

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARI İLE PERİTON DİYALİZİ HASTALARININ KLASİK KORONER RİSK FAKTÖRLERİ VE HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Hülya KARADAYI ERGİN*, Sabahat ALIŞIR*, Zeliha AKSOY**

ÖZET

Diyaliz hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerdendir. Çalışmamızda ünitemizde hemodiyaliz (HD) ve sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisi gören hastaları klasik koroner risk faktörleri ve yine önemli bir risk faktörü olarak kabul edilen homosistein düzeyleri açısından karşılaştırdık. 30 HD ve 30 SAPD hastası aile öyküleri, sigara içimi, hipertansiyon, hipervolemi varlığı konusunda sorgulanırken, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, homosistein ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçüldü. Kolesterol, trigliserid ve CRP düzeyleri SAPD grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, homosistein düzeyleri her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, homosistein, diyaliz hastalarında bağımsız bir koroner risk faktörüdür ve diyaliz tedavi şekli bu riski değiştirmemektedir.

Anahtar kelimeler: Koroner risk faktörleri, homosistein, böbrek yetersizliği

SUMMARY

Comparison of chronic hemodialysis patients and peritoneal dialysis patients in terms of traditional coronary risk factors and homocysteine levels. Cardiovascular complications are major factors affecting the morbidity and mortality of dialysis patients. In the present study, the traditional cardiovascular risk factors and another important risk factor, homocysteine levels, were investigated in patients on hemodialysis (HD) therapy (n=30) and on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) therapy (n=30). The patients were searched for family history for cardiovascular disease, smoking history, hypertension and hypervolemia, while serum levels of total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, homocysteine and C-reactive protein (CRP) were measured. Serum total cholesterol, triglyceride and CRP levels were significantly elevated in CAPD patients compared to HD patients. Homocysteine levels were markedly increased in both groups of patients. However, there was no difference in homocysteine levels between the groups. In conclusion, hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for cardiovascular disease in patients on dialysis and the modality of dialysis does not have a significant effect on serum homocysteine levels.

Key words: Coronary risk factors, homocysteine, renal failure

GİRİŞ

Kronik diyaliz hastalarında, genel popülasyona göre, kardiyovasküler hastalıklara bağlı yıllık mortalite oranı oldukça yüksektir (6). Bu hastalardaki ölüm nedenlerinin yarısı ve hastaneye yatış nedenlerinin üçte biri kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır (17). Kronik üremide bu kadar yoğun morbidite ve erken mortaliteye sebep olan kardiyovasküler has-

talıkların tanısı, prognozu ve tedavisi ile ilgili çalışmalar son zamanlarda giderek artmaktadır. Bu çalışmalarda klasik koroner risk faktörleri olan hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, menopoz ve azalmış fiziksel aktivitenin yanı sıra, üremiye bağlı potansiyel risk faktörleri de araştırılmaktadır. Üremiye bağlı olarak gelişen risk faktörleri arasında dislipidemi, protrombotik faktörler, hemodinamik yük-

lenme, artmış oksidan stress, hipoalbumine mi ve hiperhomosisteinemi Homosistein, protein katabolizması sonucu oluşan ve sülfidril grubu taşıyan bir amino asittir. Plazmada %80 oranında proteinlere bağlı olarak bulunur. Normalde ağılıkta 5-15 µmol/L değerleri arasındadır. Homosisteinin kardiyovasküler hastalık gelişimindeki etkisi tartışmalıdır. Homosistein düzeyinin endotel disfonksiyonu, düz kas ve ekstraselüler matriks proliferasyonu, lipid oksidasyonu, sitotoksikite veya koagülasyon ve trombositlere etkisi sonucu vasküler hasara neden olabileceği ileri sürülmüştür (1). Hiperhomosisteineminin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabildiği, endotelin anti-koagülan özelliğini prokoagülan özelliğe dönüştürebildiği ve in vitro koşullarda düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabileceği gösterilmiştir (15,16). Kronik böbrek yetersizliğinde azalan kreatinin klirensi ile birlikte homosistein düzeyleri de artar (3). Ayrıca, böbreklerde homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimler vardır. Kesin olmakla birlikte, renal yetmezlikteki hiperhomosisteineminin bir nedeni de budur. Hemodiyaliz hastalarında folik asit ve B12 vitamini eksikliğinin de hiperhomosisteinemiye katkısı olduğu bilinmektedir (18). Periton diyalizi yapılan hastalarda ise hiperhomosisteinemi hemodiyaliz hastalarına göre daha ılımlı bulunmuştur (8).

Bu çalışmanın amacı, son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan hastalarda uygulanan HD ve periton diyalizi tedavilerinin koroner risk faktörlerine ve homosistein düzeyine etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya merkezimizde sürekli hemodiyaliz (HD) tedavisi gören 30 hasta (Grup I) ile sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisi yapılan 30 hasta (Grup II) alındı. Diabetik hastalar ve hemoglobin düzeyleri 11

g/dl'nin altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda haftada 3 gün 5 mg folik asit ve 15 gün ara ile 2.5 mg B12 vitamini replasmanı yapılıyordu. Hemodiyaliz grubundaki hastalara haftada 12 saat 1.5 m² polisulfon membranla ve 300 ml/dak kan akım hızı ile diyaliz tedavisi yapılırken, SAPD grubundaki hastalar günde 10 litresi %1.36, 2 litresi %3.86 glukoz içeren standart diyalizat kullanılarak tedavi görüyorlardı.

Kan basınçları 140/90 mm Hg'nın üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Grup I için interdiyalitik kilonun 2 kg'ın üzerinde olan hastalar ve Grup II için ise günlük ultrafiltrasyon miktarı 1 litrenin altında olan hastalar hipervolemik olarak kabul edildi. Her iki gruptaki hastalar sigara içimi ve ailede koroner arter hastalığı varlığı açısından sorgulandı. Ayrıca, serumda total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, albumin, C-reaktif protein (CRP), homosistein, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri tayin edildi. Sonuçlar ki-kare testi, Student-t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Grupların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 1'de, laboratuvar bulguları ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

Yaş ve cins açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, Grup I'deki hastalarda tedavi süreleri anlamlı olarak daha uzun idi. Gruplar arasında B12 vitamini, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Homosistein düzeyleri normal sınırların üzerinde idi. Grup II'deki hastalarda kolesterol, trigliserid ve CRP düzeyleri Grup I'e göre anlamlı derecede yüksek, albumin düzeyi ise anlamlı derecede düşük idi.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve klinik bulguları

	Grup I	Grup II	P
Yaş	41.3 ± 8.9	38.6 ± 8.8	AD
Cins (E/K)	16/14	16/14	AD
Diyaliz süresi (ay)	48.0 ± 22.5	16.5 ± 8.2	0.001
Sigara içimi (n) (%)	10 (%33.3)	11 (%36.6)	AD
Aile öyküsü (n) (%)	12 (%40.0)	7 (%23.3)	AD
Hipertansiyon (n) (%)	26 (%86.6)	27 (%90.0)	AD
Hipervolemi (n) (%)	20 (%66.6)	15 (%50)	AD

AD: Anlamlı değil ($P>0.05$)

Tablo 2. Olguların laboratuvar bulguları

	Grup I	Grup II	P
Kolesterol (mg/dl)	146.0 ± 38.4	178.3 ± 43.6	0.004
Trigliserid (mg/dl)	98 ± 67.9	135.5 ± 68.2	0.0032
HDL-kolesterol (mg/dl)	42.5 ± 12.7	38.5 ± 6.9	0.05
LDL-kolesterol (mg/dl)	88.0 ± 36.8	115.5 ± 35.6	0.05
Albumin (gr/dl)	4.38 ± 0.3	3.72 ± 0.5	0.0002
CRP (mg/dl)	0.89 ± 1.02	1.87 ± 3.22	0.03
Homosistein (µmol/L)	17.86 ± 6.19	17.82 ± 10.74	AD

AD: Anlamlı değil ($P>0.05$)

Spearman korelasyon testi ile her iki grup için de hipervolemi ile hipertansiyon arasında pozitif bir korelasyon saptanırken ($P=0.002$), homosistein düzeyi ile kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri, sigara içimi, aile öyküsü, hipertansiyon, diyaliz süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Üremik hastalarda, buldukları üremik ortamın yol açtığı potansiyel kardiyak risk fak-

törleri, kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda büyük rol oynar (6,17). Rostand ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmaya göre, diyaliz hastalarında ki iskemik kardiyak bulguların %27'sinin aterosklerotik hastalık dışındaki nedenlere bağlı olduğu bildirilmiştir.

Kardiyomiyopati, hipertansiyon, hipervolemi, küçük damar kalsifikasyonları, azalmış kapiller yoğunluk sol ventrikül hipertrofisine ve koroner rezervin azalmasına neden olur. Ayrıca, SAPD hastalarında daha çok gözlenen aterojenik lipid bozuklukları da bir diğer koroner risk faktörüdür. Periton zarından glukoz absorpsiyonu, bu hastalardaki total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid yüksekliklerinin nedenidir. HDL-kolesterol düzeyinin düşük olması da kısmen HDL'nin diyaliz solüsyonu ile kaybına bağlanmaktadır (5,9). Bizim çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak SAPD hastalarının kolesterol, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri hemodiyaliz hastalarına göre daha yüksek, HDL ise daha düşük bulundu.

SAPD hastaları, koroner arter hastalığı açısından son derece olumsuz lipid profiline sahip olmalarına karşın, HD hastalarına göre bazı hemodinamik avantajlara sahip görünürler. Bu hastalarda, arteriyovenöz fistül ve dolayısı ile fistüle bağlı hipersirkülasyon yoktur. Sürekli uygulanan bir tedavi olduğu için asit-baz dengesi, sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeyleri daha stabildir. Ayrıca, hemodiyalizde gözlenen interdiyalitik kardiyak dolun değişiklikleri ve kan basıncı oynamaları olmamaktadır. Fakat, SAPD hastalarının çoğunda sıvı yükünün beklenenden daha fazla olduğu bilinmektedir (9,14). Çalışmamızda, HD hastalarında hipervolemik hasta oranı %66.6 ve hipertansi-

yon oranı %86.6 iken, SAPD tedavisi gören hastalarda hipervolemik hasta oranı %50 ve hipertansiyon oranı %90 olarak bulundu. Yani, SAPD hastalarında HD hastaları kadar hipervolemi ve hipertansiyon vardı. Bunun nedeninin çoğu anürik olan hastalarda asemptomatik sıvı yükünden kaynaklandığı düşünüldü. Bilindiği gibi, SAPD tedavisine başlandığında önce vücut sıvı hacmi normalleşir, kan basıncı düşer. Fakat birkaç yıl sonra, rezidüel renal fonksiyonun giderek azalması ve zaman içinde gelişen ultrafiltrasyon yetersizliği sonucunda su eliminasyonu azalır ve kontrolü güç hipertansiyon ortaya çıkar.

Homosistein düzeylerinin, hafif böbrek yetersizliği olan hastalarda normal sağlıklı kişilere göre iki katına kadar, ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda dört katına kadar, SAPD hastalarında üç katına kadar yükseldiği gösterilmiştir (3,15,18). HD hastalarında hiperhomosisteinemi prevalansı folik asit, B6 ve B12 tedavisi alanlarda %80-85, almayanlarda ise %90-100 arasında bulunmuştur. SAPD tedavisi alan hastalarda ise hiperhomosisteinemi HD hastalarına göre daha ılımlı bulunmuştur (8). Çalışmamızda, HD ve SAPD tedavisi gören hastaların normal sağlıklı kişilere göre daha yüksek homosistein düzeylerine sahip oldukları saptanmış, fakat her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, homosistein düzeyleri ile folik asit ve B12 vitamini düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

Diyaliz hastalarında serum albumin düzeyleri ile mortalite ilişkisi oldukça güçlüdür. Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ortalama albumin düzeylerinde izlenen 1 gr/dl düşmenin de novo ve tekrarlayıcı iskemik kalp hastalığı, kardiyak mortalite ve genel mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Bir diğer çalışmada ise periton diyalizi hastalarında hipoalbuminemi ile sol ventrikül dilatasyonu arasında genel mortaliteden bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır (4).

Çalışmamızda, periton diyalizi hastalarının serum albumin düzeyleri hemodiyaliz hastalarına göre daha düşük bulunmuştur.

Aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde son zamanlarda damarlardaki inflamasyonun önemini gösteren çalışmalar vardır. Serum CRP düzeyi artmış olan kişiler bu açıdan yüksek risk altında kabul edilir (2). İnflamasyon, diyaliz hastalarında da aterosklerozu, kardiyovasküler risk ve mortaliteyi artırır. Diyaliz tedavisi esnasında akut ve kronik infeksiyonların immunolojik uyarısı sonucunda CRP ve diğer akut faz reaktanları artar (12). Bu çalışmada, SAPD hastalarındaki CRP düzeyleri HD hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin periton kateterlerinin devamlı uyarısına ve devamlı diyalizat kontaminasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, klasik kardiyovasküler risk faktörleri ele alındığında her iki replasman tedavisinde de hastaların yoğun risk altında oldukları fakat SAPD hastalarının HD hastalarına göre dislipidemi, hipoalbuminemi ve inflamasyon açısından daha şanssız oldukları görülmektedir. Homosistein, ateroskleroz için yeni bir risk faktörüdür ve SDBY olan hastalar bu parametre açısından da normal popülasyona göre daha fazla risk taşımaktadır. Bu nedenle, gerek HD, gerekse de SAPD hastalarında hipervolemi, hipertansiyon ve dislipidemi gibi düzeltilebilecek faktörlerle mücadele edilmesi ve infeksiyonlardan korunmak kardiyovasküler sorunları en aza indirmede yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bellamy MF, McDowell IF: Putative mechanisms for vascular damage by homocysteine. *J Inher Metab Dis* 1997; 20:307.
2. Bergstrom J, Lindholm B: Malnutrition, cardiac disease and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:834.
3. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J, Hannouchouche T, Kamoun P, Jungers P.: Hyperhomocysteinemia: a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 43:suppl 1993; 41:72.

4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE.: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:728.
5. Kasiske BL: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 3):S142.
6. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT Jr.: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:853.
7. Maiorca R, Cancarini GC, Zubani R, Camerini C, Manili L, Brunori G, Movilli E.: CAPD viability: a long-term comparison with hemodialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16:276.
8. Moustapha A, Gupta A, Robinson K, Arheart K, Jacobsen DW, Schreiber MJ, Dennis VW.: Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999; 55:1470.
9. Nikolakakis N, Kounali D, Tornaritis M, Anastassou A, Papadakis E, Kassotakis G, Kafatos A.: Adipose tissue fatty acid composition, serum lipids, and serum alpha-tocopherol in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients living on the island of Crete. *Perit Dial Int* 1999; 19:154.
10. Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, Han DS.: Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 1998; 18:387.
11. Parfrey PS, Foley RN: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1606.
12. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836.
13. Rostand RG, Kirk KA, Rutsky EA: Dialysis-associated ischaemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1984; 25:653.
14. Rottembourg J: Residual renal function and recovery of renal function in patients treated by CAPD. *Kidney Int suppl* 1993; 40: S106.
15. Tang L, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, Taylor RR: The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998; 136:169.
16. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME.: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:6369.
17. US Renal Data System. *USRDS 2000 Annual Data Report*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2000.
18. Van Guldener C, Robinson K: Homocysteine and renal disease. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:313.