

# SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA VASKÜLER SERTLİK İLE VASKÜLER HİSTOMORFOMETRİK BULGULARIN KORELASYONU

Müge Özcan<sup>1</sup>, Kenan Keven<sup>1</sup>, Şule Şengül<sup>1</sup>,  
Arzu Ensari<sup>2</sup>, Selçuk Hazinedaroğlu<sup>3</sup>, Acar Tüzüner<sup>3</sup>,  
Bülent Erbay<sup>1</sup>  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji B.D<sup>1</sup>.,  
Patoloji A.B.D<sup>2</sup>., Genel Cerrahi A.B.D<sup>3</sup>.



# GİRİŞ

- ✓ Kronik böbrek yetmezliğinde en sık mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır.
- ✓ Bu hastalar KAH risk faktörlerine ek olarak, anormal kalsiyum/fosfor metabolizması, kronik hipervolemi, anemi gibi KBY'ye özgü bir takım risk faktörlerine de sahiptirler
- ✓ Ayrıca üremik ortamda açığa çıkan inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonun da ateroskleroza arttırdığı gözlenmiştir

- ✓ KBY'li hastalarda aterosklerotik sürecin bir göstergesi de vasküler kalsifikasyondur
- ✓ Özellikle media tabakasındaki remodelling, arterioskleroza arttırarak arteriyel sertliği arttırmaktadır
- ✓ Arteriyel sertlik sol ventrikül afterloadunu arttırarak koroner perfüzyonu azaltır ve kardiyovasküler hastalıklara neden olur

## Arteriyel Sertlik

- ✓ Nabız Dalga Hızı ölçümü ile non-invaziv olarak ölçümlenebilir
- ✓ KBH'da arteriyel sertlik artmıştır
- ✓ Renal Transplantasyon sonrasında NDH'da anlamlı düzelme gözlenmektedir
- ✓ Bu düzelme ve KBH'da ki artmış NDH
  - Vasküler histopatoloji ile ne kadar ilişkili?
  - Fonksiyonel?

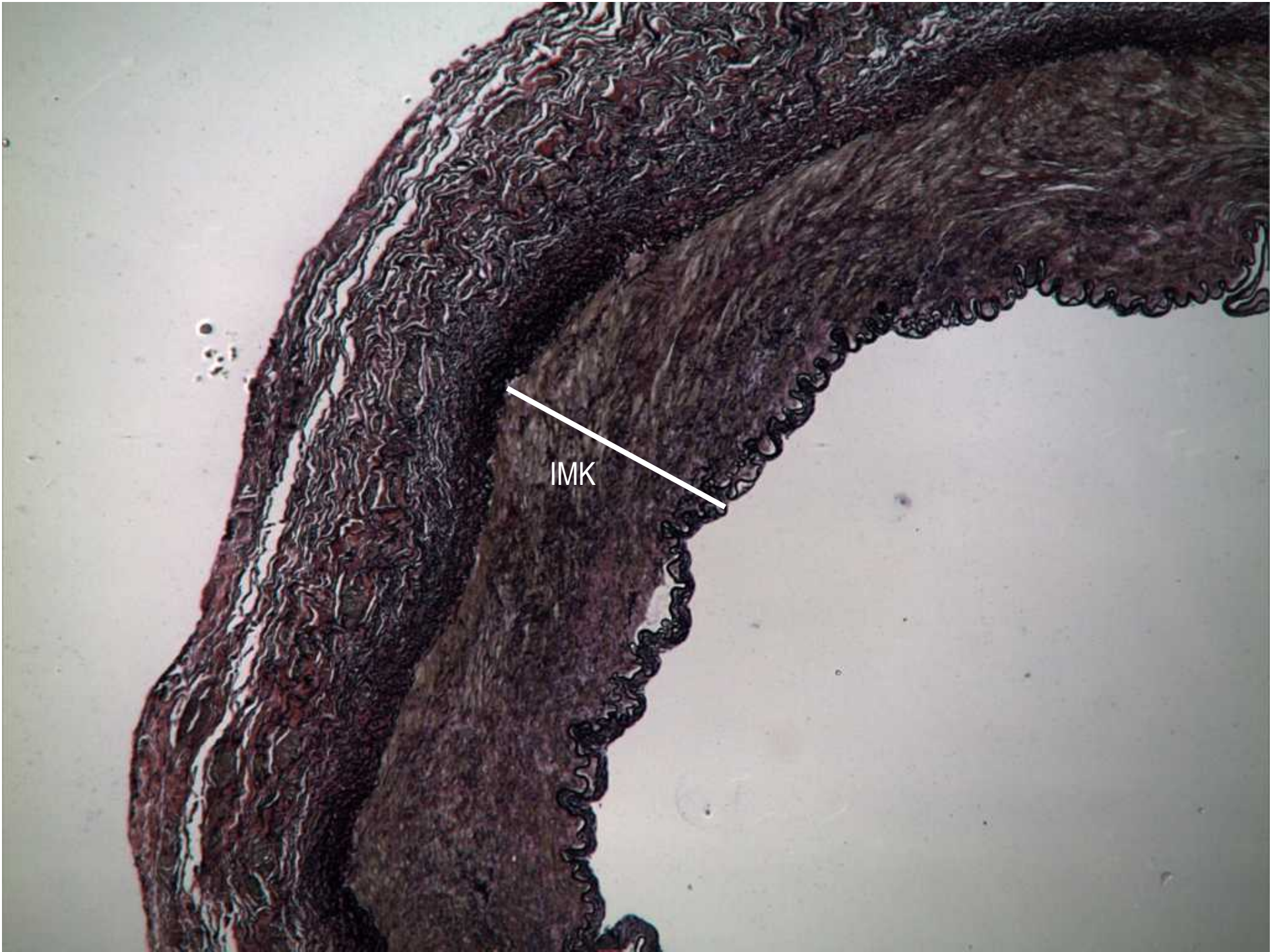
- ✓ Bu çalışmada, böbrek nakli alıcılarda ve sağlıklı vericilerde, arteriyel sertlik ile vasküler kalsifikasyon arasındaki histomorfometrik ilişkinin araştırılması amaçlandı

# YÖNTEM

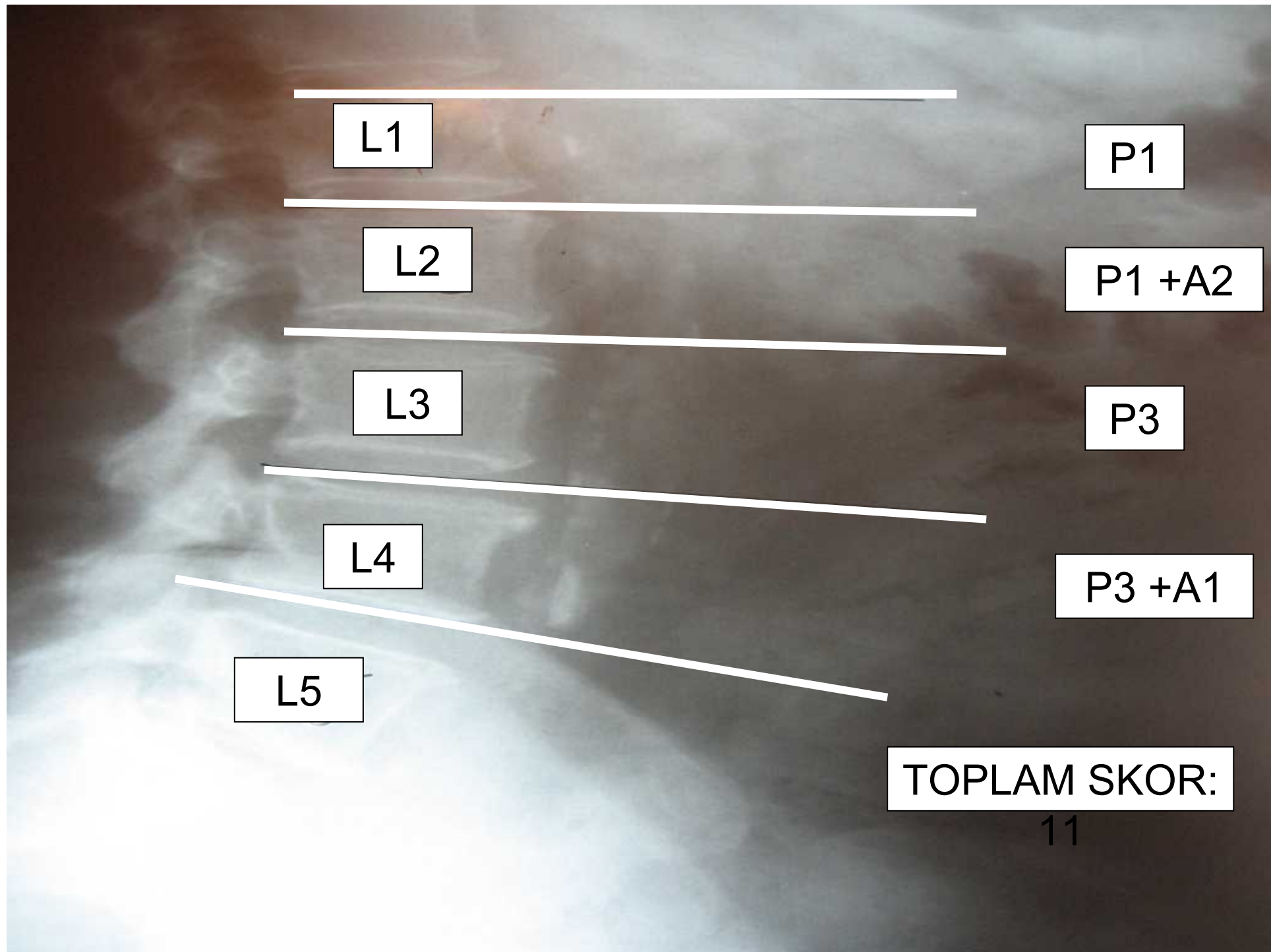
- ✓ AÜTF Transplantasyon Ünitesi'nde Ocak 2007-Temmuz 2009 arasında canlı/kadavra'dan böbrek nakli yapılan 62 SDBY'li hasta ve 57 sağlıklı verici alındı
- ✓ Tüm olgulara nakil öncesi NDH ölçümü yapıldı
- ✓ Nakil sırasında hasta grubundan iliak arter, verici grubundan renal arter örnekleri alındı
- ✓ Olguların yaş, cinsiyet, BKİ, SKB, DKB, ASKH öyküsü, DM ve HT öyküsü, Sigara kullanım öyküsü, Diyaliz süresi , Nakil öncesi biyokimyasal parametreler [Glukoz, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albumin, PTH düzeyi, Lipid profili, CRP ] kaydedildi

- ✓ Alınan arter örnekleri Hemotoksilen-Eozinle boyandıktan sonra, aterosklerotik değişiklikler ve vasküler kalsifikasyon değerlendirildi
- ✓ Elastik Van Gieson boyalı preparatlarda, arter duvarında intima ve media kalınlıkları ölçüldü
- ✓ Aterosklerotik değişiklikler Amerikan Kalp Vakfı gruplamasına göre değerlendirildi:
  - ✓ Tip 1 lezyon [başlangıç]: İzole makrofajlar, köpük hücreler
  - ✓ Tip 2 lezyon [yağ çizgileri]: Ağırlıklı olarak intraselüler lipid birikimi
  - ✓ Tip 3 lezyon [intermediyet]: Tip 2 değişikliklere ek olarak ekstraselüler lipid birikimi
  - ✓ Tip 4 lezyon [aterom]: Tip 2 değişikliklere ek olarak ekstraselüler lipid çekirdek
  - ✓ Tip 5 lezyon [fibroaterom]: Lipid çekirdek ve fibrotik yüzey, veya multipl lipid çekirdekler ve fibrotik yüzeyler, veya ağırlıklı kalsifiye plak
  - ✓ Tip 6 lezyon [komplike]: Yüzey defekti, hematoma-hemoraji, trombus





- ✓ Abdominal aortadaki vasküler kalsifikasyon skoru değerlendirilmek üzere alıcıların lateral lomber grafileri çekildi.
- ✓ Her bir vertebranın önüne denk gelen kısımdaki aortik kalsifikasyon ön ve arka duvar olarak ayrı ayrı değerlendirildi.
- ✓ Lezyonlar aşağıdaki gibi derecelendirildi:
  - ✓ 0: Kalsifikasyon yok
  - ✓ 1: Küçük kalsifikasyon, bulunduğu segmentin 1/3'ünden az yer kaplayan kalsifikasyon
  - ✓ 2: Orta düzeyde kalsifikasyon, bulunduğu segmentin 1/3-2/3'ü kadar yer kaplayan kalsifikasyon
  - ✓ 3: Büyük kalsifikasyon, bulunduğu segmentin 2/3'ünden fazla yer kaplayan kalsifikasyon



L1

P1

L2

P1 + A2

L3

P3

L4

P3 + A1

L5

TOPLAM SKOR:

11

# BULGULAR

	Alıcı	Verici	P
Hasta sayısı	62	57	
Yaş	35 ± 10	46 ± 10	<0,0001
BKİ(kg/m <sup>2</sup> )	23 ± 4	26 ± 4	<0,0001
Cinsiyet Erkek Kadın	44(%71) 18(%29)	18(%32) 39(%68)	<0,0001
SKB (mmHg)	131 ± 16	116 ± 12	<0,0001
DKB (mmHg)	83 ± 11	74 ± 8	<0,0001

	Alıcı	Verici	P
Kreatinin (mg/dl)	9,00 ± 3	0,7 ± 0,16	< 0,0001
Kalsiyum (mg/dl)	9,2 ± 1	9,4 ± 0,4	0,2
Albumin (g/dl)	4,2 ± 0,6	4,4 ± 0,2	0,02
Fosfor (mg/dl)	5,5 ± 1,6	3,4 ± 0,6	< 0,0001
CRP (mg/dl)	5,7 ± 7	1,99 ± 1	< 0,0001
Trigliserit (mg/dl)	159 ± 82	128 ± 69	0,02
LDL (mg/dl)	101 ± 38	108 ± 34	0,2
HDL (mg/dl)	42 ± 14	47 ± 12	0,04
NDH (m/sn)	8,0 ± 1,4	7,5 ± 1,3	0,02
İntimamedia kalınlığı (µm)	683 ± 270	453 ± 196	< 0,0001

Alıcı grubunda yapılan korelasyon analizinde;

- ✓ NDH ile yaş ( $p=0.005$ ,  $r=0.35$ ), SKB ( $p=0.05$ ,  $r=0.24$ ), diyabet varlığı ( $p=0.012$ ,  $r=0.32$ ) ve vasküler kalsifikasyon skoru ( $p=0.009$ ,  $r=0.33$ ) arasında;
- ✓ Vasküler kalsifikasyon skoruyla kalsiyum düzeyi ( $p=0.035$ ,  $r=0.27$ ), PTH ( $p<0.001$ ,  $r=0.52$ ) ve yaş ( $p=0.01$ ,  $r=0.41$ ) arasında;
- ✓ Aterosklerozun derecesi ile hipertansiyon ( $p=0,049$ ,  $r=0,25$ ) arasında;
- ✓ Histolojik ölçümlenmiş intima-media kalınlığı ile yaş ( $p=0.001$ ,  $r=0.27$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

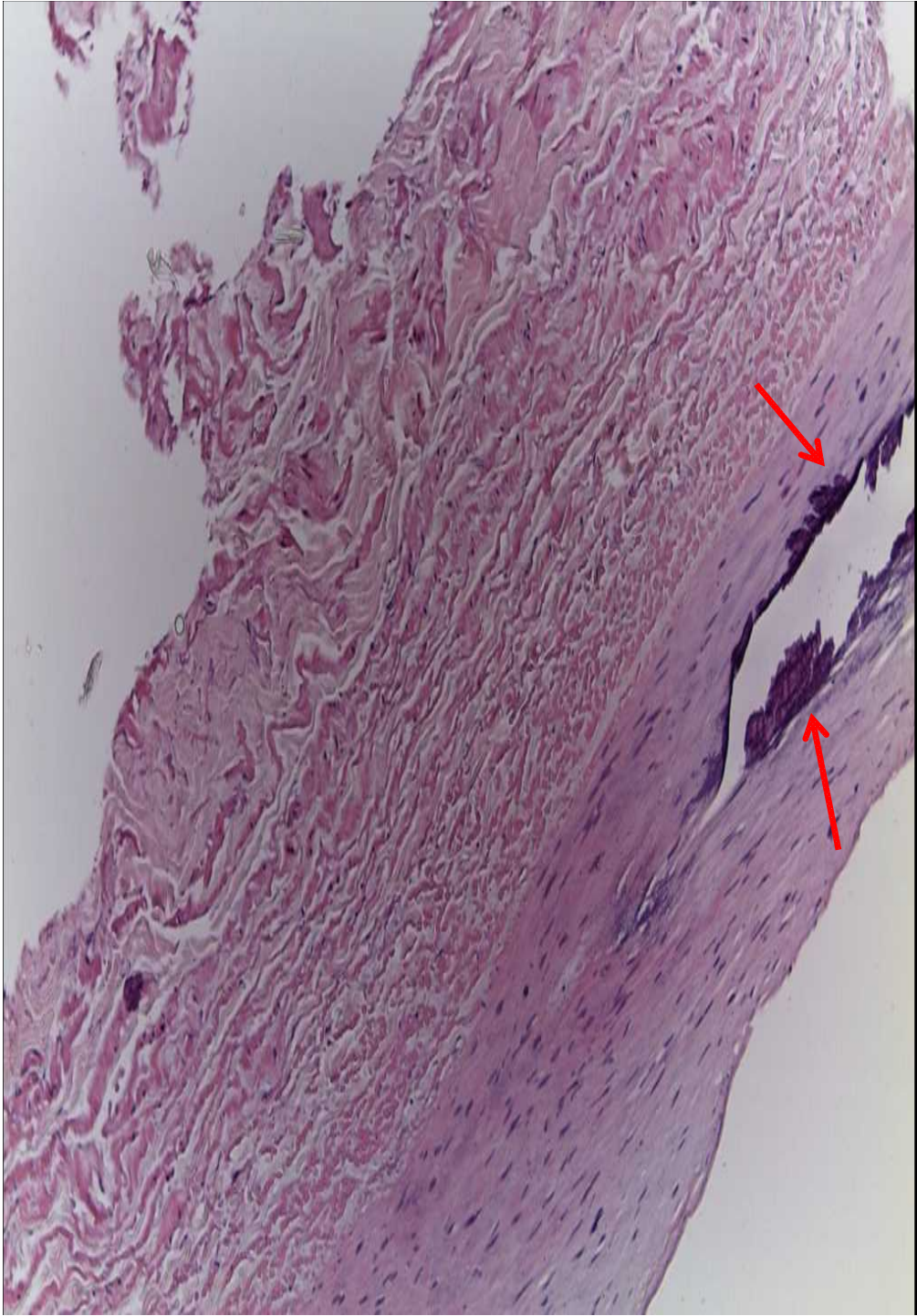
- ✓ Alıcı grubunda hemodiyaliz süresiyle intima-media kalınlığı ve NDH arasında herhangi bir korelasyon gösterilemedi
- ✓ Verici grubunda yapılan korelasyon analizinde NDH ile yaş ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.52$ ), SKB ( $p = 0.023$ ,  $r = 0.30$ ) ve DKB ( $p = 0.031$ ,  $r = 0.28$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.
- ✓ İntima-media kalınlığı ve NDH arasında herhangi bir korelasyon gösterilemedi

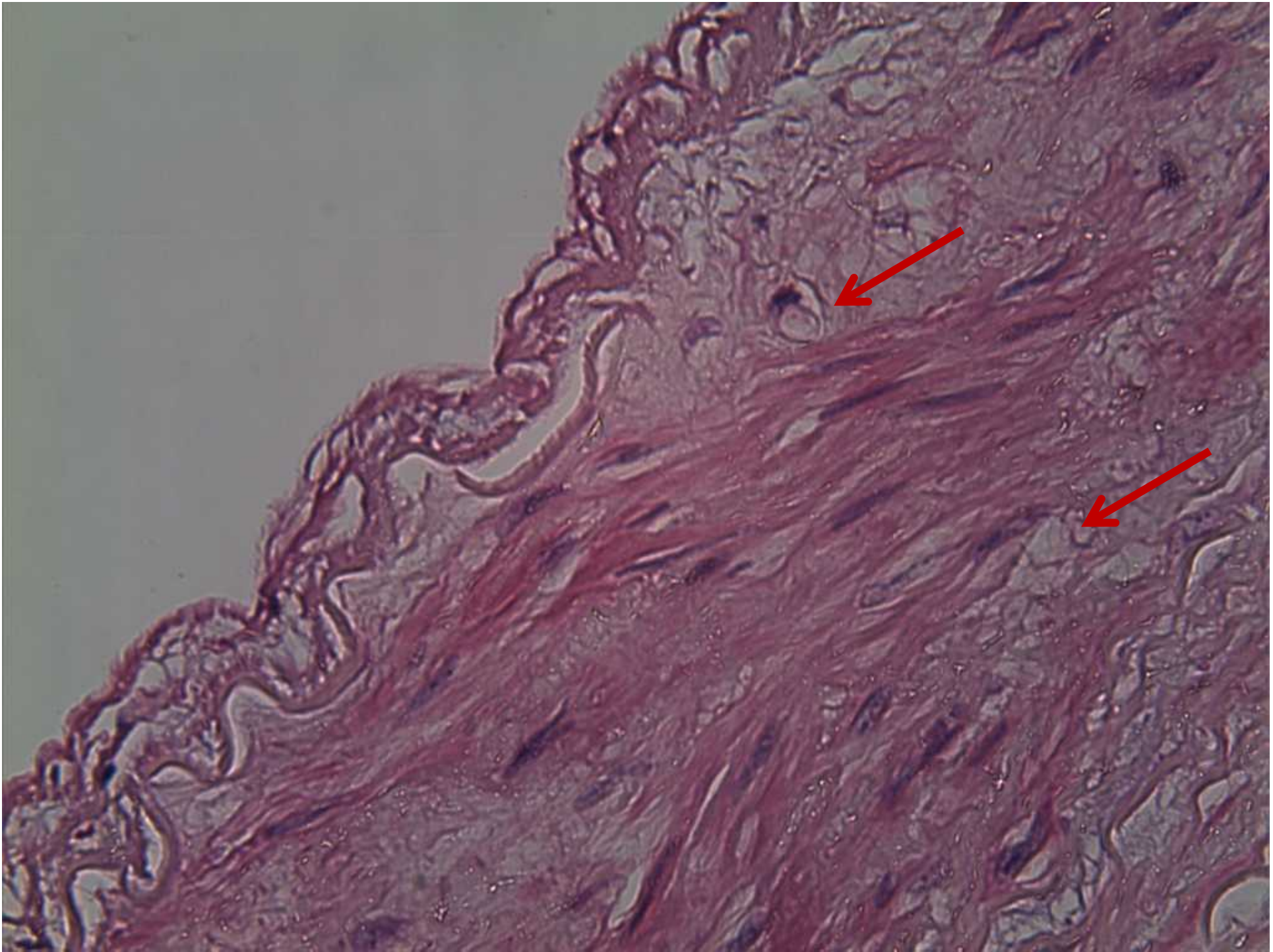
	NDH %75 Düşük Grup N=46	NDH %25 Yüksek Grup N=16	P
YAŞ	33±9	39±11	0,03
HD SÜRESİ (ay)	32±42	29±28	0,8
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23±4	23±3	0,7
CİNSİYET			
ERKEK	32 (%70)	12 (%75)	0,7
KADIN	14 (%30)	4 (%25)	
SKB (mmHg)	130±16	136±17	0,2
DKB (mmHg)	82±10	84±12	0,5

	NDH %75 Düşük Grup N=46	NDH %25 Yüksek Grup N=16	P
Kreatinin (mg/dl)	8,9 ± 2	9,1 ± 3	0,8
Kalsiyum (mg/dl)	9,1 ± 1	9,5 ± 0,8	0,1
Albumin (g/dl)	4,1 ± 0,6	4,3 ± 0,6	0,3
Fosfor (mg/dl)	5,5 ± 1,6	5,6 ± 1,9	0,9
PTH (mg/dl)	224±174	307±321	0,2
CRP (mg/dl)	6 ± 8	5 ± 6	0,6
Trigliserit (mg/dl)	160 ± 87	159 ± 68	0,9
LDL (mg/dl)	97± 35	111 ± 45	0,2
HDL (mg/dl)	42 ± 14	43 ± 14	0,6
NDH (m/sn)	7,3 ± 0,8	10 ± 10,7	<0,001
İntimamedia kalınlığı (µm)	<b>673 ± 284</b>	<b>712 ± 236</b>	0,6
Radyolojik kalsifikasyon skoru	0	2±3	0,01

- ✓ Alıcı grubunda radyolojik kalsifikasyon saptanan beş hasta, geriye kalan diğer alıcılarla karşılaştırıldı.
- ✓ İki grup arasında yaş, hemodiyaliz süresi, BKİ, SKB, DKB, kreatinin, kalsiyum, albumin, fosfor, TG, LDL, HDL, PTH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- ✓ Lateral grafide kalsifikasyon izlenen beş hastanın NDH ölçümü diğer alıcılarla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,001$ ), ancak intima-media kalınlıkları arasında fark izlenmedi.

- ✓ Alıcı grubu iliak arterlerin histopatolojik değerlendirmesinde sadece bir olguda medial kalsifikasyon, iki olguda ise intimal kalsifikasyon saptandı.
- ✓ Alıcıların 33 tanesinde (%53,2) herhangi bir aterosklerotik değişiklik izlenmedi.
- ✓ 18 olguda (%29) tip1 değişiklikler izlenirken, 6 hastanın damar incelemesinde (%9,6) tip 2 değişiklikler mevcuttu.
- ✓ Sadece 2 vakada (%3,2) tip3 değişiklikler gözlemlendi.
- ✓ Verici grubunda ise olguların 31 tanesinde (%54) herhangi bir aterosklerotik değişiklik izlenmezken, 13 olguda tip1 (%23), 7 olguda tip2 (%12) , 4 olguda tip3 (%7) ve 2 olguda tip 4 (%4) değişiklikler izlendi.
- ✓ Medial veya intimal kalsifikasyon izlenmedi





# TARTIŐMA

- ✓ İbel ve arkadaşları, diyaliz hastalarında damar duvarında artmış intimal kalınlaşma, intimal kalsifikasyon, internal elastik membran reduplikasyonu ve medial kalsifikasyon saptamışlardır
- ✓ Nayır ve arkadaşları, pediatrik hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada alınan arter örneklerinde fibroelastik intimal kalınlaşma, medial mukoid değişiklikler saptamışlardır
- ✓ Bizim çalışmamızda da benzer histopatolojik değişiklikler saptanmıştır.
- ✓ Tüm olguların %46'sında çeşitli aterosklerotik değişiklikler izlenmiştir

- ✓ Çalışmaya alınan hastaların genç olması, diyaliz sürelerinin kısa olması nedeniyle tüm hastalarda izlenmemiş olabilir
- ✓ Alıcı grubunda intima media kalınlığı verici grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur, ancak NDH ölçümüyle arasında ilişki bulunamamıştır
- ✓ Histoloji preparatlarının hazırlanışı sırasında yumuşak dokuda %10'luk küçülme olduğu bilinmektedir.
- ✓ Bu bilgi göze alındığında bu hastalarda beklenen intima media kalınlığının %10 daha fazla olduğu söylenebilir
- ✓ Ancak alıcı grubu yaş ortalamasının, verici grubu yaş ortalamasından küçük olmasına rağmen intima-media kalınlığının, alıcı grubunda anlamlı yüksek olması da SDBY hastalarda üreminin arter duvarında değişikliklere neden olduğunu desteklemektedir

- ✓ Aoki ve arkadaşları, aortik kalsifikasyon indeksini yaş, diyaliz süresi ve NDH ölçümüyle korele bulmuş olup sistolik kan basıncı arttıkça NDH'nin arttığını da saptamıştır
- ✓ Bizim çalışmamızda HD süresi hariç benzer sonuçlar bulunmuştur
- ✓ Sumida ve arkadaşları, aterosklerotik plakların, DM varlığı ve PTH ile korele olduğunu göstermişlerdir ve vasküler kalsifikasyonu ise kalsiyum-fosfor çarpımıyla ilişkili bulmuşlardır
- ✓ Bizim çalışmamızda da vasküler kalsifikasyon skorunun PTH ve kalsiyum düzeyi arttıkça arttığı saptanmıştır

# SONUÇ

- ✓ Vasküler kalsifikasyon kardiyovasküler mortalitenin en önemli göstergelerindedir.
- ✓ Histopatolojik olarak vasküler kalsifikasyonun derecesini belirlemeye yarayan intima-media kalınlığı SDBY'li hastalarda, sağlıklı vericilerden daha yüksektir.
- ✓ NDH ile vasküler kalsifikasyon skoru arasında anlamlı ilişki saptanırken, intima-media kalınlığıyla NDH arasında ilişki ortaya konulamamıştır.
- ✓ **Bu durum arteriyel sertliğin, intima-media kalınlaşmasından önce fonksiyonel faktörlerle ilişkili olabileceğini desteklemektedir**
- ✓ Daha geniş hasta grubunda ileri çalışmaların yapılması gerekir.

*TEŐEKKÜR EDERİM*

