

Kronik Renal Yetersizlikli Hastalarda Hemodiyalizin Plazma Endotelin-1 Düzeyi Üzerine Etkisi

The Effect of Hemodialysis on Levels of Endothelin-1 in Cases With Chronic Renal Failure

Gürkan YURTERİ, Hakkı ARIKAN, Nurgül GÜVEN, Yalçın ÖZBAHAR, Aydoğan ÖBEK

Şişli Etfal Hastanesi Nefroloji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, kronik renal yetersizlikli hastalarda hemodiyalizin plazma endotelin-1 düzeyi üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla planlandı.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamızda, 10 diyalize girmeyen (Grup A) ve 10 diyalize giren (Grup B) toplam 20 kronik renal yetersizlikli hasta alındı. Kontrol grubu olarak 10 sağlıklı kişi seçildi. Bu hastalarda Radyoimmünassay (RIA) metodu ile plazma endotelin-1 (ET-1) düzeylerine bakıldı.

BULGULAR: Kronik renal yetersizlikli hastaların tümünde plazma ET-1 düzeyleri normal grubu göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Grup A ve grup B arasında ise plazma ET-1 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

SONUÇ: Yapılan çalışmada, hemodiyalizin plazma ET-1 düzeyleri üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, kan basıncı normal ve yüksek olan hastalarda da plazma ET-1 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamış, bu da üreminin tek başına plazma ET-1 yüksekliğine neden olabileceğini düşündürmüştür.

ANAHTAR KELİMELELER: Endotelin-1, hemodiyaliz, kronik renal yetersizlik.

SUMMARY

OBJECTIVE: This study is planned to investigate the effect of hemodialysis on levels of Endothelin-1 (ET-1) in cases with chronic renal failure.

STUDY DESIGN: 20 patients who have chronic renal failure were included to our study. 10 of them (Group A) were treated with hemodialysis, 10 of them (Group B) weren't. As for the control group 10 healthy people selected. The levels of plasma ET-1 determined with the method of radio immun assay (RIA).

RESULTS: The levels of plasma ET-1 was significantly higher patients who have chronic renal failure than healthy people ($p < 0.001$), but no significant changes was found between Group A and Group B ($p > 0.05$).

CONCLUSION: These results suggested that hemodialysis has no effects on the levels of plasma ET-1. Also no significant changes was found between patients who have high blood pressure and normal blood pressure on the levels of plasma ET-1. This study also suggested that only uremia may be the cause of high levels of plasma ET-1.

KEY WORDS: Endothelin-1, chronic renal failure, hemodialysis.

GİRİŞ

Günümüzde damar endoteli çok sayıda fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan çok fonksiyonlu bir parakrin organ olarak kabul edilmektedir (1-2). Endotel fonksiyonları, yapılan çalışmalarla birlikte gün geçtikçe daha iyi anlaşılmakta ve giderek önemini artırmaktadır. 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından endotele bağlı vasodilatasyonun ortaya çıkartılması, endotel ile ilgili çalışmaları hızlandırmış ve 1988 yılında Yanagisawa endotelden salgılanan güçlü bir vasokonstriktör madde izole etmiştir ve bu

maddeye endotelin ismini vermiştir (3, 4). Sistemik hipertansiyonda potansiyel bir rolü olduğu ve ayrıca endotel hasarı ile birlikte seyreden hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, ateroskleroz, preeklampsi, kronik renal yetersizlik ve siklosporin nefrotoksitesinde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (5, 6, 7). Kronik renal yetersizlikli hastalarda yapılan çalışmalarda plazma endotelin düzeyleri yüksek bulunmuştur ve bu yüksekliğin damar endotel hasarı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (7, 8). Çalışmamızda kronik renal yetersizlikli hastalarda, endotel hasarı ile ilgili olarak yüksek olduğu kabul edilen, ET-1 düzeylerinde hemodiyaliz ile bir değişiklik olup olmadığını araştırmak istedik. Bu konuda literatürde yapılan prospektif bir çalışmaya rastlamadık.

Yazışma Adresi:

Dr. Gürkan Yurteri
Şişli Etfal Hastanesi Nefroloji Kliniği, İstanbul

MATERİYAL VE METOD

Çalışmaya Şişli Etfal Hastanesi Nefroloji Kliniği tarafından takip edilen, diyalize giren ve girmeyen toplam 20 kronik renal yetersizlikli hasta dahil edildi. Diyalize girmeyen, 6 erkek ve 4 kadın hasta grup A'yı oluşturdu. Bu hastaların 5'i hipertansif, 5'i normotansif idi ve yaş ortalamaları 50.3 ± 16.9 yıl olarak tespit edildi. Plazma üre değeri 207.3 ± 34.3 mg/dl, kreatinin değeri 6.71 ± 2.1 mg/dl, plazma endotelin-1 düzeyi 6.87 ± 1.13 pg/ml idi. Diyalize giren, 6 kadın ve 4 erkek hasta grup B'yi oluşturdu. Bu grubun hemodiyalize başlama süreleri 6 ayın üzerindedeydi ve ortalama yaşları 51.1 ± 14.7 olan hastaların 6'sı hipertansif 4'ü normotansif idi. Hastaların plazma üre değeri 151.9 ± 27.5 mg/dl, kreatinin değeri 8.64 ± 3.85 mg/dl ve plazma endotelin-1 düzeyi 6.73 ± 1.11 pg/ml olarak bulundu. Kontrol grubu olarak raslantısal örnekleme metodu ile seçilen yaş ortalaması 43.9 ± 10.1 olan 4 kadın, 6 erkek sağlıklı birey çalışmaya alındı. Bu bireylerin plazma endotelin düzeyleri 2.63 ± 0.97 pg/ml olarak saptandı (Tablo 1, 2, 3).

Kontrol ve çalışma gruplarından alınan kan örneklerinde plazma ET-1 düzeyleri RIA (Radyoimmünasay) metodu ile saptandı. ET-1 tayininde Biomedica Ges M.b.H radyoimmünasay kiti kullanıldı. Sonuçlar Student-T testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızın kontrol grubunda plazma ET-1 düzeylerinin ortalaması 2.64 pg/ml olarak bulundu. Diyalize girmeyen kronik renal yetersizlikli hastaların plazma ET-1 düzeyleri ortalaması 6.87 pg/ml olup, normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu ($p < 0.001$). Bu gruptaki hipertansif hastaların plazma ET-1 düzeyleri ortalaması 6.9 pg/ml, normotansif hastaların ise 6.84 pg/ml olup, aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Diyalize giren hastalardan oluşan çalışma grubumuzun (grup B) plazma ET-1 düzeyleri ortalaması 6.73 pg/ml olup, kontrol grubunun plazma ET-1 düzeyleri ile karşılaştırıldığında, aralarında ileri derece anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). Grup B'deki hipertansif hastaların plazma ET-1 düzeyleri ortalaması 6.7 pg/ml, normotansiflerin ise 6.77 pg/ml olup, arada anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Çalışma grupları arasında (grup A ve grup B) plazma ET-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmaya aldığımız 20 hastalık seride plazma ET-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Kronik renal yetersizliği olan, diyalize giren ve girmeyen hastalarda plazma ET-1 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bu-

Tablo 1: Kontrol grubunun özellikleri

Vaka No.	Adı, Soyadı	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Plazma-Endotelin-1 Düzeyi (N 0.5-5 pg/ml)
1	A.Ş.	28	E	1.00
2	A.K.	36	E	3.04
3	M.Ş.	37	K	2.26
4	N.O.	39	K	1.00
5	Y.Z.	39	K	2.80
6	K.Z.	44	E	3.02
7	E.C.	45	K	2.68
8	N.A.	56	E	2.92
9	Z.Y.	57	E	3.88
10	N.D.	58	E	3.78

Tablo 2: Diyalize girmeyen hastaların özellikleri

Vaka No.	Adı, Soyadı	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Plazma-Endotelin-1 Düzeyi (N 0.5-5 pg/ml)
1	H.İ.	28	E	160	3.5	7.03
2	B.Ç.	31	E	200	9.0	7.7
3	Ü.T.	65	K	245	10.0	8.2
4	C.T.	63	K	160	6.2	6.6
5	G.K.	56	K	210	8.0	5.5
6	A.S.	70	E	238	5.2	6.6
7	E.K.	58	K	220	6.9	5.5
8	M.D.	36	E	180	3.8	7.4
9	C.Ç.	66	E	260	7.5	8.4
10	A.Ş.	30	E	200	7.0	5.5

Tablo 3: Diyalize giren hastaların özellikleri

Vaka No.	Adı, Soyadı	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Plazma-Endotelin-1 Düzeyi (N 0.5-5 pg/ml)
1	H.Ç.	52	K	169	11.29	5.5
2	B.Ş.	52	K	125	10.38	5.5
3	H.Ç.	47	K	135	10.0	6.6
4	T.Ö.	20	E	180	9.0	7.4
5	H.K.	68	K	130	8.32	6.6
6	S.G.	60	E	205	7.6	7.7
7	S.Ö.	63	K	116	8.5	8.3
8	M.E.	56	E	145	7.5	5.9
9	H.T.	25	K	152	9.33	4.9
10	Ö.Ö.	68	E	162	4.51	7.4

lunamadı ($p>0.05$). Bu hastalarda kan basıncının plazma ET-1 düzeyi üzerine etkisi olmadığı saptandı (grup A hipertansif hastaların plazma ET-1 düzeyleri ortalaması 6.9 pg/ml, normotansif hastaların ise 6.84 pg/ml, grup B hipertansiflerin plazma ET-1 düzeyleri ortalaması 6.7 pg/ml, normotansiflerin 6.77 pg/ml). Marusse ve arkadaşları hipertansiyonun şiddeti arttıkça ET-1 düzeylerinde de artış olduğunu saptadılar ve bu artışın gelişen endotel hasarının derecesiyle ilişkili olduğunu gösterdiler (9). Ohno ve

arkadaşları spontan hipertansif farelerde endotelin antikor infüzyonu yaptıklarında ortalama arter basıncında anlamlı düşüş, renal kan akımında ve glomerüller filtrasyon hızında (GFR) %50 artış, renal vasküler resistanda ise %35 azalma saptadılar ve çalışmanın sonucunda ET-1'in esansiyel hipertansiyonun etyopatogenezinde rol oynayabileceğini vurguladılar (10, 11, 12). İn vitro yapılan hayvan deneylerinde ET-1'in sistemik vasküler direnci artırarak, arteriyel basıncı yükselttiği gösterilmiştir (13, 14). Oishi ve

arkadaşları 44 feokromositomali hastada yaptıkları çalışmada plazma ET-1 düzeylerini yüksek buldular. Böylece feokromositomada katekolaminlerle birlikte plazma ET-1'inde hipertansiyonda etkili olduğunu saptadılar (11). K. Tomitta ve arkadaşları, akut renal yetersizliği olan hastaların plazma ET-1 düzeyleri normal renal fonksiyonu olan kişilere göre anlamlı derecede yüksek buldular. M. Shichiri ve arkadaşları üç grup hastada (a. Esansiyel hipertansiyonu olan, b. Diyalize giren, c. Diyalize girmeyen kronik renal yetersizlikli hastalar) plazma ET-1 seviyelerini yüksek buldular ve bu yüksekliğin üremik hastalarda mevcut olan endotel hasarı ile ilişkili olabileceğini düşündüler. Ayrıca bu araştırmacılar kronik renal yetersizlikli hastaları (grup b-c), normotansif hastalar ve hipertansif hastalar olmak üzere iki gruba ayırdılar. Hipertansiflerde plazma ET-1 düzeylerini normotansiflere göre anlamlı derecede yüksek buldular (8, 15). Biz çalışmamızda bu farkı saptayamadık.

Çalışmamızda kan basıncı normal olan hastalarda plazma ET-1 düzeylerinin yüksek bulunması, üreminin tek başına damar endotel hasarından sorumlu olabileceğini ve plazma ET-1 düzeylerini artırabileceğini akla getirmektedir.

Sonuçta diyalize giren ve diyalize girmeyen kronik renal yetersizlikli hastaların plazma ET-1 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Bu çalışmada, hemodiyalizin, plazma ET-1 düzeyi üzerine etkisi olmadığı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1 Larkin SW, Clarke JG et al: Intracoronary ET induces myocardial ischemia small vessel constriction in the dog. *Am J Cardiol*; 64: 956, 1989.
- 2 Patrice C, Richard D, Genevieve M, Patrick N: ET-1 primary pulmonary hypertension and the Eisenmenger Syndrome. *The Am J Cardiol*; 71: 448-50, 1993.
- 3 Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*; 288: 373, 1980.
- 4 Yyanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tamobe Y, Kobayashi M et al: A novel patent constrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature (London)*; 332: 411-5, 1988.
- 5 Raj L: Nitric-oxide and the kidney. *Circulation* 87; (suppl V): 26, 1993.
- 6 Vanhoutt PM: Other endothelium derived vasoactive factors. *Circulation* 87; (suppl V): 9, 1993.
- 7 Webb DJ et al: Plasma immunoreactive endothelin in uremia. *Lancet*, I: 1211, 1989.
- 8 Shichiri M et al: Plasma ET levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension*; 15: 493, 1990.
- 9 Naruse M et al: Plasma immunoreactive ET, but not thrombomodulin, is increased in patients with essential hypertension and ischemic heart disease. *The Lancet* 2: 747-8, 1989.
- 10 Lerman A et al: Inhibition of endothelium-derived relaxing factor enhances endothelin-mediated vasoconstriction. *Circulation*, 85: 1894-8, 1992.
- 11 Schiffrin EL, Thiboult G: Plasma ET in human essential hypertension. *Am J Hypertension*; 4: 303, 1991.
- 12 Yasuda M et al: Circulating immunoreactive ET in ischemic heart disease. *Am Heart J*; 119: 801, 1990.
- 13 Saito Y et al: Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *New Eng. J. Med*; 1322: 205, 1990.
- 14 Berberinski A, Ketelslegers JM: Endothelin in urine. *Lancet* 46, 1989.
- 15 Tatsune K et al: Detection of immunoreactive endothelin in plasma of hemodialysis patients. *Febs Lett*; 247: 239-242, 1989.