerji malnütrisyonuna katkıda bulunabileceği gösterilmektedir. Özellikle kronik inflamasyon , KVH , diabetes mellitus

ve diğ er ek hastalıklar iştahsızlık ve malnütrisyona neden olabilirler. Son dönemde azalmış iştahın, proinflamatuvar sitokinlerin yüksek konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kanıtlar gösteriyor ki, protein enerji malnütrisyonu varlığı kronik böbrek hastalarında inflamasyon ile ilişkilidir. Ayrıca dializ hastalarında hem başlangıçtaki protein enerji malnütrisyonu ile, hem de ilerleyen zamanlarda PEM'in daha da kötüleşmesi ile kardiyovasküler ölüm riski artışı söz konusudur. Prediyaliz ve diyaliz popülasyonlarında malnütrisyon varlığı ve KVH arasında gcl ilişki olduğu bildirilmektedir (53).

PEM'in tam olarak nasıl KVH riskini artırdığı bilinmemektedir. Bununla birlikte son dönemlerde PEM ve düşük vücut kitle indeksinin; oksidatif stres artışına ve nitrik oksitin biyoelverişliliğinin azalmasıyla endotele bağlı vazodilatasyonda bozulmaya yol açtığı bildirilmektedir. Bunlar; malnütrize kronik böbrek hastalarında yüksek KVH prevalansına katkıda bulunan mekanizmalar olabilirler (53). PEM ve proinflamatuvar sitokinlere neden olan faktörlerin kendileri de iştahsızlık, kas kaybı, hipalbuminemi, refrakter anemi ve muhtemelen hızlanmış ateroskleroza yol açabilirler (54).

Nütrisyonel durumun hastaların akıbeti ile ilişkisi bu kadar kuvvetli olduğundan, klinik uygulamalarda hangi nütrisyonel belirleyicilerin kullanılacağı önem kazanmaktadır. Buna rağmen nütrisyonel uygulamalara cevabın değerlendirildiği, teşhis ve takipte optimal bir protokol henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle güncel yaklaşım, nütrisyonel durumu göstermekte olan; klinik değerlendirme, gıda alımı, biyokimyasal değerlendirme, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu ve psikososyal değerlendirme gibi parametrelerin entegrasyonu esasına dayanmaktadır (53).

Birkaç yıldır kronik böbrek hastalarının nütrisyonel değerlendirme ve tedavisinde, geçerlilik ve güvenilirliğe dayanan bazı karşı düşünceler belirtilmektedir. Bu daha çok özellikle serum albumininin sistemik inflamasyonla bağımsız olarak değiştiği

esasına dayanır. Pekçok çalışma göstermektedir ki, ister hemodiyaliz ister periton diyalizi hastası olsun kronik böbrek hastalarında, düşük serum albumini mortalite, kardiyak hastalık, greft trombozisi ve hospitalizasyonla güçlü bir şekilde ilişkilidir (42, 53-55). Bundan başka, 1411 hemodiyaliz hastasının alındığı HEMO çalışmasında düşük serum albumini olan gruptaki hastalar belirgin olarak daha fazla KVH prevalansına sahiptiler (56). Nefrotik sendromlu ve dializ hastalarında serum albumin düzeyleri ile KVH için bağımsız bir risk faktörü olan lipoprotein (a) düzeyleri arasında belirgin ters ilişki bildirilmiştir. Yine KVH için risk faktörü olan fibrinojen ve CRP ile serum albumin düzeyleri arasında ters ilişki bulunmuştur. Özellikle CAPD hastalarında hipoalbuminemide trombosit agregasyonunun arttığı bildirilmiştir. Albumin eksikliğinin kanda muhtemelen eritrositlerde lizofosfatidilkolin artışıyla hiperviskoziteye yol açtığı da bildirilmiştir (55).

Fibrin spesifik degradasyon ürünü olan, fibrin çevrimi ve intravasküler trombojenin göstergesi olarak kullanılan D-Dimer ve endotel hücre hasarı göstergesi olan vWF, dializ hastalarında artmıştır ve bu popülasyonda artmış KVH ile ilişkili olabilirler. Genel popülasyonda, nefrotik sendromlularda ve CAPD hastalarında albumin düzeyleri ile aralarında ters ilişki olduğu bildirilmiştir. Pekçok çalışma D-Dimer ve vWF'yi inflamasyon veya göstergeleriyle ilişkilendirmiştir (55).

Kendisi antioksidan özelliği bulunan bir protein olan albuminin lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkileri vardır. Hipoalbuminemik hemodiyaliz hastalarında eritrosit membran lipid peroksidasyonu belirgin farklı bulunmuştur (55).

Kronik böbrek hastalarında serum albumin düzeylerini etkileyen faktörler (53):

- a.) İnflamasyon
- b.) Azalmış enerji ve protein alımı
- c.) Katabolik ve anabolik süreçler
- d.) Yaş



- e.) Komorbidite : ( KVH, diabetes mellitus )
- f.) External protein kayıpları ( idrar, dializat )
- g.) Sıvı yüklenmesi

Aslında throksin bağlayıcı protein olan transtiretin, nütrisyonel durum için serum albumin düzeylerinden daha duyarlıdır. Her ikisi de hepatik protein sentezi akut faz proteinleri üretimine döndüğü zaman azalır ama transtiretin düzeyleri daha hızlı değişir. Bu yüzden transtiretin karaciğer anabolik protein sentezinin iyi bir göstergesidir. Bununla birlikte klinik tablo komplikedir, çünkü transtiretin proksimal tübülden reabsorbe edilir veya metabolize edilir, dolayısıyla böbrek fonksiyonları azalınca serum transtiretin düzeyleri de artar. Yine de hemodiyaliz hastalarında serum albumininden bağımsız olarak prognostik değeri vardır (53).

Ayrıca serum kreatinin düzeyleri de kronik böbrek hastalarında nütrisyonel durumun iyi bir göstergesidir. Yalnız, serum kreatinin konsantrasyonları kas kitlesi, protein depoları, diyetle protein alımı, inflamasyon, yaş, ırk, cinsiyet, rezidüel böbrek fonksiyonları, dializ dozu ve kreatinin metabolizması değişkenliği gibi pekçok faktörden etkilenebilir (53).

## **2. 8. SDBH’de Aneminin Kardiyovasküler Risk ve Mortaliteye Etkisi:**

Diyaliz hastalarında, aneminin kardiyovasküler hastalıkta etkisi (özellikle sol ventrikül hipertrofisi) ve koroner arter hastalığı alevlenmesi iyi tanımlanmıştır. Aneminin diyaliz hastalarında prevalansı ve kötü sonuçlarla ilişkisi göz önüne alınırsa, üremi spesifik bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü sayılır (57).

İnflamasyon SDBH’da malnütrisyon ve ateroskleroza yol açtığı gibi, artmış proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla, kötü sonuçlarla ilişkisi olan anemiye de neden olabilir. Sitokinler farklı mekanizmalarla; kemik iliğinde eritropoezin supresyonu, azalmış eritropoetin sekresyonu, intestinal kanama ve bozulmuş demir metabolizması ile anemiye

yol açabilirler. İnflamasyon ve sonuçlarının en aza indirilmesi böyle hastalarda anemiye azaltmada etkili bir strateji olabilir (9).

Anemi periferik vasküler dirençte ve plazma viskozitesinde azalma, venöz dönüşte artış ile sonuçlanır. Düşük hemoglobin düzeyleri ile oksijen transportu azalır, kalp hızı artar, venöz tonus artar. Bu faktörler arteriyel hacmi ve sol ventrikül duvar gerilimini artıran, kardiak debinin artmasına yol açarlar. Kümülatif etki sol ventrikül hipertrofisi, arteriyel hipertrofi ve aterosklerozistir (57).

Gözlemsel çalışmalar kronik böbrek hastalarında anemi ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlar arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Böyle bir çalışmada hemoglobin düzeyinin 8,8 g/dL'nin altında oluşunun bağımsız olarak sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği ve toplam mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57, 58).

Anemi tedavisi ile KVH'ta iyileşme arasında ve 13'ün üzeri hemoglobin düzeylerinde daha iyi sonuçlar alınacağına yönelik olan veriler kısıtlıdır (57).

Anemi teşhis ve tedavisi kolaylıkla yapılabilir, tedavi için demir depoları yeterli düzeydeyse eritropoetin kullanımı halen standart güncel ve makul olan bir yaklaşımdır (57).

## **2. 9. Statinler-Böbrek ve KVS üzerinde olumlu etkileri:**

Statinler 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A (HMG Co A) redüktaz enzimini inhibe ederek antihiperlipidemik etki gösterirler. LDL kolesterolü düşüren ilaçlardan, hastalarca kolay tolere edilebilmeleri ve etkili olmaları nedeniyle en çok tercih edilenlerdir.

Kardiyovasküler hastalıktan korunmada lipit düşürücü tedavinin yararı tartışılmaz boyuttadır. Randomize kontrollü çalışmalar göstermiştir ki, HMG Co A redüktaz inhibisyonu hem primer hem de sekonder önlemede koroner olay sıklığını azaltmaktadır (31).

Statinler lipit düşürücü etkilerine ek olarak, antiinflamatuvar-antioksidan-endotel stabilize edici-immunomodulatuvar ve antifibrotik özellikler taşırlar. Statinler ateroskleroza; endotel hücrelerinin apoptozunu, arteriyel tunika medianın fibroblastlarının etkisini, ateromu oluşturan immün süreci ve proinflamatuvar sitokin ağını engelleyerek önleyebilirler. Bu sayede kardiyovasküler hasarın önlenmesinde terapötik rolleri çok geniş bir sahaya yayılmaktadır (8).

Dislipidemi için LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı düşüş sağlayan statin kullanımı yaşa bağlı renal fonksiyonlardaki kaybı azaltıyor görünmektedir. Kronik böbrek hastalığında statin kullanımının yararları; endotelial fonksiyon, renal hemodinamikler üzerinde, monosit toplanmasında, mezengiyal hücre proliferasyonunda ve mezengiyal matriks artışında olumlu etkileri içerir. Tüm bu olumlu etkiler aynı zamanda kardiyovasküler yararlar sağlar. Açıkça bilinmektedir ki, kronik böbrek yetmezliği ayrı ama ilave olarak mikroalbuminüri KVH riskini belirgin artırmaktadır. Gerçekten kronik böbrek yetmezliği ve proteinüri, sol ventrikül hipertrofisi ve diabetle aynı şekilde, önceden geçirilmiş bir kardiyovasküler olay gibi aynı KVH riskini ifade eder (59).

İnflamasyon ve hiperlipideminin, plak stabilitesinin önemli bir determinantı olduğunun anlaşılmasından sonra, kardiyovasküler riskin arttığı başlıca durumlardan olan inflamasyon üzerine de statinlerin etkileri araştırılmıştır. Kalp hastalarında deneysel çalışmalar sonrasında non steroidale antiinflamatuvar ilaçlar (60) ve statinlerin (61), proinflamatuvar sitokinler ve CRP'nin serum düzeylerini düşürdüğü görülmüştür.

Pek çok deneysel çalışmada statinlerin antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik plaktaki makrofaj içeriğini ve fibröz kapsül bozulmasıyla ilişkili metalloproteinazların salınımını azaltırlar, endotelial duvara monosit bağlanma-yapışmasını sağlayan adhezyon molekülleri salınımını inhibe ederler (62).

İnflamasyon, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ile yakından ilişkilidir. Statinlerin antienflamatuar etkileri bu reaktif oksijen türlerinin üretiminin ve/veya etkilerinin önlenmesiyle olan antioksidan özelliklerine bağlı olabilir. Statinler ROS üretiminin inhibisyonunu NAD(P)H oksidaz salınımı veya etkisinin engellenmesi yoluyla yaparlar. Bu radikallerin zararlı etkilerini antioksidan enzimleri, lipit peroksidasyonunu, LDL kolesterol oksidasyonunu ve nitrik oksit sentaz enzimini etkileyerek azaltırlar (63).

Statinler doza bağımlı olarak in vitro immünomodulatuar etkilere sahiptirler:

1- Tümör nekrozis faktör-alfa ve monositlerden monosit kemoatraktan protein-1 salınımını etkilerler.

2- Hidroksi metil glutamat CoA redüktaz inhibisyonuna dayalı mekanizmayla MHC-II salınımını inhibe ederler.

Renal fonksiyondaki kolesterol/statin etkisi, daha büyük etkisi olan diğer faktörlerle (özellikle immünolojik) karışabilir. Bununla birlikte yapılan çoğu çalışma gösteriyor ki, statin tedavisi kanıtlanmış kronik renal yetmezliği olan hastalarda belirgin yarar sağlar (59).

Lipit düşürücü tedavilerin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olan homosistein düzeylerine etkileri de araştırılmıştır. Fibratların hiperhomosisteinemiye neden oldukları bu suretle de istenen kardiyovasküler korumayı yok ettiği belirlenmiştir. Statinlerle yapılan çalışmalarda ise düşüşler ve artışlarla sonuçlanan bulgular belirtilmiştir. Homosistein düzeyine olan etkinin bir sınıf etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (64). Gemfibrozilin ise plazma homosistein düzeylerine etkisinin olmadığı görülmüştür (65). Bu konuda miks hiperlipidemisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada da fenofibratla serum homosistein düzeylerinde %35.8 artış görülürken atorvastatin alanlarda değişiklik olmamıştır (66).

### III - MATERYAL VE METOT:

Tek merkezli prospektif çalışmamıza, çalışma protokolüne etik kurul onayı alındıktan sonra geçildi. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi, onayları alındı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde son dönem böbrek hastalığı nedeniyle, en az 6 aydır düzenli olarak haftada 3 kez hemodiyalize giren, 28'i bayan 8'i erkek olmak üzere toplam 36 kronik böbrek yetmezliği hastası (yaş ortalaması 52,6±13,8 yıl) alındı, fizik muayeneleri yapılarak çalışmaya dahil edildiler. 14'ü diabetik olan hastaların 11'i insülin kullanmaktaydı. Toplam 7 hastada ise Anti HCV (+) idi. Hiçbir hastada HbsAg pozitifliği yoktu. Çalışma başlangıcında hastaların 2'sinde şiddetli, 18'inde orta derecede, 16'sında ılımlı hiperhomosisteinemi mevcuttu.

#### Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Altı aydan daha kısa süreli ve/veya yetersiz derecede hemodiyalize girenler (haftada iki kez girenler, Kt/V <1,2 olanlar),
- Son 3 ayda; geçirilmiş veya aktif enflamatuvar hadisesi-enfeksiyon odağı , geçirilmiş cerrahi operasyon-travma hikayesi, MI hikayesi olanlar,
- Kanser hastaları,
- AV fistül problemi - fistül yeri enfeksiyonu olanlar,
- AV fistül dışı yollarla ( kateter veya greft) hemodiyalize alınanlar,
- Kan şekeri regüle olmayan diabetikler (HbA1C >7),
- Hipoalbuminemisi olanlar (albumin < 3,5 gr/dL),
- Vücut kitle indeksi 18 kg/m<sup>2</sup>' nin altı ve 30 kg / m<sup>2</sup> nin üzeri olanlar,
- Derin anemisi olanlar (Hb < 10 gr/dL),
- Parat hormonu >300 pg/mL olanlar,
- Sedimantasyonu >50 mm/saat olanlar,

- Sigara kullananlar,
- Kontrolsüz hipertansifler (medikal tedaviye rağmen prediyaliz kan basıncı 140/90 mmHg'nın üzerinde olanlar),
- Serum transaminazları yüksek hastalar,
- Kemoterapötik-immünosupresif ilaç alanlar.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- LDL değeri diyetle rağmen 100 mg/dL'nin üzerinde olanlar,
- Haftada 3 kez, 4'er saat süreyle, yeterli derecede, aynı doz standart heparinle, aynı semisentetik diyaliz membranı kullanılarak AV fistülden bikarbonatlı hemodiyalize giren ve kuru ağırlığına ulaşmış hastalar,
- En az 6 aydır B kompleks vitamin ve folik asit preparatlarını düzenli olarak alanlar,
- Nütrisyonel açıdan belirgin problemi olmayanlar,
- Son 3 aydır statin tedavisi almayanlar,
- Statinlere karşı bilinen intoleransı olmayanlar,
- Başka bir diyet ve/veya ilaç çalışmasına alınmamış olanlar.

Çalışmaya alınan hastaların demir preparatları-eritropoetin, antihipertansif ilaç, D vitamin kullanımlarında, diyet alışkanlıklarında değişiklik yapılmadı. Hiçbir hasta esansiyel aminoasit ve aspirin preparatı almadı.

Tüm hastaların; yaş, vücut ağırlığı, VKİ, arteriyel kan basıncı, eşlik eden hastalıkları, diyaliz süreleri, antihipertansif, D vitamini, parantral demir, eritropoetin kullanım bilgileri kaydedildi. Vücut ağırlığı hastaların hemodiyalizden çıkıştaki kuru ağırlıkları şeklinde, ayakkabısız hafif kıyafetlerle hemodiyaliz tartısında ölçülen değerleri olarak alındı. Bir haftada 3 seans öncesinde ölçülen kan basıncı ortalamaları, hastaların kan basıncı değerleri olarak alındı. Hemodiyaliz başlangıcında ölçülen sistolik kan

basıncı $\geq$ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı $\geq$ 90 mm Hg olanlar hipertansif kabul edildi. LDL değeri; (total kolesterol)-(trigliserit/5)-(HDL)=LDL formülüyle hesaplandı (94).

Çalışma başlangıcında ve 3 ay süreyle 20 mg / gün atorvastatin aldıktan sonra alınan kan örnekleri, haftanın ikinci hemodiyaliz seansından önce, 10-12 saatlik bir gecelik açlığı takiben, sabah aynı anda alındı. İlaç başlandıktan 15 gün sonra kontrol edilen ve çalışma sonunda bakılan SGOT - SGPT - CPK enzim değerleri tüm hastalarda normal idi. Hastaların hiçbirinde intolerans-toksisite ile ilişkili olabilecek bulgu görülmedi, tamamı çalışmayı tamamladı.

Çalışma süresince hiçbir hastada klinik olarak belirgin herhangi bir enfeksiyon (pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, fistül enfeksiyonu) geçirmedi.

Hastalardan 20'si antihipertansif ilaç almıyordu. Antihipertansif kullananlardan 5'i kalsiyum kanal blokeri, 4'ü ACE (Anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü, 3'ü ARB (Anjiotensin reseptör blokeri), 3'ü beta bloker, 1'i de kalsiyum kanal blokeri+ACE inh. +beta bloker birlikte almaktaydı.

Hemoglobin ve lökosit değerleri için hastalardan alınan kan örnekleri SÜMTF Merkez Hematoloji Laboratuvarı'nda Beckman Coulter-Coulter Gen S tam kan sayım cihazıyla çalışıldı. Serum total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, albumin değerleri SÜMTF Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Abbott Aeroset cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Serum ferritin değerleri için alınan kan örnekleri SÜMTF Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Beckman Coulter DXI cihazında kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. Yine homosistein için alınan kan örnekleri en geç 10 dakika içinde santrifüj edilip serumları ayrılarak, SÜMTF Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda HPLC (High Pressure Liquide Cromotography ) metoduyla Chrom Systems cihazında çalışıldı. CRP

için hastalardan alınan kan örnekleri SÜMTF Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Dade Behring cihazında nefelometrik metotla çalışıldı.

Çalışmamızda kullanılan parametrelerin birim ve normal değerleri aşağıdaki gibidir:

- \* Hemoglobin : 12,1-17,2 gr / dL
- \* Lökosit : 4000-10.000 / mm<sup>3</sup>
- \* Total Kolesterol : 130-240 mg / dL
- \* Trigliserit : 0-149 mg / dL
- \* HDL : 30-70 mg / dL
- \* LDL : 70-150 mg / dL
- \* Ferritin : 11-306 ng / mL
- \* Albumin : 3,5-5 gr / dL
- \* CRP : 0-5 mg / L
- \* Homosistein : 5,5-17 mcmol /L
- \* SGOT : 5-34 u/L
- \* SGPT : 0-55 u/L
- \* CPK : 38-234 u/L
- \* Parathormon : 5-69 pg/mL

### **İstatistik:**

İstatistiki değerlendirme için SPSS 10,0 Windows programı kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası elde edilen sonuçlardan normal dağılımlar bağımlı 2 örnek t testi ile, normal dağılmayanlar wilcoxon testi ile değerlendirildi. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.



#### IV - BULGULAR:

Çalışmamıza Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde hemodiyalize girmekte olan 28'i bayan 8'i erkek olmak üzere toplam 36 kronik böbrek yetmezliği hastası (yaş ortalaması 52,6 ±13,8 yıl) alınmış ve tamamı çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmada 20 mg/gün atorvastatin tedavisini, 3 ay süreyle tüm hastalar, düzenli olarak aldılar. Tedavi öncesinde ve sonrasında alınan kan örneklerinde, hastaların hemoglobin, lökosit, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, ferritin, CRP, homosistein, albumin düzeylerinin atorvastatin kullanımıyla istatistiki olarak anlamlı düzeyde değişip değişmediği incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri ise özetle tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri

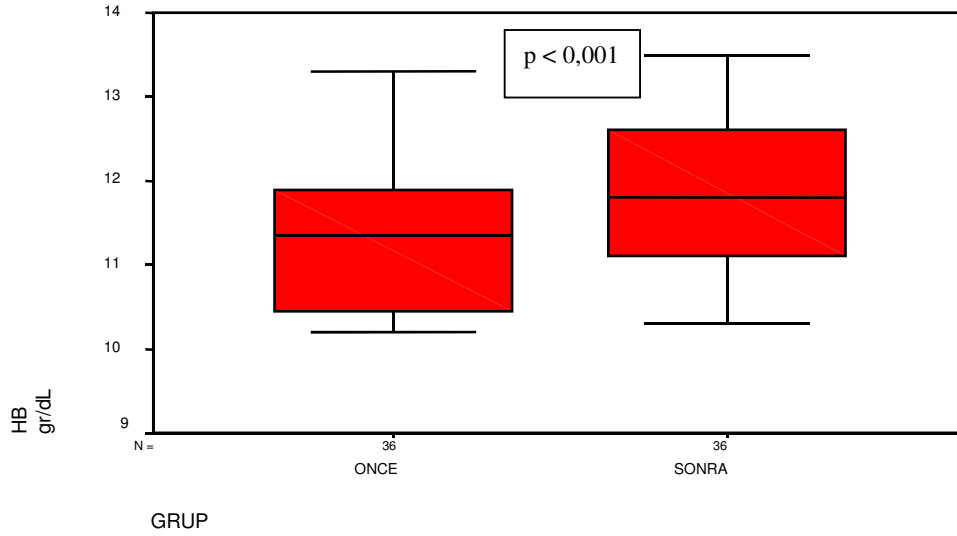
|   |            |
|---|------------|
| Erkek Hasta                                 | 8          |
| Kadın Hasta                                 | 28         |
| Yaş ( yıl )                                 | 52,6 ± 14  |
| Diyaliz Süresi ( yıl )                      | 4,41 ± 3,2 |
| Vücut Kitle İndeksi ( kg / m <sup>2</sup> ) | 25,00 ± 4  |
| Kt / V                                      | 1,32 ± 0,3 |
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)                 | 130 ± 16   |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg)                | 76 ± 9     |
| Antihipertansif Kullanan                    | 16         |
| Diabetik Hasta                              | 14         |
| İnsülin Kullanan                            | 11         |
| Eritropoetin Kullanan                       | 27         |
| Parenteral Demir Kullanan                   | 26         |
| Anti HCV (+) Hasta                          | 7          |
| HbsAg (+) Hasta                             | 0          |

Tablo 3: Atorvastatin kullanımı öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri:

| Parametre                   | Atorvastatin Öncesi | Atorvastatin Sonrası |                    |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| Hb<br>(gr/dL)               | 11,3 ± 0,8          | 11,8 ± 0,8           | t=4,931, p<0,001   |
| WBC<br>( /mm <sup>3</sup> ) | 6833 ± 1729         | 6258 ± 1657          | t=2,350, p=0,025   |
| CRP<br>(mg/L)               | 11,3 ± 14,9         | 6,0 ± 4,5            | z=-3,702, p< 0,001 |
| Ferritin<br>(ng/mL)         | 488 ± 178,2         | 420 ± 149,8          | t=3,823, p=0,001   |
| Total Kolesterol<br>(mg/dL) | 204,8 ± 26,3        | 186,5 ± 36,3         | t=4,714, p=0,001   |
| Trigliserit<br>(mg/dL)      | 177,1 ± 69,9        | 160,8 ± 75,5         | z=-1,705, p=0,088  |
| HDL<br>(mg/dL)              | 40,4 ± 6,2          | 39,7 ± 7,9           | t=0,731, p=0,469   |
| LDL<br>(mg/dL)              | 130,1 ± 21,6        | 113,2 ± 25,8         | z=-4,000, p<0,001  |
| Albumin<br>(gr/dL)          | 4,15 ± 0,30         | 4,24 ± 0,22          | t=2,370, p=0,023   |
| Homosistein<br>(mcmol/L)    | 28,8 ± 16,9         | 20,6 ± 11,5          | z=-4,863, p<0,001  |
| Sedimantasyon<br>(mm/saat)  | 26,8 ± 10,2         | 20,7 ± 7,8           | t=3,445, p=0,001   |

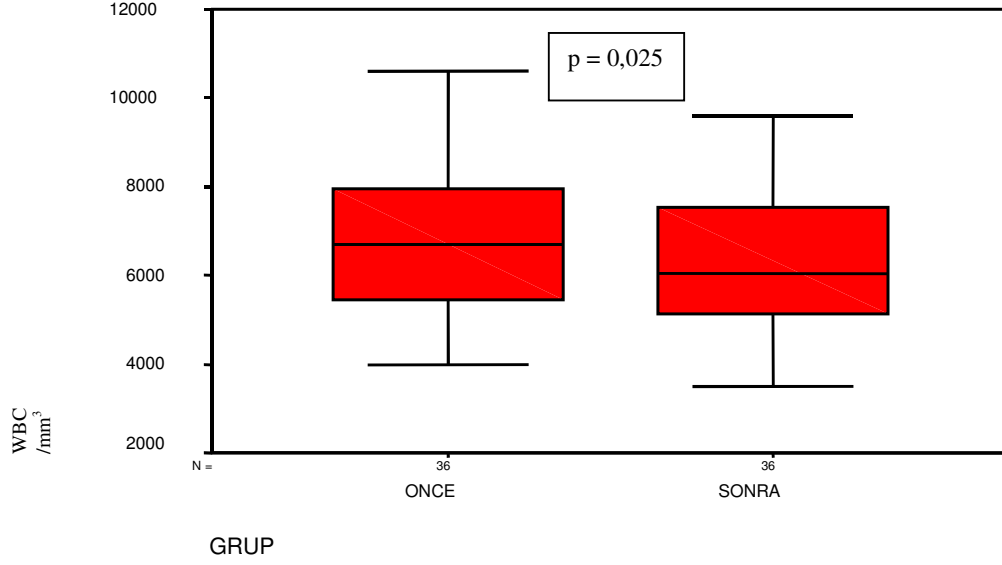
Atorvastatin kullanımı sonrası elde edilen sonuçlar incelendiğinde; hemoglobin, lökosit, ferritin, total kolesterol, HDL, albumin, sedimantasyon gibi normal dağılan değerlerin istatistiki anlamlılığı bağımlı 2-örnek t-testi ile değerlendirildi. CRP, trigliserit, LDL, homosistein gibi normal dağılmayan değerlerin istatistiki anlamlılığı ise wilcoxon testi ile değerlendirildi.

Çalışma başlangıcında ortalama hemoglobin değeri  $11,3 \pm 0,8$  gr/dL iken 3 aylık 20 mg/gün atorvastatin kullanımı sonrasında  $0,5$  gr/dl artış ile ortalama  $11,8 \pm 0,8$  gr/dl'ye yükseldi. Hemoglobin düzeyindeki %4,4'lik bu artış istatistiki olarak anlamlıydı ( $t = 4,931$ ,  $p < 0,001$ ).



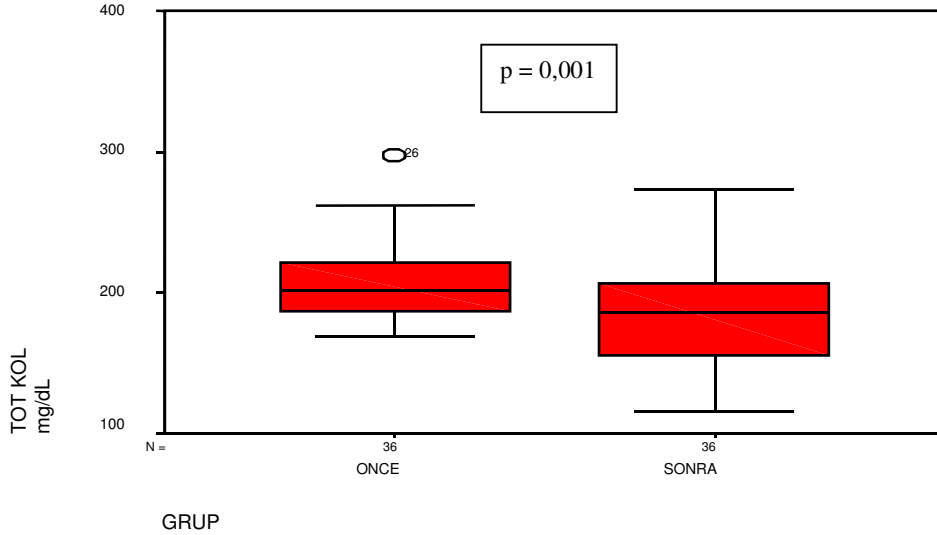
Şekil 2: Atorvastatin kullanımı öncesi ve sonrası hemoglobin düzeyleri

Çalışma başlangıcında  $6833 \pm 1729/\text{mm}^3$  olan ortalama lökosit değeri atorvastatin kullanımı sonrasında  $6258 \pm 1657/\text{mm}^3$ 'e düştü. Lökosit değerindeki bu azalma da istatistiki olarak anlamlıydı ( $t = 2,350$ ,  $p = 0,025$ ).



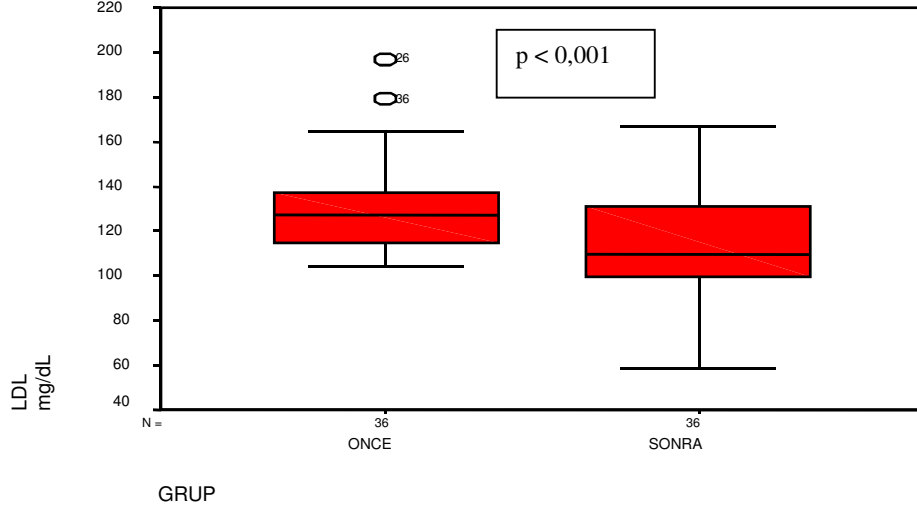
Şekil 3: Atorvastatin kullanımı öncesi ve sonrası lökosit değerleri

Çalışmamızın başlangıcında hastalarımızın ortalama total kolesterol düzeyi  $204,8 \pm 26,3$  mg/dL idi. 3 aylık atorvastatin kullanımı sonrasında %8,9 bir azalma görülerek  $186,5 \pm 36,3$  mg/dL'ye düştü. Total kolesterol düzeyindeki ortalama %8,9'luk bu azalma istatistiki açıdan oldukça anlamlıydı ( $t= 4,714$ ,  $p= 0,001$ ).



Şekil 4: Atorvastatin kullanımı öncesi ve sonrası total kolesterol düzeyleri

Hastalarımızda atorvastatin kullanımı öncesi ortalama  $130,1 \pm 21,6$  mg/dL olan LDL değeri, ortalama  $16,9$  mg/dL azalma ile  $113,2 \pm 25,8$  mg/dL'ye düştü. LDL değerindeki bu azalma istatistiki olarak anlamlıydı ( $z = -4,000$ ,  $p < 0,001$ ).

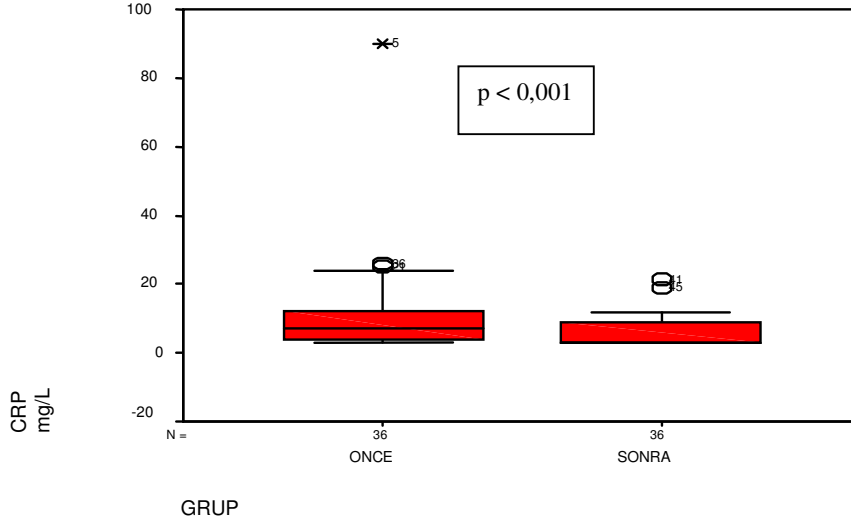


Şekil 5: Çalışma başlangıcında ve sonunda LDL değerleri

Atorvastatin kullanımının HDL düzeylerine etkisi değerlendirildiği zaman; başlangıçta ortalama olarak  $40,4 \pm 6,2$  mg/dL olan HDL düzeyleri  $0,6 \pm 5,6$  mg/dL azalarak  $39,7 \pm 7,9$  mg/dL'ye düştü. %1.7 oranındaki bu azalma istatistiki olarak anlamlı değildi ( $t = 0,731$ ,  $p = 0,469$ ).

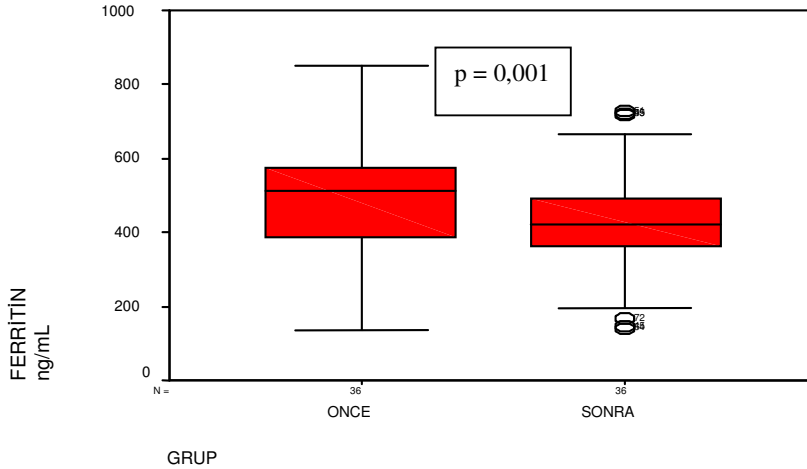
Çalışmamızda atorvastatin kullanımının etkisinin değerlendirildiği bir diğer lipit parametresi olan trigliserit düzeylerinde de anlamlı bir değişim görülmedi. Ortalama değerlerde  $177,1 \pm 69,9$  mg/dL olan başlangıç değerinde, ortalama  $16,3$  mg/dL'lik azalmayla  $160,8 \pm 75,5$  mg / dL'ye düşüş görüldü ( $z = -1,705$ ,  $p = 0,088$ ).

İnflamatuvar tablonun göstergesi olarak incelediğimiz CRP düzeylerinde hastalarımızda anlamlı azalma görüldü. Çalışmamızın başlangıcında ortalama olarak,  $11,3 \pm 14,9$  mg/L olan CRP düzeyleri ortalama  $5,3$  mg/L azalma sağlanarak  $6,0 \pm 4,5$  mg/L'ye düştü ( $z = -3,702$ ,  $p < 0,001$ ).



Şekil 6: Atorvastatin kullanımının CRP düzeylerine etkisi

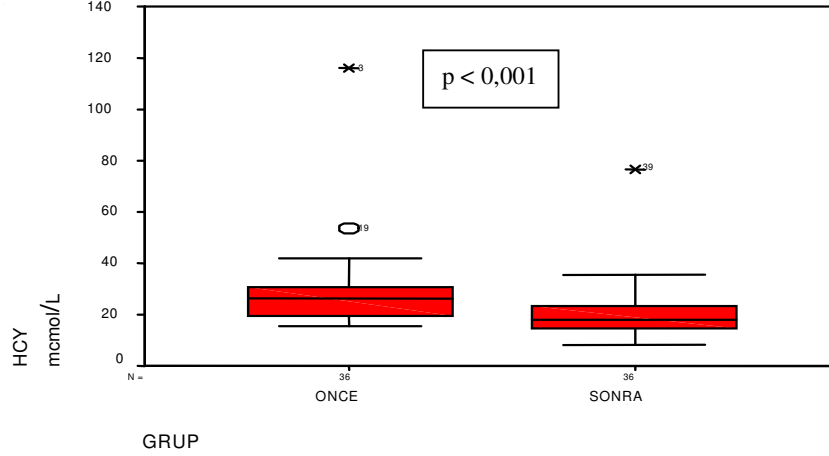
Ferritin düzeylerinde de istatistiki olarak anlamlı derecede azalma görüldü. Atorvastatin öncesinde  $488,7 \pm 178,2$  ng/mL olan ferritin ortalama değeri,  $67,9$  ng/mL'lik %13,9 azalma ile  $420,8 \pm 149,8$  ng/mL'ye düştü ( $t = 3,823$ ,  $p = 0,001$ ).



Şekil 7: Atorvastatin tedavisinin ferritin düzeylerine etkisi

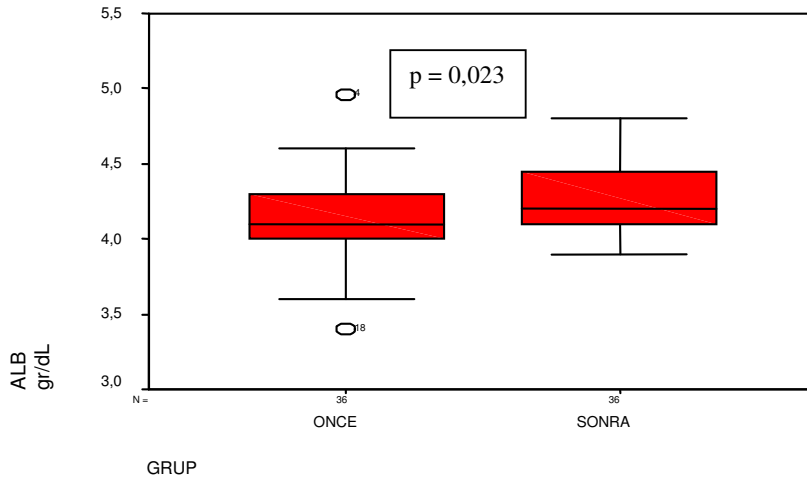
Bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olan homosistein düzeylerine, hemodiyaliz hastalarında atorvastatin tedavisinin etkisini incelediğimizde ortalama değerlerde  $28,8 \pm 16,9$  mcmol/L olan başlangıç değerlerinde,  $8,1$  mcmol /L'lik azalma ile,  $20,6 \pm 11,5$  mcmol/L'ye anlamlı derecede bir düşüş görüldü ( $z = -4,863$ ,  $p < 0,001$ ). Çalışma

sonrası şiddetli hiperhomosisteinemi bulunan hasta sayısı 2'den 1'e, orta derecede hiperhomosisteinemi bulunan hasta sayısı 18'den 5'e düştü, 3 hastada normal düzeylere ulaşıldı.



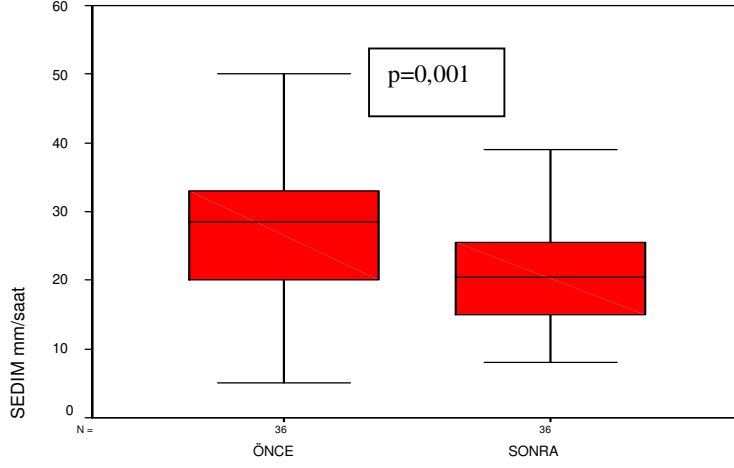
Şekil 8: Atorvastatin kullanımı ile homosistein düzeylerindeki değişiklik

Çalışmamızda nutrisyonel tablonun göstergesi olarak incelediğimiz serum albumin düzeylerinde atorvastatin kullanımı sonrasında istatistiki olarak anlamlı oranda artış görüldü. Ortalama  $4,15 \pm 0,30$  gr/dL olan başlangıç değerinde  $0,09 \pm 0,23$  gr/dL farkla  $4,24 \pm 0,22$  gr / dL'ye artış görüldü ( $t = 2,370$ ,  $p = 0,023$ ).



Şekil 9: Atorvastatin kullanımının serum albumin düzeylerine etkisi

Son olarak da sedimentasyon deęişiklięini inceledięimizde çalıřmaya bařlarken hastaların ortalama  $26,8 \pm 10,2$  mm/saat olan sedimentasyon deęerleri çalıřmanın sonunda ortalama  $20,7 \pm 7,8$  mm/saate dūřtū. Bu dūřūř istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $t=3,445$ ,  $p=0,001$ )



şekil 10: Atorvastatin kullanımı ile sedimentasyon



## V - TARTIŞMA:

Günümüzde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, tıp ve teknoloji alanındaki tüm gelişmelere-yeniliklere rağmen, genel popülasyonda olduğu kadar, SDBH hastalarında da, başlıca morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu tablonun nedenlerinin ortaya konması ve etkin şekilde tedavisi ile istenen risk azalmasını sağlayabilmemiz mümkün olabilir.

Aterosklerotik süreçte hiperkolesteroleminin rolü kesin ve net olarak ortaya konmuştur, kolesterol yanında etkili olabilecek başka faktörlerin de olabileceği uzun bir süreden beri tartışılmıştır. Bu doğrultuda yapılan çalışmalarla inflamatuvar ve nütrisyonel özelliklerin yanında homosisteinin de aterosklerotik süreçte etki ettiği tespit edilmiştir (7).

Yapılmış çalışmalardan elde ettiğimiz veriler-bulgular göstermiştir ki, statinler olarak bilinen 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü antihiperlipidemik ilaçlar, lipit düşürücü etkilerinden ayrı olarak, kardiyovasküler hasarın önlenmesinde pek çok farklı mekanizmayla bize katkı sağlayabilirler. Ateroskleroza; endotel hücrelerinin apoptozunu-fibroblastların arteriyel tunika mediaya etkisini-ateromu oluşturan immün süreci-proinflamatuvar sitokin ağını engelleyerek önlerler (8).

Bu gruptaki ilaçlardan olan atorvastatin hemodiyaliz tedavisindeki hastalarda uygun farmakokinetik profil gösterir, plazma yarı ömrü diğer statinlerden uzundur, tüm gün terapötik etkinlik sağlar. Temel olarak safra yolları ile atılır, dializ klirensi esasen plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle düşüktür (67).

Genel popülasyondaki başlıca mortalite ve morbidite nedeni olan kardiyovasküler hastalığı önleme konusunda, lipit parametreleri üzerine olan etkileri konusunda bu ilaçlarla pek çok çalışma yapılmıştır.

Biz de kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalarımızda bir çalışma yaptık. Atorvastatinin antihiperlipidemik etkilerinin yanında pleotropik etkileri ile yeni tanımlanan kardiyovasküler risk faktörleri olan inflamasyon ve homosistein düzeylerine olan etkisini, hemoglobin ve nütrisyonel gösterge olarak da serum albumin düzeyi üzerine olan etkilerini birarada değerlendirmeyi amaçladık.

Koroner kalp hastalığı olan hastalarda simvastatinle lipit düşürücü tedavinin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi 4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) çalışması ile değerlendirilmiş. 4444 hastayla yapılan ortalama 5.4 yıllık takip süreli bu çalışmada, LDL'de %35 azalma sağlanırken majör kardiyak olay ve koroner ölümlerde anlamlı azalma görülmüştür. Simvastatinle uzun dönem tedavinin güvenli olduğu ve koroner kalp hastalarında sağkalımı artırdığı görülmüştür (68).

Kalp Koruma Çalışması (Hearth Protection Study) statinlerle yapılan çalışmaların en büyüklerinden birisidir. Bu çalışmada daha önceden KVH veya diabeti olan 40-80 yaş arası erişkinlere, günlük 40 mg simvastatin veya plasebo verilmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite, koroner ölüm oranında %18'lik azalmaya bağlı olarak önemli oranda azalmıştır. Non fatal MI/koroner ölüm, non fatal inme/fatal inme, koroner/nonkoroner revaskülarizasyon gibi birincil olaylarda da anlamlı azalma görülmüştür (69).

Büyük bir ikincil KVH önleme çalışması olan GREACE çalışmasında koroner kalp hastalığı belirlenmiş 1600 Yunanlı hastada belirgin LDL-kolesterol düşüşleri sağlayacak dozlarda atorvastatin kullanımı değerlendirilmiştir. Atorvastatin alan (ortalama 24 mg/ gün dozda) 800 hastanın %95'inde lipit düşürücü hedefe ulaşılmıştır (LDL %45-50 azalmış, HDL %7 artmış). Atorvastatin kullanımıyla toplam mortalite, koroner mortalite, koroner morbidite ve inme azalmıştır (70).

En az 3 kardiyovasküler risk faktörüne daha sahip olan hipertansif hastalarla yapılan ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) çalışmasının lipit düşürücü kolunda ise, açlık olmayan total kolesterolü 6,5 mmol/L veya altındaki 10305 hastaya 10mg/gün atorvastatin verilmiştir. Nonfatal MI ve fatal koroner kalp hastalığı riskinde %36 risk azalması tespit edilmiştir (71).

CARDS (Tip 2 diabetiklerde atorvastatin ile kardiyovasküler hastalıklardan primer koruma) çalışması; günlük 10 mg atorvastatin tedavisi ile KVH hikayesi olmayan ve yüksek LDL kolesterol düzeylerine sahip olmayan tip 2 diabetik hastalarda 2838 hasta ile çok merkezli randomize plasebo-kontrollü olarak yapılmış, majör kardiyovasküler olaylarda %37, inme riskinde %48 ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde %27'lik bir azalma sağlandığını göstermiştir (72).

Statin grubu antihiperlipidemik ilaçlar kronik böbrek hastalarında da pek çok araştırmaya konu olmuştur. Kronik böbrek bozukluklu olan hastalarda statin tedavisiyle sonlanım noktası olarak renal fonksiyon ve proteinüri olan çok sayıda çalışma yapılmıştır (59).

Son dönemde yapılan önemli bir çalışmada; Bianchi ve arkadaşları önceden renal hastalığı olan, ACE inh./ARB tedavisi almakta olan hastalarda, kronik renal hasarın ve proteinürinin progresyonuna atorvastatin kullanımının etkisini değerlendirmiştir. Bir yıllık tedavi sonunda 24 saatlik protein kaybının anlamlı azaldığı, renal fonksiyonun ise stabil kaldığı görülmüştür (73).

Erken Ig A nefropatili 30 çocuk ile yapılan benzer bir çalışmada 12 aylık fluvastatin tedavisinin proteinüri, hematüri ve serum kreatinin düzeylerine belirgin olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (74).

404 hastayı kapsayan 13 kontrollü çalışmanın Fried ve arkadaşlarınca yapılan metaanalizinde; başlıca statinlerle yapılan lipit düşürücü tedavi kullanımıyla renal

fonksiyonların kaybında kontrol grubuna kıyasla 1,9 ml/dk-yıl kadar koruyucu etki gösterilmiştir (75). Yine statin kullanımıyla renal transplant vakalarında kronik allogreft nefropatisi yönünden yararlı etkiler görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (76). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olanlarda simvastatin tedavisiyle GFR'de ve efektif renal plazma akımında artış tespit edilmiştir (77).

CARE çalışmasına alınan hastalardan yapılan bir alt grup analizinde GFR < 60 ml/dk-1.73 m<sup>2</sup> olan hastalar orta dereceli kronik renal yetmezlik olarak kabul edilmiş ve bunların tümünde GFR düşüşü pravastatin alanlarla plasebo alanlar arasında belirgin olarak farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte bu hastalardan başlangıçta daha düşük GFR değeri olanlar, pravastatin kullanımıyla tedavi sonu GFR ve renal fonksiyon kaybı yavaşlaması açısından, daha fazla fayda görmüşlerdir. Pravastatinle aynı zamanda proteinürisi olanlarda olmayanlara kıyasla renal kayıp daha az bulunmuştur (78).

Kronik böbrek hastalarında lipit düşürücü tedavinin faydalarını gösteren başka çalışmalar da vardır. Çok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada; 2102 böbrek transplantasyonu yapılmış hastaya, 40-80 mg fluvastatin 5-6 yıl süreyle verilmiştir. LDL kolesterol düzeyleri %32 azalmıştır. Primer sonlanım noktası olan myokard infarktüsü ve kardiyak ölüm gibi olaylarda belirgin değişiklik olmamasına rağmen fluvastatin alanlarda kardiyak ölüm ve nonfatal MI daha az görülmüştür. Koroner girişim ve diğer sekonder sonlanım noktalarında iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (79).

Bir başka çalışma-4D çalışmasında (Deutsche Diabetes Dialyse Studie) 1255 tip 2 diabetik kronik hemodiyaliz hastası alınmış. Yarısı kadarına 20 mg atorvastatin diğer yarısına ise plasebo 4 yıl süreyle verilmiştir. Statin tedavisi güvenli ve etkili olarak LDL kolesterol düzeyini çalışma periyodunca %42 düşürmüştür. Bununla birlikte primer sonlanım noktası olan kardiyak ölüm, nonfatal MI, fatal veya nonfatal inme oranları %8 kadar istatistiki olarak anlamsız düzeyde düşmüştür. Araştırmacılar bu sonuçların statin

tedavisinin kardiyovasküler hastalık ilerlemişken çok geç başlatılmasına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Tedavinin hastalık ilerlemeden erken dönemlerde başlatılmasının daha iyi olabileceği belirtilmektedir (29, 80).

Statinlerin tip 2 diabetli hastalarda kardiyovasküler olay sıklığını azalttığı bilinmektedir. Ancak hemodiyalize giren benzeri hastalarda statinlerin yararı henüz değerlendirilmemiştir. Son dönemde yayınlanan çok merkezli hemodiyalize giren tip 2 diabetik 1255 hastanın, 20 mg/gün atorvastatin veya plaseboya randomize edildiği bir çalışmada primer sonlanım noktası olarak kardiyak nedenler-nonfatal MI ve inmeden kaynaklanan ölümler alınmıştır. Sekonder sonlanım noktası olarak ise tüm nedenlerden, tüm kardiyak ve serebrovasküler olaylardan birlikte kaynaklanan ölümler alınmıştır. Dört haftalık tedaviden sonra atorvastatin alanlarda ortalama LDL-kolesterol %42 , plasebo alanlarda ise %1.3 azalmıştır. Ortalama 4 yıllık takipte atorvastatinin primer sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm-nonfatal MI ve inme üzerine belirgin etkisi görülmemiştir (81).

Risk atışı olan hasta gruplarında hedef lipit değerlerine ulaşmanın yanında daha düşük LDL-kolesterol düzeylerinin daha da yararlı olacağını düşünen bilim adamları mevcuttur. LDL-kolesterol düzeyleri klavuzlarda belirtilen hedeflerin üzerinde olmayan hastalarla yapılmış statin tedavisine dayalı çalışmalar da bulunmaktadır (71, 82). Bu hususta ileride yapılacak geniş ve kapsamlı çalışmalarla daha ayrıntılı bilgi ve veriler elde edilebilecektir.

Statin tedavisinin yoğunluğu, hangi dozda olması konusu da araştırılmıştır. Yoğun tedavinin LDL ve CRP düzeylerinde daha fazla düşümlere yol açtığı, bu sayede hastalık progresyonuna daha olumlu etkileri olacağı düşüncesiyle, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olduğu belirlenmiş olan 502 hastayla, intravasküler ultrasonografi kullanılarak yapılan bir çalışmada, hastalar ılımlı ( 40 mg / gün pravastatin) ve yoğun (80

mg/gün atorvastatin) statin tedavisine randomize edilmiş, CRP ve LDL düzeyleri başlangıçta ve çalışma sonunda çalışılmıştır. 18 ay sonra hastalık progresyonunu değerlendirmek için tekrar ultrasonografi yapılmış. Tüm hastalarda LDL ve CRP düzeyleri önemli derecede azalmıştır. Düşüş yüzdeleri yapılan analizlerle aterosklerozun progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Yoğun statin tedavisi alan grupta ılımlı tedavi alanlara kıyasla hastalık progresyonundaki azalma oranı , aterojenik lipoproteinler ile CRP'deki düşüşler daha belirgin bulunmuştur (83).

80 mg/gün atorvastatin veya 40 mg/gün pravastatin tedavisiyle; LDL kolesterol ile CRP düzeyleri arasındaki farkın ve tekrarlayan MI veya koroner nedenlerden ölüm riskinin değerlendirildiği bir başka çalışmada 3745 akut koroner sendromlu hasta alınmıştır. Çalışma sonrası elde edilen veriler göstermiş ki statin tedavisiyle 2 mg/L altındaki hedef CRP düzeylerine ulaşan akut koroner sendromlu hastalarda, olaysız hayatta kalımda, hangi LDL kolesterol düzeyinde olursa olsun belirgin gelişme görülmüştür. LDL kolesteroldeki düşüşle CRP'deki düşüş arasında statin tedavisi yoğunluğu farketmeksizin hastadan hastaya değişen bir ilişki tespit edilmiştir. Bu veriler göstermiştir ki, kardiyovasküler riski statin tedavisine dayanarak yoğun şekilde düşüren stratejiler kolesterol düzeyleri kadar inflamasyonu da monitorize etmelidirler. PROVE IT-TIMI çalışmasında LDL düzeylerini 70 mg/dL'nin altına indirmenin önemi gösterilmiş olmasına rağmen, olaysız hayatta kalımın, aynı zamanda CRP düzeylerinin 2 mg/L'nin altına inmesine de bağlı olduğu görülmüştür (82, 84).

Biz çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarına hepatotoksisite ve rabdomiyoliz riski nedeniyle 20 mg/gün atorvastatini 3 ay süreyle verdik. Çalışma esnasında ve sonrasında hiçbir hastamızda klinik ve laboratuvar olarak bu yan etkiler görülmedi. Daha yüksek dozlarda daha uzun süreli tedaviler belki daha değişik sonuçlar doğurabilir.

Hastalarımızda atorvastatinin lipit değerleri üzerine etkilerini değerlendirdiğimizde total kolesterol ve LDL düzeylerinde anlamlı azalma görüldü. Total kolesterol değerlerinde  $204,8 \pm 26,3$  mg/dL'den  $186,5 \pm 36,3$  mg/dL'ye %8.9'luk bir azalma gördük ( $p=0,001$ ).  $130,1 \pm 21,6$  mg/dL olan LDL değeri, ortalama %13 azalma ile  $113,2 \pm 25,8$  mg/dL'ye düştü ( $p<0,001$ ). Önceden yapılan çoğu çalışmanın tersine HDL düzeylerinde trigliserit değerlerinde olduğu gibi istatistiki açıdan anlamlı değişiklik görülmedi.

Evre 4 ve 5 kronik böbrek hastalarında dislipidemi tedavisinde K/DOQI klinik uygulama kılavuzları takip edilmelidir (29).

Daha önceki yıllarda hazırlanan kılavuzlarda hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıkla kolesterol düzeyleri arasında sıklıkla gözlenen ters ilişkiyi gösteren çalışmalar ele alınmıştır. Yüksek kolesterol düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında daha iyi sonuçlar doğurduğu önceki çalışmalarda görülmüştü (29). Son dönemde; hastalık, inflamasyon ve kötü beslenmenin dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi etkileyebileceğini ele alan bir çalışma yapılmıştır. Kolesterol düzeyleri ile tüm nedenlerden ve kardiyovasküler kaynaklı mortalite oranlarını araştıran prospektif bu çalışmaya diyaliz tedavisine yeni başlayan 823 hasta alınmıştır. Ortalama 2.4 yıllık takipte 159'u kardiyovasküler nedenli 324 ölüm meydana gelmiştir (85). İnflamasyon ve malnütrisyon varlığında ortalama serum kolesterol düzeyi, yokluğuna göre daha düşüktü. Başlangıç kolesterol düzeyi daha yüksek olan hastalarda tüm nedenlerden mortalite oranı daha düşüktü. Aksine inflamasyon ve malnütrisyon yokken daha yüksek kolesterol düzeyleri artmış risk ile ilişkiliydi. İnflamasyon ve malnütrisyon varken KVH için mortaliteye yönelik ters orantı istatistiki olarak anlamlı değildi, inflamasyon ve malnütrisyon yokken ise kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler nedenli mortalite arasında pozitif ilişki gözlenmekteydi. Yazarlar tarafından total kolesterol düzeyleri ile mortalite

arasındaki bu ters ilişki yüksek kolesterol düzeylerinin koruyuculuğuna değil, inflamasyon ve malnütrisyondun sistemik olarak kolesterol düşürücü etkisine bağlanmıştır. Bu bulgular diyaliz hastalarında hiperkolesteroleminin tedavisini desteklemektedir (29, 85).

Statinlerin hiperlipidemisi, diabeti, kardiyovasküler hastalığı olan hastalara uygulanmasıyla kardiyovasküler riski artıran inflamatuvar tablonun bir göstergesi olan serum CRP düzeylerinde de azalma sağladığı görülmüştür (61, 86, 87). Kısa ve uzun dönem itibariyle sağlanan, lipit düşürücü etkiden bağımsız bu azalma; başlangıçtaki CRP düzeyi yüksek olduğu zaman daha da belirgin olarak görülmektedir (86). 179 hasta ile yapılan bir çalışmada CRP'nin erken evredeki karotid aterosklerozu aktivitesinin bir habercisi olduğu sonucuna varılmıştır (88). 801 hasta ile yapılan MDRD çalışmasında ise diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri uyarlandığında CRP yüksek hastalarda, KVH oranı 1,73 kat daha artmış bulunmuştur. Yine 7719 hasta ve 25661 hemodiyaliz hastası ile yapılmış daha büyük çalışmalarda da nötrofil sayısı ile mortalite arasında doğrudan ilişki olduğu görülmüştür (30, 89, 90).

“Kolesterol ve Tekrarlayan Olaylar” (CARE) çalışmasına katılan hastalardan takibinde vasküler olay görülmeyen 477'sinin analizi ile statinlerin antiinflamatuvar etkilerini kuvvetli biçimde destekleyen bulgular elde edilmiştir, hs-CRP ile varlığı belirlenen persistan inflamasyon, tekrarlayan koroner olaylar için bir risk faktörüdür ve statin tedavisi bu riski belirgin azaltır (61). Kent ve arkadaşlarınca 130 hastada yapılan, CRP üzerinde atorvastatin ve pravastatinin etkilerinin kıyaslandığı bir çalışmada da, her iki ilaçla da CRP düzeyi belirgin azalmış (atorvastatin grubunda %36, pravastatin grubunda %22) ancak pravastatin grubunda bu azalma lipit düşüşünden bağımsız bulunmuştur (91).

Uzun dönem hemodiyaliz hastalarında atorvastatin etkisinin araştırıldığı, 33 hastayla yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, 6 aylık atorvastatin kullanımı sonrasında serum CRP düzeylerinde anlamlı düşüş, serum albumin



düzelelerindeyse anlamlı artış görülmüştür (8). Bundan başka, hiperlipidemik, diabetik ve KVH olan hastalara farklı statinlerin uygulanmasının serum CRP düzeylerinde düşüşe yol açtığı belirlenmiştir. Bu azalma, lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olmasının yanında, hem kısa hem de uzun dönemde elde edilmiş ve başlangıç CRP düzeyleri daha yüksekken daha belirgin bulunmuştur (8, 61, 86, 87). Ichihara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik hemodiyaliz hastalarına 24 hafta süreyle 20 mg/gün fluvastatin verilmiş ve serum CRP düzeylerinde belirgin azalma sağlanmıştır (92).

Kronik inflamatuvar bir süreç olarak da tanımlanabilen aterosklerozun spesifik durumlarında, statin tedavisinin potansiyel etkilerinin araştırılması, bu ilaçların hangi mekanizmalarla yararlı olduklarını ortaya koymamıza, böylece yeni hedefler belirlemize yardımcı olabilir.

Bu düşünceyle yapılan çalışmalardan birinde Williams ve arkadaşları, aterosklerotik maymunlarda statinlerden pravastatin kullanımının intimal vasa vasorumun proliferasyonunda azalma kadar, aterosklerotik plaklardaki makrofajların sayısında da azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada statin tedavisinin etkisi lipoprotein konsantrasyonundan veya plak boyutundan bağımsız bulunmuştur. Çünkü plak içindeki inflamatuvar hücrelerin sayısı, plak stabilitesinde vasa vasorum proliferasyonu kadar kritik özellik taşır (62). Benzer bir çalışmada, Shiomi ve arkadaşları da statinlerin ateroskleroz üzerindeki etkilerinin lipitten bağımsız olduğunu göstermiştir. LDL reseptörü olmayan tavşanlarda yapılan bir çalışmada pravastatin tedavisiyle, aterosklerotik yapılarıdaki lipit depozitleri ve makrofajların azaldığı ama bu yapılarıdaki düz kas hücre sayısının arttığı görülmüştür (93). Bağlantılı başka bir çalışmada; Bustos ve arkadaşları atorvastatin alan tavşanlarda, lipit düzeylerinin azalması ile birlikte, aterosklerotik lezyonların boyutlarında da azalma olduğunu, intimal monosit kemoatraktan proteinde azalma ve aterosklerotik lezyondaki makrofajların sayısında belirgin azalma olduğunu

tespit etmişlerdir (94). Weber ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da lovastatin veya simvastatin tedavisinin, bir monosit yüzey reseptörü olan CD 11 b salınımlarında azalma ile sonuçlandığı ve hiperkolesterolemik hastalarda endotele monosit adhezyonunu azalttığı görülmüştür (95).

Biz de çalışmamızda hastalarımızda atorvastatinin inflamatuvar tabloya etkisini değerlendirmek için lökosit, sedimentasyon, serum ferritin ve CRP düzeylerini tedavi öncesinde ve sonrasında araştırdık. Yalnız serum CRP düzeylerinde değil aynı zamanda lökosit, sedimentasyon ve serum ferritin değerlerinde istatistiki açıdan anlamlı azalma görüldü. Ortalama değerleri verecek olursak  $11,3 \pm 14,9$  mg/L olan CRP düzeyleri  $5,3$  mg/L azalma sağlanarak  $6,0 \pm 4,5$  mg / L 'ye düştü ( $z = -3,702$ ,  $p < 0,001$ ).  $488,7 \pm 178,2$  ng/mL olan ferritin değeri,  $67,9$  ng/mL'lik %13,9 azalma ile  $420,8 \pm 149,8$  ng/mL'ye düştü ( $t = 3,823$ ,  $p = 0,001$ ).  $26,8 \pm 10,2$  mm/saat olan sedimentasyon değerleri çalışmanın sonunda  $20,7 \pm 7,8$  mm/saate düştü ( $t = 3,445$ ,  $p = 0,001$ ).

İnflamasyon ve nutrisyonel durum arasındaki etkileşimler ise komplekstir. İnflamasyon etkisinin de multipl regresyon analizi ile hesaba katıldığı çalışmalar göstermiştir ki, düşük serum albumininden daha ziyade, inflamasyon kötü sonuçların habercisidir. Bununla birlikte inflamasyon ve diyetle protein alımı, serum albumin düzeylerini etkiler. Aslında inflamasyon, yeterli kalori ve protein alımına rağmen, serum protein düzeyleri ve vücut kompozisyonunda, PEM ile aynı değişikliklere neden olabilir. Son çalışmalar göstermektedir ki inflamatuvar sitokinler, vücutta protein sentezi ve katabolizma ile ilişkilidir, albumin sentezini azaltırlar (53, 96).

Ateroskleroz ve dolayısıyla kardiyovasküler risk üzerine etkileri olan malnütrisyona statin tedavisinin etkisini hastalarımızda serum albumin düzeyi ile değerlendirmeyi düşündük. Çalışma sonunda ortalama  $4,15 \pm 0,30$  gr/dL olan başlangıç

değerinde  $0,09 \pm 0,23$  gr/dL farkla  $4,24 \pm 0,22$  gr / dL'ye artış görüldü ( $t= 2,370$ ,  $p= 0,023$ ).

Genel popülasyonda olduğu gibi kronik böbrek hastalarında da bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilen aynı zamanda son zamanlarda nütrisyonel gösterge olarak da ifade edilen homosistein düzeylerini de çalışmamızda inceledik. Lipit düşürücü tedavilerin homosistein düzeylerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar daha önce de yapılmıştır. Fibratların hiperhomosisteinemiye neden oldukları, plazma total homosistein düzeylerinde %17-55,9 gibi oranlarda artışa yol açtıkları ve bu suretle de istenen kardiyovasküler korumayı yok ettikleri belirlenmiştir. Oysa, statinlerle yapılan çalışmalarda %18,5'a varan düşüşlerle %17,6'ya varan artışlar olduğu belirtilmiştir. Homosistein düzeyine olan etkinin bir sınıf etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (64). Gemfibrozilin ise plazma homosistein düzeylerine etkisinin olmadığı görülmüştür (65). Bu konuda miks hiperlipidemisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada da fenofibratla serum homosistein düzeylerinde %35,8 artış görülürken atorvastatin alanlarda değişiklik olmamıştır (66). Bizim vakalarımızın gıda alımı alışkanlıklarında, ilaç kullanımlarında, hemodiyaliz tedavilerinde değişiklik yapılmadı. Tedavi öncesi hastalarımızın ortalama homosistein düzeyleri  $28,8 \pm 16,9$  mcmol/L gibi oldukça yüksek bir düzeydeydi. Atorvastatin verilmesi ardından ortalama  $8,1$  mcmol/L azalma ile  $20,6 \pm 11,5$  mcmol/L'ye düştü ( $z= -4,863$ ,  $p < 0,001$ ).

Anemi tedavisinin ise kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler olayları önleyip önlemeyeceği bilinmemektedir. "Normal hematokrit" çalışmasında kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı olan 1200 hasta, hematokrit hedefi %30 veya %42'ye randomize edilmiş. Primer sonlanım noktası miyokardial infarktüs veya ölüm olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında sonuçlar itibariyle belirgin farklılık olmamasına

rağmen, çalışma yüksek hematokrit düzeyleri ile kötü sonuçlar gösterdiği eğilimi yüzünden erken sonlandırılmıştır (57).

Kanada Hemoglobin Normalizasyon Çalışması' nda sol ventrikül hipertrofisi veya sol ventrikül dilatasyonu olan 146 kronik böbrek hastasında hemoglobin düzeyini 10 veya 13 g/dL düzeyine getirecek dozda eritropoetin verilmiştir. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda sol ventrikül kas indeksindeki değişiklik, gruplar arasında benzer bulunmuştur. Bununla birlikte konsantrik sol ventrikül hipertrofisi olanlarda hemoglobini yüksek olan grupta sol ventrikül dilatasyonu daha az gelişmiştir (57, 97).

Aslında tüm inflamatuvar-nütrisyonel faktörlerin etkileşiminde diyaliz yeterliliğinin ve genel takibinin göstergesi olabilecek, kardiyovasküler mortaliteye etkisi tam olarak bilinmeyen, yaşam kalitesini etkileyecek hemoglobin düzeylerinde ise çalışmamız sonrasında istatistiki anlamlı derecede %4.4'lik bir artış görüldü (p=0,023).

Çalışmamızın zayıf yönleri olarak vaka sayısının azlığı, kadın cinsiyette vaka sayısının fazla oluşu, tedavi süresinin kısalığı söz konusu olabilir. Çalışmaya kabul edilme kriterleri kliniğimizde takip edilen hastalardan daha fazla vaka sayısına ve dengeli cinsiyet dağılımına ulaşmamızı engelledi. Rabdomyoliz ve toksik etkilerinin artabileceği endişesiyle de daha yüksek dozlarda statin kullanamadık.

Statinlerin bunca yararlı etkileri düşünüldüğünde “Kronik renal yetmezlik hastası neden statin almaz?” sorusu aklımıza geliyor. Net cevaplayamadığımız bazı sorular elbette vardır. Çoğu malnütrisyona bağlı düşük kolesterol düzeylerine sahip olan böbrek hastalarına; hangi düzeydeki lipit değerlerinde, ne miktarda statin vererek, ne kadar LDL-kolesterol düşüşü sağlamalıyız? Veya başka bir hedef (CRP, hemoglobin, serum albumin, ferritin veya IL-6 gibi) titre etmeli miyiz? Bütün bu tartışmalar bir yana bırakılırsa mevcut çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak statinlerle ilgili net ve kesin olarak

söyleyebileceğimiz nokta, hem lipit düşürücü etkileri hem de pleotropik/antiinflamatuvar etkileri oldukça değerli görünmektedir.

Yapılan çalışmalar ve ulaşılan sonuçlar doğrultusunda statinlerin artan kullanımları özellikle hükümetler açısından mali açıdan sıkıntılar getirebilir, o durumda da maliyet-yarar hesapları yapılmalıdır. Bu doğrultuda statin tedavilerine global risk değerlendirmelerinin, tedavi ve önleme stratejilerinin bir parçası olarak bakılmalıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda, hemodiyaliz hastalarında uzun dönem kullanımının güvenli olduğu görülen atorvastatinle, lipit profilinde olumlu değişiklikler görülürken; inflamatuvar gösterge olan CRP, lökosit, sedimentasyon, ferritin ve bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olan homosistein azalıyor, hemoglobin ve nütrisyonel bir gösterge olan serum albumin düzeyi ise artıyordu. Bu bulgular eğer daha fazla sayıda hasta ile yapılmış, daha uzun takip süreli prospektif çalışmalarla doğrulanırsa kardiyovasküler riskin belirgin arttığı SDBH olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir.

## VI - SONUÇLAR:

1. Çalışmaya 28'i bayan 8'i erkek olmak üzere toplam 36 uzun dönem hemodiyalize giren SDBH hastası (yaş ortalaması 52,6±13,8 yıl) alındı. 3 ay süreyle 20 mg/gün atorvastatin tedavisi verildi.

2. Hastaların bazal lipit düzeyleri ile statin aldıktan sonra ki lipit düzeyleri karşılaştırıldı.

\* total kolesterol ortalama 204,8±26,3 mg/dL'den 186,5±36,3 mg/dL'ye düştü

(p= 0,001).

\* LDL ortalama 130,1±21,6 mg/dL'den 113,2±25,8 mg/dL'ye düştü, (p<0,001).

\* HDL ortalama 40,4±6,2 mg/dL 'den 39,7±7,9 mg/dL'ye düştü, ancak istatistiki olarak anlamlı değildi, (p= 0,469).

\* Trigliserit ortalama 177,1±69,9 mg/dL'den 160,8±75,5 mg/dL'ye düştü, ancak istatistiki olarak anlamlı değildi, (p=0,088).

3. Hastaların 11,3±0,8 gr/dL olan bazal hemoglobin düzeyleri statin tedavisi sonrasında 11,8±0,8 gr/dL'ye yükseldi (p<0,001).

4. Çalışmada hastaların lökosit değerleri başlangıçta 6833±1729/mm<sup>3</sup>'den 6258±1657/mm<sup>3</sup>'e düştü (p=0,025).

5. Serum ferritin düzeyi 488±178,2 ng/mL'den 420±149,8 ng/mL'ye düştü (p=0,001).

6. İnflamatuar gösterge olan serum CRP düzeyleri çalışma başlangıcında 11,3±14,9 mg/L idi, tedavi sonrasında anlamlı derecede azalarak 6,0±4,5 mg/L'ye düştü (p<0,001).

7. Nutrisyonel gösterge olabilecek serum albumin düzeyi 4,15±0,30 gr/dL'den 4,24±0,22 gr/dL'ye çıktı (p=0,023).

8. Bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olan homosistein ise 28,8±16,9 mcmol/L'den istatistiki olarak anlamlı şekilde azalarak 20,6±11,5 mcmol/L'ye düştü (p< 0,001).

## VII - ÖZET:

**Amaç:** SDBH hastalarındaki halen yüksek olan yıllık mortalitenin başlıca nedeni hızlanmış ateroskleroza bağlı kardiyovasküler nedenlerdir. Düzeltilebilir risk faktörlerinin belirlenerek etkili tedavisi ile, bu hastalarda kardiyovasküler hastalığa bağlı artmış olan morbidite ve mortalite azaltılabilir. Çalışmamızın amacı atorvastatin tedavisinin antihiperlipidemik etkilerinden başka pleotropik etkileri ile yeni tanımlanan kardiyovasküler risk faktörleri olan inflamasyon ve homosistein düzeylerine olan etkisi, hemoglobin, nütrisyonel gösterge olarak serum albumin düzeyi üzerine olan etkilerini araştırmak.

**Materyal ve Metot:** Kliniğimizde takip edilen, SDBH nedeniyle uzun dönem hemodiyalize giren, 28'i kadın 8'i erkek toplam 36 hasta (yaş ortalaması 52,6±13,8 yıl) çalışmaya alındı. Çalışma başlangıcında ve 20 mg/gün atorvastatinin kullanıldığı 3 aylık tedavinin sonunda, hastaların hemoglobin, lökosit, CRP, ferritin, sedimentasyon, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, albumin, homosistein düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** Hastalarda alınan sonuçlara göre atorvastatin tedavisi sonrasında; hemoglobin ve albumin düzeylerinde anlamlı artış sağlanırken, lökosit, CRP, ferritin, total kolesterol, LDL, sedimentasyon ve homosistein düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı azalma görüldü. Trigliserit ve HDL'de görülen değişiklikler anlamlı sınırlarda değildi.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonunda gördük ki; SDBH nedeniyle uzun dönem hemodiyalize giren hastalarda, antihiperlipidemik bir ilaç olan atorvastatin kullanımı; lipit düzeylerinde olduğu gibi inflamatuvar ve nütrisyonel parametrelere, homosistein düzeylerine de olumlu etki göstermektedir. Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin belirgin arttığı SDBH hastalarında, statinlerin konvansiyonel tedaviye ilave yeni bir tedavi yaklaşımı olabirliği yönünde, daha geniş çaplı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **SUMMARY:**

**Introduction:** End stage renal disease patients have a high cardiovascular mortality rate because of the accelerated atherosclerosis. Determining and effective treatment of the risk factors may reduce the increased cardiovascular mortality and morbidity in these patients. The aim of our study is to investigate the atorvastatin effects on inflammation and nutritional status in hemodialysis patients.

**Methods:** Total 36 (28 women-8 men) end stage renal disease patients who have been followed in our hemodialysis unit was performed in our study. Baseline and at the end of 3 months, after using 20 mg/day atorvastatin, we recorded hemoglobin, leukocyte, sedimentation, CRP, ferritin, total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, serum albumin, homocysteine levels of the patients.

**Results:** After atorvastatin treatment hemoglobin and serum albumin levels increased. On the other hand leukocyte, CRP, sedimentation, ferritin, total cholesterol, LDL, and homocysteine levels decreased. Triglyceride and HDL levels changed with no statistical significance.

**Conclusion:** These results suggest that as a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor agent, the atorvastatin, effects positively on inflammatory and nutritional parameters, homocysteine levels like on lipid levels. We need more studies to evaluate that atorvastatin will be a new therapeutic additional approach in the treatment of end stage renal disease patients.



## VIII - KAYNAKLAR:

1. Nefroloji El Kitabı 3. Baskı T. Akpolat, C. Utaş, G. Süleymanlar 2000, 272.
2. USRDS 2004 Annual Data Report Atlas of End Stage Renal Disease In The United States.
3. Walter R, Mischak H, Haller H. Haemodialysis, atherosclerosis and inflammation-identifying molecular mechanisms of chronic vascular disease in ESRD patients. Nephrol Dial Transplant 2002, 17 suppl 3 : 24-29.
4. Türk Nefroloji Derneği 2004 Dönemi Merkez Bilgileri.
5. Oparil S, Oberman A. Nontraditional cardiovascular risk factors. Am J Med Sci. 1999 Mar; 317 (3): 193-207. Review.
6. Yeun JY and Kaysen G. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. Curr Opin Nephrology Hypertens 2000, 9: 621-630.
7. Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Anderstam 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 Mar; 41 (3 Suppl 1): 89-95. Review.
8. Vernaglione L, Cristofano C, Muscogiuri P, BSc and Chimienti S. Does atorvastatin influence serum C-Reactive Protein levels in patients on long- term hemodialysis? Am J Kidney Dis Vol: 43 No: 3 2004 pp. 471-478.
9. Peter Stenvinkel. The role of inflammation in the anemia of end stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2001. 16 (suppl.7) : 36-40.
10. Türk Kardiyoloji Seminerleri Nisan 2003 Cilt 3 sayı 2, sayfa 201-213.
11. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end stage renal disease Kidney Int 1995; 47: 186-192.
12. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD et al. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1277-1285.
13. Paparello J, Kshirsagar A, Battle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. Semin in Nephrol 2002; 22: 494-506.
14. Jardine AG, McLaughlin K. Cardiovascular complications of renal disease. Heart 2001; 86: 459-466.

15. Jaradad MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease *Semin in Nephrol* 2002; 22: 459-473.
16. Menso J. Nube . The acute phase response in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular disease *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 suppl 3 : 19-23.
17. Crawford Kardiyoloji 1. cilt Michael H Crawford, John P DiMarco 2003, Bölüm 1,1.
18. Klinik Kardiyoloji. Prof. Dr. Hasan Gök 2. Baskı 2002 s: 202-204.
19. Mathur S, Devaraj S, Jialal I . Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia and oxidative stress in end stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002, 11: 141-147.
20. Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 395-403.
21. Campos H, Genest JJ, Blijlevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease . *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 187-195.
22. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994; 106: 241-253.
23. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-152.
24. Kronenberg F, Neyer U , Lhotta K, et al. The low molecular weight apo (a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: A prospective follow up *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1027-1036.
25. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein (a) concentration and Apolipoprotein (a) size: a synergistic role in advanced atherosclerosis? *Circulation* 1999; 100: 1151-1153.
26. Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, et al. Increased serum lipoprotein (a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med* 1998; 129: 457-461.
27. Morena M, Cristol JP, Dantoine T, et al. Protective effects of HDL against oxidative stress are impaired in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 389-395.
28. Alderson LM, Endemann G, Lindsey S, et al. LDL enhances monocyte adhesion to endothelial cells in vitro. *Am J Pathol* 1986; 123: 334-342.
29. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients Section II Guidelines on management of cardiovascular risk factors , Guideline 13 : Dyslipidemia. <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines-cvd/guide13.htm> (Son erişim tarihi 13,07,2005)

30. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients Section III. State of the science: novel and controversial topics in cardiovascular diseases. Inflammation. <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines-cvd/inflamation.htm> (Son erişim tarihi: 13,07,2005)
31. Michelle AA, Stammers J, Chew P, Ridker PM, on behalf of the PRINCE investigators Boston, Mass , and Plainsboro, NJ . The pravastatin inflammation CRP evaluation (PRINCE): Rationale and design. *Am Heart J* 2001; 141, 893-898.
32. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T and Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, Vol 55 (1999) 893-898.
33. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, Paroni R and Malatino LS. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens* 2000, 18: 1207-1213.
34. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 107: 87-92, 2003.
35. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P: Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 41: 1212-1218 , 2003.
36. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, Sanderson JE: Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15: 2186-2194, 2004.
37. Ayus JC, Sheikh-Hamad D: Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 9 : 1314-1317 , 1998.
38. Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, Carretero D, Rodriguez-Benitez P, Villaverde M, Perez-Garcia R, Nassar GM, Niembro E, Ayus JC: Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 15: 2494-2501 , 2004.
39. Wanner C, Zimmermann J, Quaschnig T, Galle J. Inflammation, dyslipidemia, and vascular risk factors in hemodialysis patients . *Kidney Int* 1997 Vol. 52, suppl. 62 , 53-55.

40. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Asada R, Koide M: High lipoprotein (a) levels in chronic hemodialysis patients are closely related to the acute phase reaction. *Throm Haemost* 74: 1020-1025, 1995.
41. Foley RN, Guo H, Snyder JJ, Gilbertson DT, Collins AJ: Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 15: 1038-1045.
42. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jøgestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-1911, 1999.
43. Koenig W: C-reactive protein and cardiovascular risk: an update on what is going on in cardiology. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1039-1041, 2003.
44. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361: 827-833, 2003.
45. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-Reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 469-476, 2000.
46. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K: Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1956-1960, 1999.
47. Kitiyakara C, Gonin J, Massy Z, and Wilcox CS. Nontraditional cardiovascular risk factors in end stage renal disease: oxidative stress and hyperhomocysteinemia. *Curr Opin Nephrol and Hypertens* 2000. 9: 477-487.
48. Homocysteine and cardiovascular risk in dialysis patients. Editorial /commentaries. *Perit Dial Int* Vol. 20. pp. 167-168.
49. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients Section III. State of the science: novel and controversial topics in cardiovascular diseases, Homocysteine. <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines-cvd/homocystein.htm> (Son erişim tarihi: 13,07,2005)
50. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *J Am Med Assoc.* 274 1995, p. 1049.
51. Suliman M, Qureshi R, Barany P, Stenvinkel P, Filho J.C.D., Anderstam B, Heimbürger O, Lindholm B, Bergström J. Hyperhomocysteinemia, nutritional status,

and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000, Vol 57. pp. 1727-1735.

52. Van Guldener C, Kulik W, Berger R, Dijkstra DA, Jakobs C, Reijngoud DJ, Donker AJ, Stehouwer CD, De Meer K. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD . A stable isotope study. *Kidney Int* 56: 1064-1071, 1999.

53. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients Section III. State of the science: novel and controversial topics in cardiovascular diseases Malnutrition . <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines-cvd/malnutrition.htm> (Son erişim tarihi: 13,07,2005)

54. Kalantar-zadeh K, Kopple D.J, Block G, Humphreys M. A malnutrition- inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J of Kidney Dis* Vol 38, no 6, 2001 , 1251-1263.

55. Kim BS, Yang WS, Park JS. Role of hypoalbuminemia in the genesis of cardiovascular disease in dialysis patients . *Perit Dial Int* vol 19 (1999) supp 2, 144-149.

56. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, Sarnak M, Agodoa L, Ornt D, Cheung AK: Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients . *Am J Kidney Dis* 2002, Oct ; 40 (4): 721-7.

57. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients Section II. Guidelines on management of cardiovascular risk factors . Guideline 15: Anemia. <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines-cvd/guide15.htm> (Son erişim tarihi: 13,07,2005)

58. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 28: 53-61, 1996.

59. Afzali B, Haydar A, Vinen K and Goldsmith D. Beneficial effects of statins on the kidney: the evidence moves from mouse to man. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 1032-1036.

60. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 336: 973-979, 1997.

61. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E: Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and recurrent events (CARE) Investigators. *Circulation* 100: 230-235, 1999.

62. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, et al. Pravastatin has cholesterol lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *JACC* 1998; 31: 684-691.
63. Stoll LL, McCormick ML, Denning GM, Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. *Timely Top Med Cardiovasc Dis.* 2005 Feb 4; 9: E1.
64. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K. Lipid lowering drugs and homocysteine . A comparison between statins and other lipid-lowering drugs. *Atherosclerosis* Vol. 172, Issue 1, Jan 2004 p. 191-194.
65. Dierkes J, Westphal S, Luley C. The effect of fibrates and other lipid - lowering drugs on plasma homocysteine levels. *Expert Opin on Drug Safety* March 2004. Vol. 3, p: 101-111.
66. Giral P, Bruckert E, Jacob N, Chapman MJ, Foglietti MJ and Turpin G. Homocysteine and lipid lowering agents. A comparison between atorvastatin and fenofibrate with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis* Vol: 154, issue 2, 2001 p: 421-427.
67. Malinowski JM: Atorvastatin: A hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 55: 2253-2267, 1998.
68. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 344: 1383-1389, 1994
69. MRC / BHF Hearth protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002: 360: 7-22.
70. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational program goal versus 'usual' care in scondary coronary hearth disease prevention. The GREek atorvastatin and coronary hearth disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002: 18: 220-228.
71. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O' Brien E, Ostergren J: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361. 1149-1158, 2003.

72. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, on behalf of the CARDS investigators Lancet 2004; 364: 685-696.
73. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 41: 565-570.
74. Kano K, Nishikura K, Yamada Y, Arisaka O. Effect of fluvastatin and dipyridamole on proteinuria and renal function in childhood Ig A nephropathy with mild histological findings and moderate proteinuria. Clin Nephrol 2003; 60: 85-89.
75. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta – analysis . Kidney Int 2001; 59: 260-269.
76. Kostadinidou I, Boletis JN, Perrea D et al. Beneficial effects of fluvastatin on progressive renal allograft dysfunction. Transplant Proc 2003; 35: 1364-1367.
77. Van Dijk MA, Kamper AM, Van Veen S, Souverijn JH, Blauw GJ. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease . Nephrol Dial Transplant 2001; 16 : 2152 - 2157.
78. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1605-1613.
79. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo controlled trial. Lancet 361 , 2024-2031 , 2003.
80. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Asmus HG, Kramer W, Kuhn KW, Kutemeyer H, Mann JF, Ruf G, Ritz E: Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4 D study) : demographic and baseline characteristics. Kidney Blood Press Res 27: 259-266 , 2004.
81. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann J, Ruf G, Ritz E, for the German Diabetes and dialysis study investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. New Eng J Of Med. 2005 Vol. 353 p: 238-248.
82. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004 Vol:350 (15):1495-1504

83. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P, for the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. *N Engl J Med* 2005 Vol 352: pp: 29-38.
84. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in myocardial Infarction 22 (PROVE IT- TIMI 22) Investigators *N Engl J Med* 2005 Vol: 352; 20-28.
85. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 291: 451-459, 2004.
86. Kluft C, De Maat MPM, Gevers Leuven JA, Potter Van Loon BJ, Mohrschladt MF : Statins and C-reactive protein . *Lancet* 353: 1274, 1999 (letter).
87. Bays HE, Stein EA, Shah AK, Maccubbin DL, Mitchel YB, Mercuri M : Effects of simvastatin on C-reactive protein in mixed hyperlipidemic and hypertriglyceridemic patients. *Am J Cardiol* 90: 942-946, 2002.
88. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, amanishi H, Matsumoto M , Hori M. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001 104: 63-67.
89. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, Young EW: Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 62: 2238 -2245, 2002.
90. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen Jr WF , Lowrie EG: White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1167-1173, 2003.
91. Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, and Taylor AJ. Washington, DC, and Bethesda , Md. Effect of atorvastatin and pravastatin on serum C-reactive protein. *Am Heart J* 2003; 145: e8.
92. Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, Handa M, Furukawa T, Saruta T. Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 17 : 1513-1517, 2002.
93. Shiomi M, Ito T, Tsukada T, et al. Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques: effect of pravastatin sodium on



atherosclerosis in mature WHHL rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1938-1944.

94. Bustos C, Hernandez - presa MA, Ortega M , et al. HMG CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces intimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *JACC* 1998; 32: 2057-2064.

95. Weber C, Erl W, Weber KS, et al. HMG CoA reductase inhibitors decrease CD 11 b expression and CD 11 b dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia . *JACC* 1997 ; 30: 1212-1217.

96. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B: Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl*: 103-108, 2002.

97. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, Coyle D, Fine A, Handa P, Kingma I, Lau CY, Levin A, Mendelssohn D, Muirhead N, Murphy B, Plante RK, Posen G, Wells GA: Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 58: 1325-1335, 2000.

## TEŞEKKÜR

YetiŐmemde büyük emeği ve fedakarlığı olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman

eksik etmeyen en değerli varlıklarım **annem ve babama,**

desteğini daima hissettiğim **kardeŐim ve eŐime,**

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlanmasında bilgisi, deneyimi, yakın ilgisi ve

desteğiyle alıŐmalarımaya yön veren her yönüyle örnek aldığım sayın hocam

**Prof. Dr. H. Zeki TONBUL**'a,

istatistiki analizlerde yardımını esirgemeyen S. Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Öğr.yesi sayın

hocam **Yrd. Doğ. Dr. Mustafa SEMİZ**'e

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve destekten dolayı, birlikte

alıŐmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemŐire ve personele,

Anabilim Dalı BaŐkanımız **Prof. Dr. Ali DEMİR**'in Őahsında

Çok teşekkür ederim.

EK 1:Hastaların çalışma öncesi ve sonrası hemoglobin, lökosit, CRP, ferritin, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, albumin, homosistein, sedimantasyon sonuçları. Çalışma 15. gününde ve sonunda alınan SGOT-SGPT-CPK sonuçları, çalışma başlangıcındaki parathormon değerleri

| Hasta No, adı- | 1 Z. T.      | 2 R.K        | 3 M.E.D       | 4 B. D.      | 5 E. Ö.      | 6 H.Ö.       | 7 Ş.T.       | 8 Z. B.      | 9 O.T.       | 10 R.G.      | 11 M.Ç.      | 12 A. K.     |
|----------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Hb             | 12,4<br>11,0 | 10,5<br>11,9 | 11,9<br>12,8  | 11,0<br>10,6 | 11,7<br>12,3 | 11,1<br>11,6 | 10,2<br>10,3 | 11,4<br>12,5 | 13,1<br>13,3 | 11,7<br>11,5 | 13,1<br>13,2 | 11,9<br>11,3 |
| WBC            | 7800<br>7700 | 7200<br>8600 | 6500<br>6700  | 5800<br>3500 | 8800<br>9500 | 5400<br>4500 | 4200<br>4600 | 6400<br>8600 | 4500<br>4000 | 5500<br>5100 | 5700<br>5200 | 4200<br>5700 |
| CRP            | 6,69<br>3,2  | 4,98<br>3,2  | 3,1<br>3,2    | 9,0<br>3,2   | 90<br>21,3   | 3,1<br>3,2   | 3,11<br>3,12 | 7,2<br>6,7   | 3,1<br>19,0  | 3,1<br>3,1   | 3,4<br>3,1   | 8,8<br>4,23  |
| Ferritin       | 486<br>460   | 380<br>363   | 176<br>269    | 528<br>455   | 360<br>227   | 586<br>504   | 591<br>434   | 746<br>666   | 179<br>145   | 246<br>474   | 532<br>369   | 267<br>409   |
| Tot Kol        | 227<br>214   | 172<br>153   | 189<br>155    | 69<br>135    | 202<br>143   | 190<br>191   | 186<br>152   | 190<br>197   | 174<br>151   | 227<br>232   | 205<br>155   | 222<br>189   |
| Trigliserit    | 385<br>139   | 124<br>64    | 266<br>196    | 116<br>102   | 300<br>117   | 216<br>164   | 158<br>154   | 198<br>108   | 88<br>80     | 63<br>92     | 228<br>140   | 243<br>193   |
| HDL            | 37<br>40     | 37<br>41     | 31<br>29      | 37<br>32     | 29<br>20     | 37<br>34     | 50<br>37     | 38<br>43     | 36<br>33     | 49<br>46     | 49<br>52     | 39<br>42     |
| LDL            | 159<br>100   | 110<br>99    | 105<br>87     | 109<br>82    | 113<br>100   | 110<br>124   | 104<br>84    | 112<br>132   | 120<br>102   | 165<br>167   | 111<br>75    | 135<br>108   |
| Alb            | 4,4<br>4,5   | 4,3<br>4,5   | 4,6<br>4,8    | 4,96<br>4,5  | 4,6<br>4,3   | 4,6<br>4,5   | 4,14<br>4,2  | 4,2<br>4,2   | 4,0<br>3,9   | 4,05<br>4,0  | 4,2<br>4,4   | 4,3<br>4,6   |
| Hcy            | 20,6<br>17,7 | 34,0<br>23,2 | 116,0<br>76,7 | 24,8<br>23,2 | 15,6<br>10,8 | 22,3<br>24   | 18,8<br>24,1 | 34,2<br>28,9 | 28,3<br>16,2 | 15,6<br>13,3 | 25,7<br>23,9 | 34,9<br>21   |
| SGOT           | 15<br>33     | 28<br>17     | 16<br>14      | 23<br>14     | 30<br>32     | 10<br>30     | 25<br>27     | 21<br>29     | 17<br>23     | 30<br>12     | 15<br>19     | 28<br>20     |
| SGPT           | 13<br>39     | 21<br>23     | 25<br>30      | 20<br>18     | 40<br>41     | 13<br>42     | 33<br>39     | 26<br>40     | 20<br>21     | 38<br>18     | 17<br>23     | 21<br>23     |
| CPK            | 102<br>152   | 205<br>109   | 211<br>144    | 96<br>156    | 145<br>201   | 111<br>85    | 178<br>165   | 66<br>160    | 139<br>100   | 198<br>97    | 125<br>166   | 77<br>151    |
| Sed            | 39<br>35     | 14<br>16     | 5<br>25       | 45<br>16     | 34<br>15     | 19<br>10     | 30<br>24     | 24<br>21     | 7<br>12      | 23<br>14     | 21<br>20     | 17<br>18     |
| PTH            | 269          | 74,5         | 81,7          | 91,4         | 102          | 29,8         | 76,2         | 126          | 38,8         | 49,3         | 40,9         | 135,8        |

| Hasta<br>No,adı-soyadı: | 13<br>A. B.  | 14<br>Y. S.  | 15<br>F. Y.  | 16<br>M. S.   | 17<br>Y.Ç.   | 18<br>N. D.  | 19<br>K.T.   | 20<br>Z. B.  | 21<br>H.Ç.   | 22<br>M. A.A. | 23<br>E.S.   | 24<br>S. T.  |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| Hb                      | 10,3<br>11,0 | 10,3<br>11,2 | 10,4<br>11,1 | 12,5<br>12,9  | 11,1<br>11,5 | 11,0<br>12,4 | 10,2<br>12,2 | 10,5<br>11,1 | 11,8<br>12,7 | 11,2<br>12,1  | 10,6<br>11,0 | 10,4<br>10,9 |
| WBC                     | 5300<br>5900 | 6700<br>6000 | 8800<br>4000 | 10600<br>6500 | 5800<br>6100 | 7800<br>6500 | 8900<br>9600 | 5200<br>5300 | 6800<br>5300 | 6300<br>5200  | 4000<br>4500 | 7800<br>6200 |
| CRP                     | 7,59<br>9,3  | 24,0<br>11,7 | 3,1<br>3,2   | 14,2<br>3,2   | 4,7<br>3,1   | 3,1<br>3,2   | 16,2<br>3,6  | 17,7<br>4,2  | 25,0<br>11,2 | 7,0<br>3,1    | 6,6<br>3,1   | 4,5<br>4,38  |
| Ferritin                | 850<br>718   | 344<br>383   | 653<br>728   | 511<br>514    | 520<br>423   | 491<br>425   | 804<br>720   | 670<br>620   | 222<br>196   | 513<br>420    | 514<br>401   | 562<br>420   |
| Tot Kol                 | 206<br>116   | 189<br>151   | 173<br>171   | 199<br>191    | 183<br>155   | 186<br>179   | 198<br>174   | 184<br>211   | 201<br>182   | 231<br>224    | 230<br>255   | 213<br>201   |
| Trigliserit             | 186<br>153   | 129<br>119   | 94<br>140    | 237<br>194    | 108<br>100   | 86<br>80     | 197<br>174   | 104<br>146   | 116<br>80    | 221<br>397    | 282<br>325   | 161<br>210   |
| HDL                     | 43<br>26     | 41<br>42     | 50<br>54     | 35<br>39      | 35<br>25     | 51<br>53     | 41<br>36     | 47<br>46     | 39<br>34     | 45<br>43      | 42<br>41     | 38<br>50     |
| LDL                     | 125<br>59    | 122<br>85    | 104<br>89    | 117<br>113    | 126<br>110   | 118<br>110   | 118<br>103   | 116<br>135   | 139<br>132   | 141<br>101    | 131<br>149   | 135<br>109   |
| Alb                     | 3,9<br>3,9   | 3,7<br>4,2   | 4,6<br>4,5   | 4,3<br>3,9    | 4,2<br>4,0   | 3,4<br>4,0   | 4,35<br>4,1  | 4,0<br>4,3   | 4,25<br>4,3  | 4,3<br>4,4    | 3,6<br>3,9   | 4,0<br>4,1   |
| Hcy                     | 19,4<br>10,2 | 28,3<br>27,2 | 28,3<br>14,7 | 22,8<br>23,3  | 17,6<br>12,5 | 30,7<br>25,7 | 53,6<br>35,8 | 30,3<br>9,9  | 37,8<br>17,1 | 26,5<br>21,5  | 26,8<br>21,8 | 20,6<br>14,3 |
| SGOT                    | 9<br>11      | 11<br>27     | 26<br>22     | 15<br>33      | 31<br>28     | 12<br>26     | 34<br>20     | 8<br>10      | 24<br>15     | 32<br>25      | 19<br>22     | 24<br>13     |
| SGPT                    | 12<br>19     | 15<br>33     | 25<br>44     | 17<br>28      | 36<br>35     | 14<br>30     | 49<br>40     | 15<br>20     | 20<br>19     | 41<br>38      | 26<br>41     | 24<br>18     |
| CPK                     | 190<br>85    | 234<br>145   | 74<br>123    | 156<br>124    | 129<br>206   | 69<br>102    | 73<br>142    | 197<br>135   | 158<br>137   | 133<br>211    | 148<br>184   | 135<br>89    |
| Sed                     | 42<br>35     | 26<br>15     | 16<br>24     | 29<br>15      | 30<br>21     | 24<br>21     | 34<br>15     | 31<br>20     | 30<br>23     | 22<br>14      | 9<br>14      | 29<br>19     |
| PTH                     | 31,8         | 104,5        | 26,5         | 59,9          | 56,3         | 78,2         | 55,2         | 86,1         | 96,8         | 66,2          | 118          | 58,4         |

| Hasta No, adı-soyadı: | 25 F. K.     | 26 A. İ.     | 27 K. Ö.     | 28 S. M. H.  | 29 F. K.     | 30 K. D.     | 31 S. D.     | 32 Z. K.     | 33 M. K.     | 34 N. K.     | 35 M. K.     | 36 N. S.     |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Hb                    | 11,9<br>12,3 | 12,2<br>13,0 | 11,5<br>13,1 | 12,1<br>13,1 | 10,2<br>10,6 | 10,3<br>10,8 | 11,6<br>12,0 | 12,2<br>12,3 | 10,4<br>11,1 | 11,7<br>11,7 | 13,3<br>13,5 | 11,3<br>11,6 |
| WBC                   | 9500<br>8100 | 4800<br>5200 | 6700<br>4200 | 6700<br>6200 | 4900<br>5200 | 9600<br>8200 | 7900<br>7400 | 6800<br>5000 | 8000<br>7400 | 8400<br>6500 | 7100<br>8600 | 9600<br>8500 |
| CRP                   | 10,2<br>11,7 | 11,2<br>3,2  | 6,19<br>3,1  | 8,3<br>10,5  | 11,6<br>9,2  | 12,7<br>7,9  | 3,1<br>3,1   | 7,16<br>5,2  | 18,4<br>10,2 | 5,8<br>3,1   | 10,3<br>3,1  | 25,9<br>8,6  |
| Ferritin              | 664<br>510   | 522<br>365   | 480<br>426   | 135<br>141   | 542<br>410   | 464<br>421   | 401<br>356   | 525<br>481   | 469<br>259   | 392<br>371   | 835<br>500   | 436<br>166   |
| Tot Kol               | 237<br>259   | 298<br>273   | 226<br>204   | 181<br>164   | 187<br>184   | 206<br>152   | 202<br>188   | 194<br>187   | 209<br>199   | 208<br>179   | 220<br>209   | 262<br>241   |
| Trigliserit           | 165<br>255   | 235<br>323   | 140<br>132   | 150<br>142   | 120<br>104   | 173<br>135   | 126<br>112   | 142<br>129   | 164<br>150   | 240<br>181   | 228<br>294   | 190<br>165   |
| HDL                   | 46<br>45     | 54<br>52     | 34<br>36     | 33<br>35     | 41<br>43     | 41<br>37     | 42<br>46     | 35<br>40     | 36<br>39     | 30<br>35     | 42<br>36     | 45<br>48     |
| LDL                   | 158<br>163   | 197<br>156   | 164<br>142   | 118<br>101   | 128<br>120   | 130<br>88    | 135<br>120   | 131<br>121   | 140<br>130   | 130<br>108   | 132<br>114   | 179<br>160   |
| Alb                   | 4,1<br>4,2   | 4,0<br>4,3   | 3,9<br>4,1   | 4,0<br>4,2   | 4,0<br>4,1   | 3,9<br>4,0   | 4,1<br>4,2   | 3,9<br>4,1   | 4,1<br>4,3   | 4,1<br>4,5   | 4,0<br>4,3   | 4,46<br>4,5  |
| Hcy                   | 42<br>31     | 30<br>21,5   | 18,1<br>15,5 | 33,7<br>17,5 | 19,2<br>16,6 | 19,5<br>14,5 | 18,8<br>8,2  | 30,4<br>22   | 20<br>18,6   | 27<br>17,2   | 20,6<br>9,6  | 25,2<br>14,8 |
| SGOT                  | 30<br>20     | 21<br>28     | 26<br>16     | 20<br>7      | 13<br>16     | 20<br>20     | 11<br>16     | 9<br>10      | 30<br>13     | 17<br>27     | 16<br>25     | 26<br>25     |
| SGPT                  | 40<br>45     | 25<br>36     | 37<br>31     | 34<br>10     | 10<br>15     | 39<br>44     | 14<br>25     | 8<br>12      | 46<br>20     | 22<br>25     | 12<br>15     | 37<br>31     |
| CPK                   | 140<br>95    | 164<br>198   | 212<br>206   | 159<br>113   | 165<br>101   | 84<br>60     | 127<br>120   | 81<br>94     | 96<br>135    | 70<br>145    | 82<br>106    | 136<br>155   |
| Sed                   | 30<br>28     | 31<br>22     | 24<br>26     | 22<br>36     | 40<br>11     | 35<br>30     | 19<br>10     | 18<br>24     | 28<br>26     | 36<br>26     | 32<br>8      | 50<br>39     |
| PTH                   | 66           | 97,2         | 186          | 163          | 200,8        | 59,6         | 38,8         | 109          | 64           | 140          | 38,6         | 69,9         |