



Periton Diyalizi Hastalarında Yeni Bir Endotel Fonksiyonu Belirteci: Apelin

A New Marker For Endothelial Function in Peritoneal Dialysis Patients: Apelin

Serhat Karadağ, Meltem Gürsu*, Savaş Öztürk*, Ahmet Gürdal**, Filiz Basınoğlu***, Zeki Aydın*, Sami Uzun*, Abdullah Şumnu*, Eray Atalay, Hüseyin Oflaz**, Rümeyza Kazancıoğlu****

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

***Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Son dönem böbrek yetersizliğinde en önemli mortalite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). KVH patogenezinde en önemli basamaklardan birisi endotel disfonksiyonudur (ED). Apelin son yıllarda kardiyovasküler sistem ve endotel fizyolojisinde önemli rolleri gösterilmiş bir peptiddir. Çalışmamızda periton diyalizi (PD) hastalarında apelin ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemeyi planladık.

Yöntem: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi PD Ünitesi'nden takipli 42 hasta çalışmaya alındı. Endotel fonksiyonları ultrasonografik olarak akım aracılı dilatasyon (AAD) yüzdesi ile değerlendirildi. Hastalarda alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal tetkikler ve apelin ölçümü yapıldı.

Bulgular: Apelin ile AAD yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.334$, $p=0.03$). AAD yüzdesi ile trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $r=0.310$, $p=0.046$; $r=0.304$, $p=0.05$). AAD yüzdesi ile sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=0.565$, $p<0.001$; $r=0.560$, $p<0.001$). Hipertansiyon olan grupta olmayan gruba göre AAD yüzdesi belirgin olarak düşük bulundu (sırasıyla 9.0 ± 5.8 ve 14.9 ± 6.6 ; $p=0.01$).

Sonuç: ED PD hastalarında hipertansiyon ve lipid profili ile yakın ilişkilidir. Apelin ise PD hastalarında ED açısından yeni bir belirteç ve tedavi alternatifi olarak kullanılabilir. (*Haseki Tıp Bülteni* 2013; 51: 5-10)

Anahtar Kelimeler: Apelin, endotel disfonksiyonu, periton diyalizi

Abstract

Aim: The most important cause of death in end-stage renal disease is cardiovascular diseases (CVDs). Endothelial dysfunction (ED) is one of the most important steps in the pathogenesis of CVD. Apelin is a peptide recently found to have important roles in cardiovascular and endothelial physiology; and we planned in our study to examine the relationship between apelin and endothelial functions in peritoneal dialysis (PD) patients.

Methods: Forty-two patients who were followed up in the PD unit at Haseki Training and Research Hospital were involved. Endothelial functions were evaluated ultrasonographically by flow-mediated dilation (FMD) test. Apelin levels and routine laboratory tests were studied from the blood samples obtained from the patients.

Results: There was a negative correlation between apelin and FMD percentage ($r=-0.334$, $p=0.03$). FMD percentage positively correlated with triglyceride and very low density lipoprotein levels ($r=0.310$, $p=0.046$; $r=0.304$, $p=0.05$, respectively). FMD percentage significantly positively correlated with systolic and diastolic blood pressure ($r=0.565$, $p<0.001$; $r=0.560$, $p<0.001$, respectively). FMD was significantly lower patients with hypertension, compared to those without hypertension (9 ± 5.8 vs. 14.9 ± 6.6 ; $p=0.01$).

Conclusion: ED is closely related with hypertension and lipid profile in PD patients. Apelin may be used as a new marker for ED and a treatment alternative in PD patients. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2013; 51: 5-10)

Key Words: Apelin, endothelial dysfunction, peritoneal dialysis

Giriş

Son dönem böbrek yetersizliğinde (SDBY) mortalite normal popülasyona göre daha fazladır ve bunun en önemli

nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Diyaliz hastalarında tüm ölüm nedenlerinin yaklaşık %40-60'ından KVH sorumludur (1). Kronik böbrek hastalığında (KBH), özellikle SDBY'de geleneksel risk faktörlerine (diabetes

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Serhat Karadağ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

E-posta: serhatkaradag@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 02 Ağustos 2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19 Ekim 2012

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

mellitus, hipertansiyon gibi) ek olarak üremik ortama özgün risk faktörlerinin eklenmesi ile KVH riski ve ağırlığı artış gösterir (1). Üremik hastalarda da KVH'nın ilk adımının endotel disfonksiyonu (ED) olduğu ve bu olayın renal fonksiyon kaybı ile paralel olarak arttığı kabul edilir (2).

Apelin, son yıllarda patofizyolojik etkileri tanımlanmaya başlayan peptid yapıda bir moleküldür ve APJ isimli reseptörü üzerinden etki yapar (3,4). Yüksek homoloji gösteren APJ reseptörü ile anjiyotensin 2 tip 1 reseptörünün doku ekspresyonları benzerlik gösterir (5). APJ reseptörü; küçük intramiyokardiyal, renal, pulmoner ve akciğer damarlarının endotel hücrelerinde, koroner arterlerde, endokardiyal hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde saptanmıştır (6). İnsanlarda pre-proapelin santral sinir sistemi, plasenta, böbrek, kalp, akciğer ve meme bezleri başta olmak üzere vücutta yaygın olarak bulunur (7).

Apelin normalde endotel hücrelerinde epitelyal nitrik oksit (NO) sentaz ile NO sentezini artırarak cGMP düzeyini artırır ve vazodilatasyon yapar; böylece kan basıncını düşürür (8). Ancak disfonksiyone endotel varlığında vazokonstriksiyon yapar (9). Kardiyak pozitif inotropik (10) ve antiüretik hormon salınımını inhibe edici etkisi (11) de olduğu bilinen apelinin hemodiyaliz hastalarında üremik kardiyomiyopati (12) ve ED fizyopatolojisinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (13). Apelinin endotel fonksiyonları üzerine etkisi üremik hastalarda, özellikle de periton diyalizi (PD) hastalarında tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmanın amacı PD hastalarında apelin ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak planlandı ve Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi PD Ünitesi'nden takipli kronik PD hastaları ile yapıldı. Çalışma için 3 aydan kısa süreyle PD yapılan hastalar, 18 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar, aşikar kalp kapak hastalığı, atriyal fibrilasyon gibi disritmileri olan hastalar, aktif sistemik enfeksiyonu olan hastalar, malignitesi olan hastalar, son bir ay içinde peritonit geçiren hastalar, klinik olarak aşikar hipervolemisi olan hastalar ve New York Kalp Cemiyeti sınıf 3 ve 4 kalp yetersizliği olan hastalar dışlandı.

Toplam 42 hastanın dahil edildiği bu çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi gibi demografik verilerinin yanında primer böbrek hastalıkları, KBY ve PD süreleri ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Tüm hastaların rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri için 12 saatlik açlık sonrasında kanları alındı.

Laboratuvar Yöntemleri: Gece 8-12 saatlik açlıktan sonra alınan kan örnekleri -80°C derecede saklandı. Apelin düzeyleri Phoenix Pharmaceuticals, Inc marka, Human Apelin-36 Enzyme Immunoassay Kiti ile yarışmalı enzim immünassay metodu kullanılarak ölçüldü.

Ayrıca kan örneklerinden serum glukoz, ürik asit, üre, kreatinin, kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum, parathormon (PTH), total protein, albümin, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), lökosit, hemoglobin, hematokrit, ferritin ve "high sensitive" (yüksek duyarlılıklı) C-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri belirlendi. Serum ürik asit, glukoz, üre, kreatinin, kolesterol, trigliserid, total protein, albümin, AST, ALT, sodyum, potasyum, serum seviyeleri Siemens Advia 2400 otoanalizörü kullanılarak rutin laboratuvar metodlarıyla üretici talimatlarına göre yapıldı. Hematolojik parametreler için ABX Pentra DX120 cihazı kullanıldı. İntakt PTH ve ferritin düzeyleri Siemens Advia Centaur® XP cihazı ile immunoassay yöntemi ile değerlendirildi. hsCRP düzeyleri Advia 2400® cihazı ile turbidometrik yöntemle ölçüldü.

Kan Basıncı Ölçümü: Kan basıncı, muayene odasında hastalara en az 10 dakikalık istirahat süresi sonrası sakin bir ortamda kol kalp hizasında ve desteklenerek oskültatuar metod ile her 2 koldan ölçüldü ve yüksek olan değer esas alındı. Korotkoff faz 1 sistolik kan basıncı, faz 5 diyastolik kan basıncı olarak değerlendirildi.

Periton Eşitleme Testi (PET): Baxter Healthcare Corporation RenalSoft™ version 2.0.1 programı kullanılarak standart PET testi yapıldı.

Endotel Fonksiyonu Değerlendirilmesi: Brakiyal arterin akım aracılı dilatasyonu (AAD) brakiyal arterin ultrasonografik incelenmesi ile gerçekleştirildi ve 10 MHz lineer transdüser bağlı standart Vingmed System Five, Horten, Norway cihazı kullanıldı. Hastaların inceleme öncesi egzersiz yapmamaları sağlandı ve işlem 21-23 °C sıcaklıkta 8-12 saat açlık döneminden sonra yapıldı. Hastaların son 12 saat içinde alkollü ve kafeinli içecek almamaları sağlanarak 10 dakikalık istirahat sonrası kan basınçları ölçüldü. Hastalar sırtüstü pozisyona alınarak dominant kolun brakiyal arteri antakubital fossanın üzerinde bulunarak transdüser üzerine kondu ve iki boyutlu longitudinal B-mod görüntüleri alındı. Brakiyal arter iç çapı diyastol sonunda üç kardiyak siklusta (QRS kompleksleri takibiyle) ölçüldü ve ortalamaları bazal değer olarak alındı. Daha sonra ön kolda iskemi oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu 200 mmHg üzerine çıkarılarak beş dakika bu pozisyonda tutuldu. Sonrasında manşon indirildikten 60 saniye sonrasında brakiyal arter iç çapı ölçümleri tekrarlandı. AAD yüzdesi bazal değere göre meydana gelen artış olarak ifade edildi. AAD yüzdesi için [(manşon indirildikten sonra ölçülen arter çapı-bazal arter çapı)/bazal arter çapı] x 100] formülü kullanıldı.

Veri Analizi: İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) sürüm 14.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal (nümerik) veriler ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. İki grup karşılaştırmasında eşleştirilmiş student t-testi veya gerektiğinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal

Tablo 1. Hastaların demografik verileri, SDBY sebebi olan primer hastalıkları ve yandaş hastalıkların dağılımı

	Ort ±st. sp.	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	50.7±16.1	24	75
Cinsiyet (K/E)	22/20		
Boy (cm)	162±10.6	143	187
Kilo (kg)	70.7±16.6	44	105
VYA (kg/m ²)	1.74±0.22	1.37	2.24
VKİ (m ²)	27.1±6.2	15.9	41.3
KBH süre (yıl)	7.6±5	1	26
Sistolik KB (mmHg)	127.6±21.9	90	180
Diastolik KB (mmHg)	79.8±11.8	60	100
Ortalama KB (mmHg)	95.7±14.7	70	126
PD süresi (ay)	44.1±23.4	6	96
Primer Böbrek Hastalıkları n (%)	Hipertansiyon	6 (14)	
	Bilinmeyen	11 (26)	
	Diabetes mellitus	11 (26)	
	Glomerülo nefrit	4(10)	
	ODPKBH	3 (7)	
	Postrenal nedenler	7 (17)	
Yandaş hastalıklar n (%)	HT	30 (71)	
	DM	15 (36)	
	Hiperlipidemi	15 (36)	
	İskemik kalp hastalığı	6 (14)	
	Kalp yetersizliği	2 (5)	

olmayan veriler için uygun olması durumunda 2x2 olasılık tabloları için Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi kullanıldı. Sayısal parametreler arasındaki korelasyonların analizi Pearson, sayısal olmayanlar arasındaki korelasyonlar ise Spearman'in ro(rho) korelasyon testi ile yapıldı. Tüm analizler %95 güven aralığında yapıldı, p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Bulgular

Çalışmaya, PD tedavisi görmekte olan 69 hasta arasından, çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan toplam 42 hasta alındı. Tüm hastaların demografik verileri, primer böbrek hastalıkları ve yandaş hastalıkları Tablo 1'de, biyokimyasal ve hematolojik analiz sonuçları ise Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalarda ortalama apelin düzeyi 1.46±0.41 ng/ml (min-maks: 0.724-2.724 ng/ml) bulundu. Ortalama AAD yüzdesi 10.7±6.5 (min-maks: 1.6-28) saptandı.

Apelin düzeyleri cinsiyetler arasında anlamlı bir fark göstermedi (kadınlarda 1.51 ng/ml, erkeklerde 1.37 ng/ml; p=0.141). AAD yüzdesi ile apelin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon (r=-0.334, p=0.03) bulundu.

AAD yüzdesi ile biyokimyasal ve hemogram parametreleri ile yapılan korelasyon analizlerinde sadece trigliserid ve çok düşük

dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri ile pozitif bir korelasyon gözlemlendi (sırasıyla r=0.310, p=0.046; r=0.304, p=0.05). Hastalardan elde edilen PET sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. AAD yüzdesi ile herhangi bir PD yeterlilik parametresi arasında ilişki yoktu. AAD yüzdesi ile sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla r=0.565, p<0.001 ve r=0.560, p<0.001).

AAD yüzdesi HT'si olan PD hastalarımızda olmayanlara göre belirgin şekilde daha düşüktü (sırasıyla %9.0±5.8 ve %14.9±6.6; p=0.012). AAD yüzdesi hiperlipidemisi olan grup ile olmayan grup arasında anlamlı bir fark göstermedi (sırasıyla %9.8±6.3 ve %12.2±6.8; p=0.254). AAD yüzdesi diyabetik olmayanlarda diyabetiklere göre daha yüksekti (sırasıyla %11.7±7 ve %7.7±4; p=0.028). AAD yüzdesi iskemik kalp hastalığı (İKH) olan ve olmayan grup arasında istatistiksel açıdan bir fark göstermedi (sırasıyla %12±7.0 ve %10.5±6.5; p=0.565). Kalp yetersizliği (KY) olan grupta AAD yüzdesi belirgin olarak düşüktü, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermedi (sırasıyla %5.6±5.6 ve %10.9±6.5; p=0.215).

AAD yüzdesi, rezidüel renal fonksiyonu olan hasta grubuyla olmayan grup arasında anlamlı bir fark göstermemekteydi (sırasıyla %11.3±6.9 ve %9.9±6.1; p=0.519).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-i) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanan hastalar (n=11)

bir gruba alınıp AAD yüzdesi bakıldığında (%7.2±4.8), AAD yüzdesi ACE-i veya ARB kullanmayan gruptan (%11.9±6.7) anlamlı olarak düşüktü (p=0.05). Statin kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara göre AAD yüzdesi benzer bulundu

(sırasıyla %12.4±7.5 ve %10.1±6.2; p=0.383). Aspirin kullanan hastalar ile kullanmayanlar arasında AAD yüzdesi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla %10.4±5.7 ve %10.8±6.8; p=0.903).

Tablo 2. Hasta grubu biyokimyasal ve hemogram parametreleri

	Ort±SD	Minimum	Maksimum
Glukoz (mg/dl)	132±73	72.00	479.00
Üre (mg/dl)	106±34	59	211.00
Kreatinin (mg/dl)	8.5±2.8	5.00	16.30
Ürik asit (mg/dl)	6±1	4.00	8.80
Sodyum (mmol/L)	139±3.5	132.00	148.00
Potasyum (mmol/L)	4±0.7	3.00	6.00
Parathormon (pg/ml)	576±443	80.00	1900.00
Kalsiyum (mg/dl)	9.1±0.6	7.90	10.30
Fosfor (mg/dl)	5.1±1.2	2.90	8.60
Kalsiyum x fosfor (mg ² /dl ²)	46.7±11.7	26.00	77.00
Albümin (g/dl)	3.8±0.4	2.70	4.50
Total kolesterol (mg/dl)	182±45	113.00	338.00
HDL-kolesterol (mg/dl)	42±17	20.00	90.00
LDL-kolesterol (mg/dl)	108±35	58.00	235.00
Trigliserid (mg/dl)	166±97	35.00	475.00
AST (U/L)	17±7	6.00	37.00
ALT (U/L)	17±9	5.00	39.00
ALP (U/L)	139±213	48	1423
Hemoglobin (g/dl)	10.7±1.5	6.9	14.30
Hematokrit (%)	32.5±4.2	21.40	42.70
Lökosit (/mm ³)	8321±2754	3500	16800
Trombosit (x103)	265±90	40	432
MCV (fl)	92±5	83	107.00
Ferritin (ng/ml)	385±335	25	1650.00

Tablo 3. Hastaların PET bulguları

	Ort±SD	Minimum	Maksimum
Periton membran geçirgenliği	0.68±0.11	0.47	0.87
Total Kt/V	2.44±0.67	1.42	4.00
Diyalizat Kt/V	1.78±0.50	0.71	3.38
Renal Kt/V	0.67±0.68	0.00	2.59
Total üre klirensi	86±21.4	55.6	150.7
Diyalizat üre klirensi	61.8±14.6	35.3	99.7
Rezidüel renal üre klirensi	23.9±24.5	0.00	94.9
Total kreatinin klirensi	76.7±27.3	34.4	157.9
Diyalizat kreatinin klirensi	45.3±13.4	21.5	83.9
Rezidüel renal kreatinin klirensi	31.1±30.9	0.00	118.8

Tartışma

SDBY’de mortalitenin en önemli nedeni KVH’dır. KVH patogenezinde de ED’nin çok önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir (1,2). Üremik hastalarda ED’ye neden olan birçok faktör tanımlanmıştır. Çalışmamızda PD hastalarında AAD yüzdesi olarak ifade edilen endotel fonksiyonları ile apelin arasında negatif bir korelasyon (r=-0.334, p=0.03) saptandı. Literatürde PD hastalarında AAD yüzdesi ile apelin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak Malyszko ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada hemodiyaliz hastalarında apelinin endotel fonksiyonlarla bağlantılı biyokimyasal göstergelerle ilişkili olduğu bulunmuştur (13,14). Apelin normalde endotel hücrelerinde epitelyal nitrik oksit sentaz aracılığıyla cGMP düzeyini artırarak vazodilatasyon ve kan basıncını düşürücü etki yapar. Ancak disfonksiyone endotel varlığında vazokonstriksiyon yapar (8,9). Sağlıklı insanlarda yapılan bir çalışmada apelin infüzyonunun nitrik oksit bağımlı mekanizma ile arteriyel vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada ise KY olan hastalara ekzojen apelin verilmesiyle hem periferik hem de koroner vazodilatasyon gözlenmiştir (16). Çalışmamız her ne kadar kesitsel çalışma olarak planlanmış olsa da, AAD yüzdesi ile saptanan negatif ilişki, apelinin disfonksiyone endotel varlığında vazodilatasyon yapıcı etkisinin yansması olarak kabul edilebilir.

Yaptığımız çalışmada AAD yüzdesi ile SKB ve DKB arasında anlamlı bir negatif korelasyon mevcuttu. AAD yüzdesi hipertansif ve diyabetik grupta daha düşük bulundu. HT olan PD hastalarımızda AAD yüzdesi HT olmayanlara göre belirgin şekilde düşüktü. Zira böbrek yetmezliği olmayan popülasyonda yapılan bir çalışmada AAD yüzdesi ile SKB arasında ters bir ilişki saptanmıştır (17). Başka bir çalışmada ise 24-39 yaş arası genç hastalarda da AAD yüzdesi ile kan basıncı arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir (18). Ancak literatürde PD hastalarında direkt olarak AAD ile kan basıncı ilişkisine yönelik herhangi bir veri bulamadık.

Çalışmamızda AAD yüzdesi İKH olan grupla olmayan grup arasında anlamlı bir fark göstermedi. Bu olasılıkla bizim İKH hasta sayımızın oldukça düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. AAD yüzdesi KY’li hastalarda KY’li olmayanlara göre belirgin şekilde düşüktü, ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmadı. Bu durumun KY olan hasta sayısının sadece iki tane olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Zira genel popülasyonda yapılan çalışmalarda ED varlığının İKH için

önemli bir öngörücü olarak bulunmuştur (19). AAD yüzdesi beklendiği üzere diyabetik olmayanlarda diyabetiklere göre daha yüksekti. Çalışmamızda hiperlipidemisi olan hastalar ile olmayanlar arasında AAD yüzdesi açısından anlamlı bir fark yoktu. Ancak trigliserid ve VLDL düzeyleri ile AAD yüzdesi arasında pozitif bir ilişki mevcuttu. Bae ve arkadaşları yaptığı çalışmada postprandiyal hipertrigliserideminin endotelial fonksiyonlarda bozulma yaptığını ileri sürmüştür ve trigliserid ile AAD yüzdesi arasında negatif bir korelasyon saptamıştır (20). Bulgularımızdaki bu farklılıklar PD hastalarındaki lipid metabolizmasının normal popülasyondan farklılık göstermesine bağlı olabilir.

Bir çalışmada PD hastalarında AAD yüzdesi ile rezidüel renal fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (21). Ancak bizim çalışmamızda AAD yüzdesi ile PET'deki diyaliz yeterlilik parametreleri ve rezidüel renal fonksiyonlar arasında herhangi bir ilişki yoktu. Bu durum bizim hasta sayımızın daha düşük olmasına bağlı olabilir (sırasıyla 72 hastaya 42 hasta).

AAD yüzdesi renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokeri kullanan hastalarda kullanmayanlara göre belirgin olarak daha düşük bulundu (sırasıyla %7.2±4.8 ve %11.9±6.7; p=0.05). Literatürde böbrek yetmezliği olmayan hipertansif hastalarda ACE-i ve ARB'lerin endotel fonksiyonlarını koruduğuna dair yayınlar mevcuttur (22,23). Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PD hastalarına 6 ay valsartan verilmesinden sonra AAD yüzdesinde düzelme görmüşlerdir (24). Bizim hastalarımızda RAAS blokeri kullananlardaki bu düşük AAD yüzdesi muhtemelen hasta popülasyonundaki farklılıklara ve yukarıdaki çalışmalarda RAAS blokerlerinin AAD yüzdesine etkisinin ileri dönük olarak incelenmiş olmasına bağlı olabilir. Zira bizim çalışmada genel olarak HT nedeniyle RAAS blokeri başlanmış hastalar; yani baştan itibaren ED daha belirgin hastalar ile RAAS blokeri kullanmayan hastalar karşılaştırılmıştır.

Statin kullanan hastalarımız ile kullanmayanlar arasında AAD yüzdesi açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla %12.4±7.5 ve %10.1±6.2; p=0.383). Han ve arkadaşlarının PD hastalarında yaptığı çalışmada valsartan tedavisine eklenen statinin sadece ARB tedavisine göre endotel fonksiyonlarını daha iyi koruduğu gözlenmiştir (24). İleri dönük yapılan bir çalışmada stabil koroner arter hastalığı olanlarda agresif statin tedavisine geçen hastalarda endotel fonksiyonlarının daha iyi korunduğu bulunmuştur (25). Başka bir çalışmada ise atorvastatinin tip 2 DM'li hastalarda endotel fonksiyonlarında iyileşme yaptığı saptanmıştır (26). Hasta popülasyonundaki farklılıklarımız ve çalışma dizaynımızın farklı olması nedeniyle bizim çalışmamızda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Aspirin kullanan hastalar ile kullanmayanlar arasında AAD yüzdesi açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla %10.4±5.7 ve %10.8±6.8; p=0.903). Gunes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner yavaş akımı olan hastalar arasında sadece aspirin verilen hastalarda AAD yüzdesine herhangi bir düzelme gözlenmemiştir (27). Bu veri bizim sonuçlarla uyumludur.

Sonuç

ED, PD hastalarında HT ve lipid profili ile yakın ilişkilidir. Apelin PD hastalarında ED açısından bir belirteç olabilir. Apelinerjik sistemin endotel üzerine etkileri düşünüldüğünde ED tedavisi açısından da yeni bir alternatif olarak değerlendirilmesi ve bu yönde ileri araştırmaların yapılması faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Miller LM, Sood MM, Sood AR, et al. Cardiovascular disease in end-stage renal disease: the challenge of assessing and managing cardiac disease in dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2010;42:1007-14.
2. Tatematsu S, Wakino S, Kanda T, et al. Role of nitric oxide-producing and-degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:741-9.
3. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136:355-60.
4. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:471-6.
5. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinerjik system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arq Bras Cardiol* 2008;90:343-9.
6. Japp AG, Newby DE. The apelin-APJ system in heart failure pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 2008;75:1882-92.
7. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system: pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol* 2005;24:1263-76.
8. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001;99:87-92.
9. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [(125I)]-(Pyr(1))Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001;132:1255-60.
10. Szakodi I, Tavi P, Foldes G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002;91:434-40.
11. Taheri S, Murphy K, Cohen M, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:1208-12.
12. Malyszko J, Malyszko JS, Kozminski P, Mysliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations? *Am J Nephrol* 2006;26:121-6.

13. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure. *Adv Med Sci* 2008;53:32-6.
14. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Wolczynski S, Mysliwiec M. Apelin, a novel adipocytokine, in relation to endothelial function and inflammation in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2008;40:3466-9.
15. Japp AG, Cruden NL, Amer DA, et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. *Am Coll Cardiol* 2008;52:908-13.
16. Japp AG, Cruden NL, Barnes G, et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2010;121:1818-27.
17. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109:613-9.
18. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2004;110:2918-23.
19. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999;138:731-9.
20. Bae JH, Bassenge E, Kim KB, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis*. 2001;155:517-23.
21. Han SH, Lee SC, Kang EW, et al. Reduced residual renal function is associated with endothelial dysfunction in patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2012;32:149-58.
22. Yavuz D, Koc M, Toprak A, et al. "Effects of ACE inhibition and AT1-receptor antagonism on endothelial function and insulin sensitivity in essential hypertensive patients," *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003;4:197-203.
23. Koh KK, Han SH, Chung WJ, et al. "Comparison of effects of Losartan, Irbesartan, and Candesartan on flow-mediated brachial artery dilation and on inflammatory and thrombotic markers in patients with systemic hypertension," *Am J Cardiol* 2004;93:1432-5, A10.
24. Han SH, Kang EW, Yoon SJ, et al. Combined vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin receptor blocker in non-diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3722-8.
25. Hoshiga M, Arishiro K, Nakakoji T, et al. Switching to aggressive statin improves vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:705-11.
26. Amudha K, Choy AM, Mustafa MR, Lang CC. Short-term effect of atorvastatin on endothelial function in healthy offspring of parents with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Ther* 2008;26:253-61.
27. Gunes Y, Gumrukcuoglu HA, Akdag S, Simsek H, Sahin M, Tuncer M. Vascular endothelial function in patients with coronary slow flow and the effects of nebivolol. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:275-80.