

T.C.  
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA İKİ  
DİYALİZ ARASINDAKİ VOLÜM YÜKÜ FARKLILIĞININ  
ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN ÜZERİNE ETKİSİ**

**İÇ HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**DR. EVRİM DOĞAN KÖSE**

**TEZ DANIŞMANI:  
PROF.DR. M.YAŞAR TÜLBEK**

**İSTANBUL - 2011**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sevgili hocam Prof. Dr. M. Yaşar Tülbek'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimime değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ö.Necip Ayтуğ'a, Prof. Dr. Remzi Dalay'a, Prof.Dr. Oya Uygur Bayramiçli'ye, özellikle tez çalışmamdaki emekleri nedeniyle Prof. Dr. A. Melih Özel'e, Prof.Dr.Orhan Türken'e, Doç. Dr.Esen Kasapoğlu Günal'a, Uzm. Dr. Eşref Özer'e, Yard.Doç.Dr.Gülbüz Sezgin'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimim süresince yapmış olduğum rotasyonlar sırasında değerli bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım Prof.Dr.Tanju Atamer'e, Prof Dr.Yüksel Pekçelen'e, Prof.Dr.Faruk Alagöl'e, Prof.Dr.Ferihan Aral'a, Prof.Dr.Meliha Nalçacı'ya, Prof.Dr.Sema Yarman'a, Prof.Dr.Refik Tanakol'a, Prof.Dr.Neşe Çolak'a, Prof.Dr.Harika Boztepe'ye, DoçDr.Akif Selim Yavuz'a, Doç.Dr.Mustafa Yenerel'e, Prof .Dr.Ayşe Arısoy'a, Prof.Dr.Bahadır Dağdeviren'e, Yard. Doç Dr. Tayfun Gürol'a, Yard.Doç.Dr.M.Serdar Yılmaz'er'e, Yard.Doç.Dr.Ender Levent, Yard.Doç.Dr.Nesrin Sarıman'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda büyük emeği geçen Doç.Dr.Fehime Benli Aksungar'a ve özveriyle çalışan tüm laboratuvar ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Pendik Uğur Diyaliz Merkezi'nde görev yapan ve tez çalışmamı yaparken benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Osman Şahin'e, Dr. Semiha Çakıroğlu'na, Başhemşire Rabia Berber'e, Hemşire Canan Tavukçu'ya ve emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım..

Sevgili dönem arkadaşım Dr.Evrım Oskay'a, Dr. Şirin Yurtlu'ya, başhemşiremiz sevgili Canan Badem'e, bugüne kadar birlikte çalışmış olduğum tüm asistan arkadaşlarıma, üzerimde emeği ve hakkı olduğuna inandığım herkese teşekkürler...

Son olarak, beni yetiştirip bu günlere getiren sevgili anne ve babama, kendisi uzaklarda olsa da manen hep yanımda olduğunu hissettiren, yol ayrımalarında önümü aydınlatan canımınıçi kardeşim Emre'ye, her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşim Tezcan'a sonsuz teşekkürler...

Dr. Evrim Doğan KÖSE

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ.....	3
2.1.1. TANIM.....	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ .....	3
2.1.3. ETİYOLOJİ .....	7
2.1.4. PATOFİZYOLOJİ .....	7
2.1.5. SINIFLANDIRMA .....	8
2.1.6. ÜREMİK SEMPTOMLAR VE KOMPLİKASYONLAR .....	8
2.1.7. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK.....	14
2.1.8. TEDAVİ.....	16
2.1.8.1. Altta yatan hastalığın tedavisi .....	16
2.1.8.2. Hastalığın progresyonunu yavaşlatılması .....	16
2.1.8.3. Komplikasyonların tedavisi.....	17
2.1.8.4. Renal replasman tedavisi.....	18
2.2. ATEROSKLEROZ.....	24
2.2.1. TANIM .....	24
2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	25

2.2.3. ETİYOLOJİ .....	25
2.2.4. PATOFİZYOLOJİ.....	25
2.2.5. ENDOTEL .....	26
2.2.5.1. TANIM .....	26
2.2.5.2. İNFLAMASYON.....	26
2.2.5.3. ENDOTELİYAL DİSFONKSİYON .....	27
2.2.5.4. NİTRİK OKSİT.....	27
2.2.5.5. ENDOTEL FONKSİYON GÖSTERGELERİ .....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
6. ÖZET.....	45
ABSTRACT .....	46
7. KAYNAKLAR .....	47

## KISALTMALAR

ABD	: Amerika birleşik devletleri
ACE	: Anjiotensin konverting enzim
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
YİR	: Yıllık istatistik raporu
ATII	: Anjiotensin II
BUN	: Kan üre azotu
CRP	: C-reaktif protein
DDAH	: Dimetil arjinin dimetilaminohidrolaz
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	: Endotelial nitrik oksit sentaz
GFD	: Glomerüler filtrasyon değeri
HBV	: Hepatit B virusu
HCV	: Hepatit C virusu
HD	: Hemodiyaliz
HPLC	: High-Performance Liquid Chromatography
ICAM-1	: İntersellüler Adezyon Molekülü-1
LC-MS	: Liquid chromatography mass spectrometry
NE	: Noradrenalin
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PTH	: Parathormon
RTA	: Renal tübüler asidoz
t-PA	: Doku plasminojen aktivatörü
UF	: Ultrafiltrasyon
vWF	: Von Willebrand faktör

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1:</b> Son dönem böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalığın inflamasyon, aterosklerotik ve aterosklerotik olmayan sebepleri arasındaki kuramsal ilişki.....	2
<b>Tablo 2:</b> Kardiyovasküler hastalığın geleneksel ve kronik böbrek yetmezliğine bağlı risk faktörleri.....	15
<b>Tablo 3:</b> Endotel Fonksiyon Göstergeleri .....	28
<b>Tablo 4:</b> Çalışma hastaları ve kontrol grubu üyelerinin demografik özellikleri .....	37
<b>Tablo 5:</b> Kontrol ve Çalışma Grubunda ADMA Değerleri ( $\mu\text{mol/l}$ ).....	39

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Şekil 1:</b> Son dönem böbrek yetmezliği prevalansı 2007 .....	4
<b>Şekil 2:</b> Son dönem böbrek yetmezliği insidansı 2007 .....	5
<b>Şekil 3:</b> Dünyada insidans oranları (Milyon popülasyonda) .....	6
<b>Şekil 4:</b> Türkiyede HD tedavisinin yıllara bağlı değişimi .....	20
<b>Şekil 5:</b> Hemodiyaliz yapılışının şematik görünümü .....	21
<b>Şekil 6:</b> Hollow-fiber diyalizer.....	22
<b>Şekil 7:</b> L arjinin ve ADMA' açık formülleri.....	29
<b>Şekil 8:</b> DDAH disfonksiyonu selektif olarak dolaşan ADMA düzeyleri .....	30
<b>Şekil 9:</b> ADMA-Kardiyovasküler risk faktörleri ilişkisi.....	32
<b>Şekil 10:</b> Çalışma ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Cinsiyet Dağılımları.....	36
<b>Şekil 11:</b> Çalışma ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Yaş Ortalamaları .....	37
<b>Şekil 12:</b> Çalışma Grubunda Kronik Böbrek Yetmezliği Etyolojisi.....	38
<b>Şekil 13:</b> 1. Grupta DÖ ADMA Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması .....	40
<b>Şekil 14:</b> 2. Grupta DÖ ADMA Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması .....	40
<b>Şekil 15:</b> 1. ve 2. Grupta DÖ ve DS ADMA Değerlerinin Karşılaştırılması .....	41

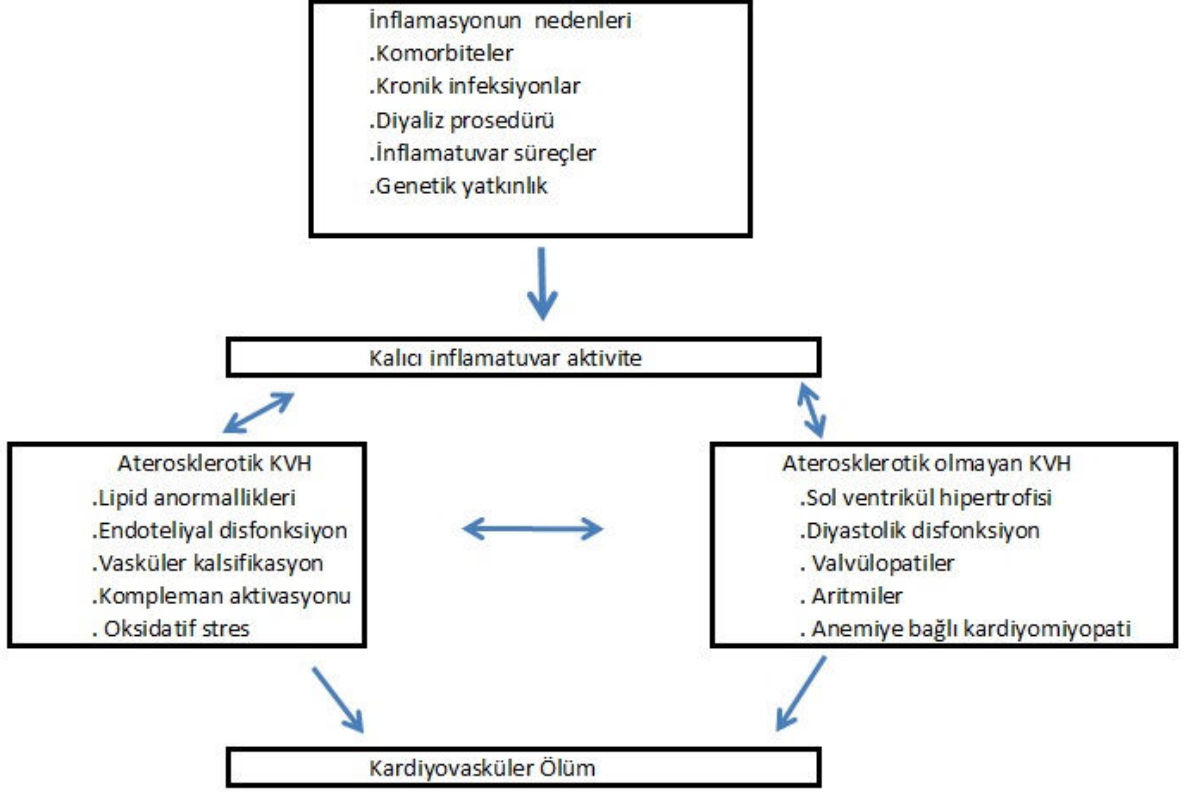
## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalite görülme sıklığı genel populasyona göre oldukça yüksektir (1). Bu hastalarda idrar miktarının azalmasıyla kaçınılmaz olarak gözlenen hipervolemi mortaliteyi etkileyen önemli ve bağımsız, bir kardiyovasküler risk faktörüdür, ve hemodiyaliz esnasında yapılan ultrafiltrasyon ile bertaraf edilmeye çalışılır.

Bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önde gelen bir başka nedeni ise hızlanmış aterosklerozla sonuçlanan endotel disfonksiyonu ve inflamasyondur. Nitrik Oksit (NO) endotel kaynaklı önemli bir vazodilatatördür. Nitrik oksitin hemodinamik etkileri yanında antiaterosklerotik etkisinin olduğu da bilinmektedir (2). Asimetrik di metil arjinin (ADMA), NO biyosentezinin majör endojen inhibitörüdür. Böbrek yoluyla atılan ADMA, böbrek yetmezliklerinde birikime uğramaktadır (3). İnflamasyon olaylarında da plazma düzeyleri artabilen ADMA, NO sentezini engelleyerek aterogenezi hızlandırmaktadır (4). Yapılan bir çok çalışma, yüksek ADMA düzeylerinin, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskin güçlü bir göstergesi olduğunu göstermiştir (5,6). Hemodiyaliz seansı öncesi artmış bulunan endotel disfonksiyonunun diyaliz seansı sonunda azaldığı gösterilmiştir (7,8).



**Tablo 1:** Son dönem böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalığın inflamasyon, aterosklerotik ve aterosklerotik olmayan sebepleri arasındaki kuramsal ilişki (9).



İnflamasyonun kronik hemodiyaliz hastalarında; ADMA üzerine etkisi yanında farklı bir çok yoldan ateroskleroza hızlandırdığı, sol ventrikül kitle indeksini artırdığı ve kardiyovasküler sonlanıma katkı sağladığı kanıtlanmış bir gerçektir (9).

Çalışmamızdaki amaç kronik hemodiyaliz hastalarında iki diyaliz arasında kaçınılmaz olarak oluşan volüm yükü farklılığının ve etkin olarak yapılan ultrafiltrasyon miktarlarının, ADMA üzerine olan etkisini araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ**

#### **2.1.1. TANIM**

Aşağıdakilerden bir kaçının birlikte, veya sadece birinin bir bireyde bulunması o kişide kronik böbrek hastalığı tanısı konulması için yeterlidir,

a-3 ay ya da daha uzun süren böbrek fonksiyon testleri anormalliği,

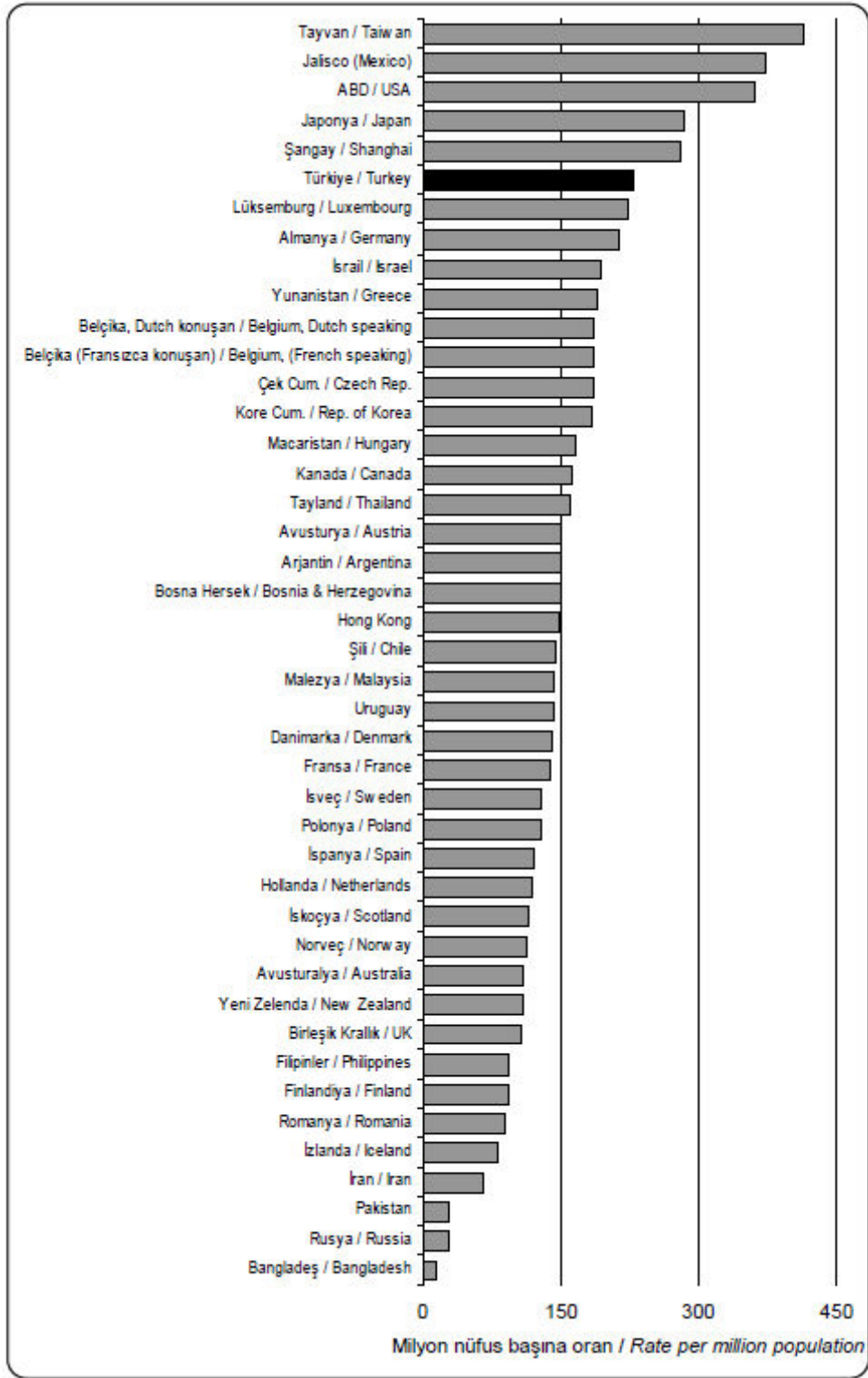
b-GFD'de azalma ile birlikte ya da azalma olmaksızın böbreğin tanımlanmış yapısal anormallikleri,

c-Kanın kompozisyonundaki bozukluklara veya görüntüleme anormalliklere neden olan böbrek hasarının patoloji ya da fonksiyon testleri ile gösterilmesi,

d-Bilinen böbrek hasarı olsun ya da olmasın 3 ay ya da daha uzun süre boyunca GFD'nin 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>'den daha az olması (10).

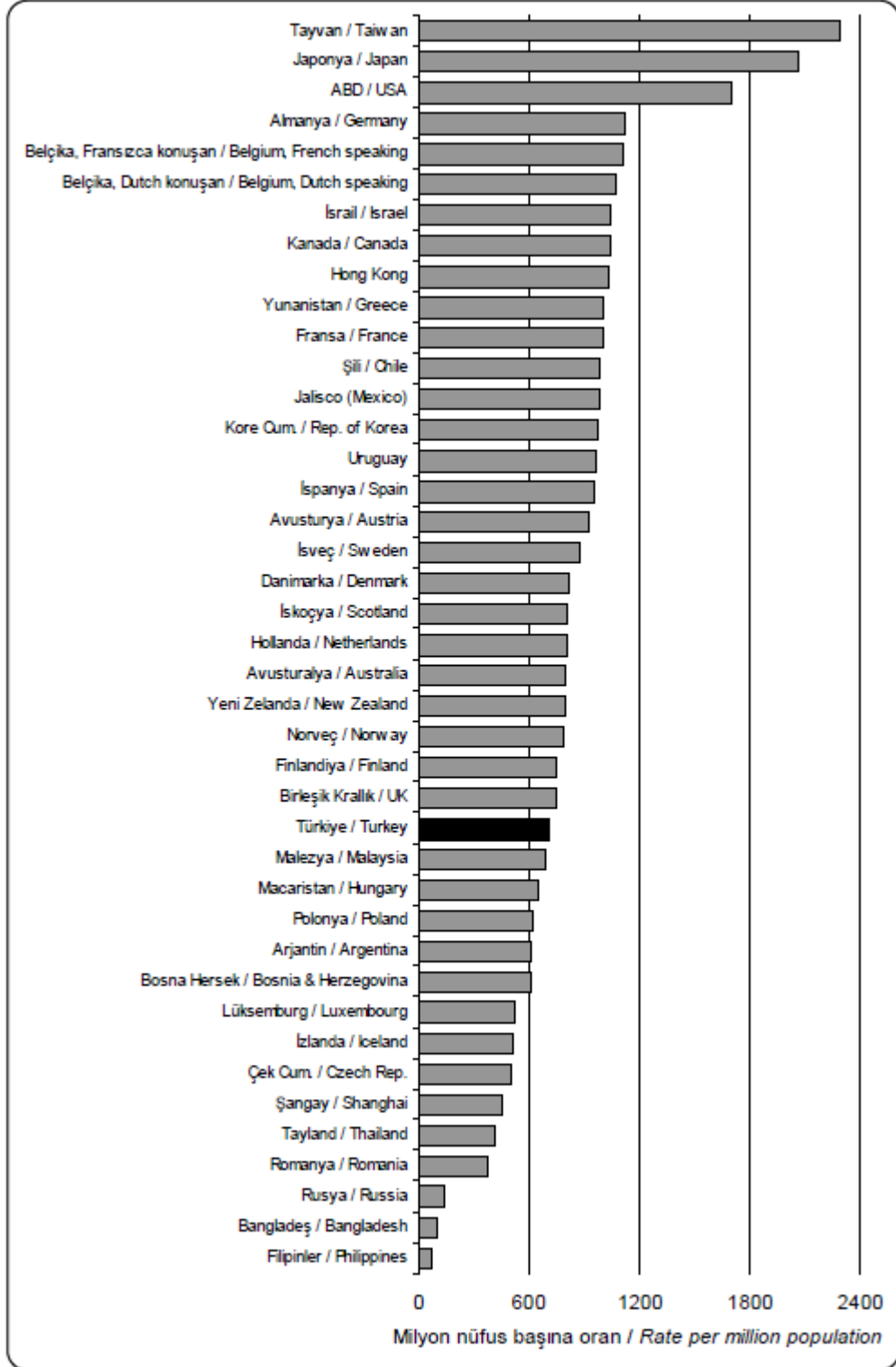
#### **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Kronik böbrek hastalığı, genellikle artmış kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek yetmezliği riski ile tüm dünyada yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur (11). 2007 verilerine göre Türkiye, son dönem böbrek yetmezliği prevalansı sıralamasında dünyada 6. sıradadır. ABD ise 4. sırada yer almaktadır (12). ABD'de böbrek yetmezliği insidansı ve prevalansındaki artışa hastalığın kötü sonuçları ve maliyet artışı da eşlik etmektedir (11). ABD Renal İstatistik Sisteminden elde edilen veriler 1990-2001 yılları arasında böbrek yetmezliği prevalansında 104% artış olduğunu gösteriyor. 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme raporu'na göre çoğunluğunu 65 yaş üstü hastaların (5.9 milyon) oluşturduğu 8 milyon hastanın GFD'si 60 ml/dk'nın altında saptanmış olup, bunun yanı sıra, Evre 1-4 kronik böbrek hastalığı prevalansı 1988-1994 arasında %10 iken 1999-2004 yılları arasında %13.1'e yükselmiştir (11). Bu yükseliş kronik böbrek hastalığının en sık görülen iki nedeni olan diyabetes mellitus ve hipertansiyon prevalansındaki artışa bağlanmıştır (11).

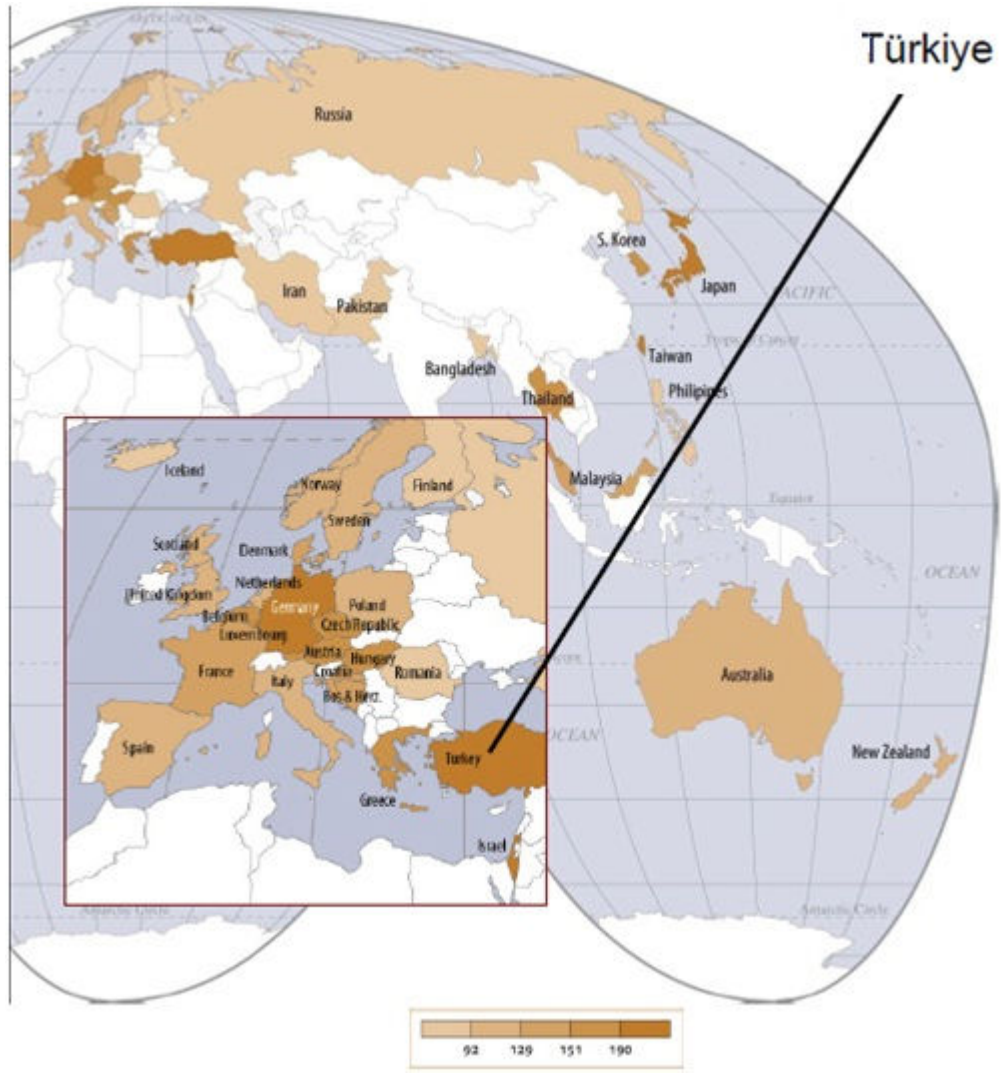


**Şekil 1:** Son dönem böbrek yetmezliği prevalansı 2007 (Almanya, Kanada, İran, Lüksemburg, Pakistan, Rusya ve Şangay verileri 2006 yılına aittir) (12).

1979'dan beri son dönem böbrek yetmezliği insidansında düzenli bir artış görülmektedir (11). Tayvan en yüksek son dönem böbrek yetmezliği insidans oranına sahipken, 2. sırada Japonya, 3. Sırada ABD, Türkiye ise 26. sırada yer almaktadır (12).



**Şekil 2:** Son dönem böbrek yetmezliği insidansı 2007(Almanya, Kanada, İran, Lüksemburg, Pakistan, Rusya ve Şangay verileri 2006 yılına aittir) (12)



**Şekil 3:** Dünyada insidans oranları (Milyon popülasyonda)

(USRDS 2009'dan alınmıştır) (12)

Kronik böbrek hastalığı tüm yaşlarda görülmektedir, Yaşla birlikte böbrekte yapısal ve fonksiyonel değişiklikler başlar, böbrek kitlesi azalır, gelişen glomerüloskleroz böbrek ağırlığında azalmaya sebep olur. GFD'de normal yıllık ortalama azalma 30 yaşından itibaren , yaklaşık yılda 1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> azalarak 70 yaşına gelindiğinde 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> hızına iner. Bu durum göz önüne alındığında kronik böbrek hastalığı özellikle ileri yaşlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (11).

### 2.1.3. ETİYOLOJİ

Kronik böbrek yetmezliğinin en yaygın sebebi diyabetes mellitusdur. Bunu hipertansiyon ve glomerülonefritler takip eder. Polikistik böbrek hastalığı, postrenal obstrüksiyon, infeksiyon tübülointerstisyel hastalıklar ve kollojen doku hastalıkları ise kronik böbrek yetmezliğinin daha sonra gelen sebepleri arasındadır (13).

### 2.1.4. PATOFİZYOLOJİ

Her bir böbrekte 1 milyon nefron bulunmakta olup her biri total GFD'ye katkıda bulunur. Progresif nefron destrüksiyonu olduğunda renal hasarın etiyojisinden bağımsız olarak böbrekler sağlam kalan nefronların kompensatuvar hipertrofisi ve hiperfiltrasyon ile GFD düzeyini korumaya çalışır. Nefronların adaptasyonu sayesinde GFD %50'nin altına ininceye kadar üre ve kreatinin gibi plazma solütlerinin düzeylerinde anlamlı artış görülmez. GFD düzeyi %50 azaldığında kreatinin değeri yaklaşık olarak 2 katına çıkar. Plazma kreatinin düzeyi bazal değeri olan 0.6 mg/dl'den 1.2mg/dl'ye yükselmiş bir hastada yaklaşık olarak %50 düzeyinde nefron kitlesinde fonksiyon kaybı olduğu düşünülebilir. Her ne kadar residüel nefronların hipertrofi ve hiperfiltrasyonu faydalı gibi görünse de bu durum aynı zamanda progresif renal disfonksiyonun asıl sebebidir. Bu durumun, kapiller hasarlanma ile fokal ve segmental glomerülosklerozun başlamasına ve sonuçta global glomeruloskleroz oluşmasına sebep olan artmış glomerüler kapiller basınç ile ortaya çıktığına inanılır (11). Bunun nedeni ise , fonksiyonel vasodilatasyon veya artmış kan basıncıdır. Basıncıdaki kronik artış ve küçük arteriyollerin, intraglomerüler arteriyollerin gerginliğine, bu damarların sklerozuna neden olduğuna inanılmaktadır (14). Bu varsayım, fareler üzerinde yapılan çalışmalara ve kronik böbrek yetmezlikli hastalar üzerindeki gözlemlere dayanır (11). Hayvan deneylerinde böbreğin bir kısmının çıkarılmasını izleyen geri kalan böbrekdeki büyüme, glomerüllerde hipertrofi ve GFD'de artma olmaktadır. GFD'de artma olan nefronlarda intraglomerüler basınç artmıştır, basınç artması bu nefrondan filtre olan protein miktarının artmasına neden olur. İntraglomerüler basıncı ve GFD'yi Anjiotensin II belirler. Anjiotensin II postglomerüler arteriyolleri daraltır, glomerüler hidrostatik basıncı ve filtrasyon fraksiyonunu yükseltir. Ayrıca, anjiotensin II, mezengial hücreler ve podositler üzerine etki ederek , por büyüklüğünü artırır ve bazal membranın, makromoleküllerin geçişine engel olan boyut seçici fonksiyonunu bozar. Anjiotensin II aynı zamanda hem güçlü bir fibrinojenik sitokin olan TGF-  $\beta$  üretimini, hem kollajen sentezini, hem de epitelyal hücrelerin miyelo fibroblastlara dönüşümünü arttırarak fazla miktarda matriks oluşumuna yol açar.

Diğer taraftan Anjiotensin II, PAI-1 atkisini arttırarak plazmin tarafından matriksin proteolizisini inhibe eder. Böylece hem intersitisyumda hem de glomerülde nedbeleşme gelişir. İlave olarak proteinürinin kendisi de tübül hücrelerini, albumin ve albumine bağlı yağ asitleri ile sitokinlere maruz bırakarak, pro-inflamatuar mediyatörlerin salgılanmasını tetikler, böylece fibrozis daha da ilerler, böbrek yetmezliğine gidiş hızlanır (15).

### **2.1.5. SINIFLANDIRMA**

ABD'de Ulusal Böbrek Kuruluşu / Diyaliz sonuçları Kalite Girişimi (K/DOQI) tarafından yapılan sınıflama aşağıdaki gibidir:

Evre 1. Normal ya da azalmış GFD'nin eşlik ettiği böbrek hasarı (>90 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>)

Evre 2: GFD'de hafif azalma (60-89 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>)

Evre 3: GFD'de orta düzeyde azalma (30-59 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>)

Evre 4: GFD'de belirgin azalma (15-29 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>)

Evre 5: Böbrek yetmezliği (GFD <15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) (11)

Evre 1 ve 2 olan hastalarda GFD düzeyi tanıyı pekiştirmede yeterli olmaz, böbrek hasarının diğer tanısal tetkiklerle gösterilmesi gerekir. K/DOQI 'ın yaptığı tanımlama ve sınıflama daha iyi iletişim ve evreye göre müdahale olanağı vermektedir (11). Evre 1-3 hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastalar genellikle evre 4-5 (GFD <30 mL/dk) iken semptomatik olurlar, üremik belirtiler genellikle evre 5 hastalarda görülür.

### **2.1.6. ÜREMİK SEMPTOMLAR VE KOMPLİKASYONLAR**

Böbrek yetmezliği geliştiğinde çok sayıda ve değişik yapıda azotlu maddeler kanda birikir, başlıcaları üre, kreatin, ürik asid, guanidinler, aromatik aminler, fenoller, miyoinozitol, indoller, poliaminler ve değişik yapıdaki peptidlerdir. Bu maddeler üreminin farklı klinik ve laboratuvar bulgularından sorumludur. Üremide biriken, yukarıda belirtilen maddeler arasında en zararsız olanı üre, en toksik olanı ise poliaminlerdir. Ölçümünün kolay olması ve düzeyinin diğer toksik maddelerle paralellik göstermesi nedeni ile böbrek fonksiyonları hakkında fikir sahibi olmak için, bütün dünyada öncelikle kan üre düzeylerine bakılmaktadır (16).

Son dönem böbrek hastalığındaki başvuru semptomları yorgunluk, uykuya eğilim, beslenme yetersizliği gibi nonspesifik semptomlar olabileceği gibi bulantı, kusma, anoreksi, diyare gibi gastrointestinal semptomlar, kuru deri, kaşıntı, ekimoz gibi deri manifestasyonları, erektil disfonksiyon, libido azalması, amenore gibi yakınmalar olabilir. Platelet disfonksiyonuna bağlı kanamalar görülebileceği gibi, hastalık üremiye bağlı periferik nöropati, kardiyak tamponat ile komplike olmuş ya da olmamış perikardit, koma ve ölüme varabilecek ensefalopati ile ortaya çıkabilir (11).

### **Deri ile ilgili bulgular ve komplikasyonlar**

Üremik hastaların hem anemi hem de idrarla atılamayan ürokrom pigmentinin deride birikmesi nedeniyle soluk, kirli sarı tipik renkleri vardır (16). Bazı hastalarda hiperpigmentasyon görülür, kaşıntı izleri dikkati çeker, terde yüksek konsantrasyonda bulunan üre, suyun buharlaşması sonucunda deride beyaz kristal bir toz halinde birikebilir(üremik frost) (16) . Kaşıntı, ciddi böbrek yetmezliğinde sıktır (15). Sorumlu tutulan faktörler arasında artmış vitamin A düzeyi, deride zenginleşme gösteren divalent katyon düzeyi, deride mast hücre sayısında ve histamin salınımında artma sayılabilir (17). Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hipertparatiroidizm, demir eksikliği kaşıntıya neden olan diğer sebeplerdir. Diyalize başlandıktan sonra belirgin iyileşme beklenir (15).

### **Gastrointestinal sisteme ait bulgular ve komplikasyonlar**

İnatçı hıçkırık, iştahsızlık, bulantı-kusma üreminin erken dönemlerinde ortaya çıkan bulgulardır. Üremik stomatit gelişebilir, peptik ülser hastaların ¼'ünde vardır. İnce ve kalın barsak ülserlerine bağlı kanamalar, ishal ve kabızlık atakları sık rastlanan belirtilerendir (16). Ağızda üremik koku, gastrointestinal hemoraji, nadiren de akut batın tablosu görülebilir (18)

### **Metabolik ve endokrin sisteme ait bulgular ve komplikasyonlar**

Üremik hastalarda TSH düzeyi genellikle normaldir, T3 düzeyi diyaliz öncesi dönemde, T4 düzeyi diyalize başlandığı dönemde çoğu kez düşüktür. Hastalar genellikle klinik olarak ötiroiddir. Büyüme hormonu, prolaktin ve lüteizan hormon genellikle yüksek, folikül stimulan hormon ve testosteron düzeyleri düşüktür. Erkeklerde impotans, kadınlarda fertilitede azalma ve amenore hemen her zaman vardır. Sekonder hiperparatiroidi en önemli endokrin komplikasyonlardan biridir (16).



**Sekonder hiperparatiroidizm:** Kronik böbrek hastalığında sıkça karşılaşılan bir problemdir. Patofizyolojisinde hiperfosfatemi, vitamin D eksikliği ve rezistansı rol oynar. Vitamin D, paratiroid glandlardaki reseptörler üzerinden PTH sekresyonunu baskılar. Bu güne kadar fosfor homeostazını temel olarak D vitamini ve PTH sağladığı düşünülürken son yapılan çalışmalarda fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) yeni fosfatürük protein olarak tanımlandı. Osteositlerden salgılanan FGF 23 fosfor homeostazında en önemli faktör olarak öne sürülüyor (19).

**D vitamini eksikliği:** Kronik böbrek yetmezliğinde diyetle D vitaminin yetersiz alınması, azalmış güneş ışığı maruziyeti, son dönem böbrek yetmezliğinde azalmış dermal sentez kapasitesi, değişken hepatik metabolizma, idrarla artmış 25-OH vitamin D kaybı, böbrekte proksimal tübüler megalin kaybı, böbrekte 1.25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D yapımının azalması (beslenme yetersizliği, kronik metabolik asidoz, artmış FGF23 düzeyleri, azalmış böbrek kitlesi) D vitamin eksikliğine sebep olur (20).

#### **Karbonhidrat metabolizması**

**İnsülin direnci:** Böbrek yetersizlikli hastalarda karbonhidrat intoleransı bulunmakta olup, en önemli nedeni periferik dokularda insülin direnci varlığıdır. İnsülin direnci oluşumunda kontrinsülin hormonların serum düzeylerinin artışı, metabolik asidoz rol oynar.

**Hipoglisemi:** Diyabete bağlı kronik böbrek yetersizlikli hastalarda insülinin böbreklerdeki yıkımının azalması, iştahsızlık nedeni ile hastaların daha az yemeleri kolayca hipoglisemi görülebilir, insülin kullananlarda tatbik edilen insülin dozlarında azalmalar olur (16).

#### **Lipid metabolizması**

**Dislipidemi:** Kronik böbrek hastalığının 3.evresinde VLDL' nin kısmi metabolitlerinin birikmesi ve HDL matürasyonun bozulması ile karakterize lipoprotein metabolizması bozukluğu ortaya çıkar. Total kolesterol ve LDL düzeyleri genellikle normal olmakla birlikte eşlik eden inflamasyon ve malnütriye bağlı olarak düşük olabilir (21). En sık rastlanılan lipid metabolizması bozukluğu hipertrigliseridemidir, Fredrikson sınıflandırmasına göre Tip IV hiperlipoproteinemi sık görülür, nedeni hiperinsülinizme bağlı olarak, karaciğerde trigliserid sentezinin artışı ve/veya lipoprotein lipaz enzim

aktivitesinde azalmaya bağlı olarak, karaciğerde trigliseridlerin klirensinin azalmasıdır (16).

### **Nöromüsküler sistem bulguları ve komplikasyonları**

Üremi tablosu gelişmekte iken hastalarda, anoreksi, kırıklık, apati, konsantrasyon kaybı, myoklonus, uykusuzluk, dikkat dağınıklığı, libido azalması, orta düzeyde üremide bulantı, zalmış aktivite, çabuk yorulma, kognitif fonksiyonlarda azalma, impotans, aşıkâr üremide halsizlik ve yorgunluk, pruritus, dezoryantasyon, konfüzyon, asteriksiz, stupor, nöbetler ve koma görülebilir (22, 21).

Üremide nöromüsküler sistem komplikasyonları; üremik ensefalopati, periferel sinir sitem bozukluğu, otonom nöropati ve üremik miyopati başlıkları altında incelenebilir (21).

**Üremik ensefalopati:** Diyabetik ketoasidoz, hepatik yetmezlik, hipoksi, karbondioksit narkozu, akut etanol intoksikasyonu gibi diğer metabolik ensefalopatiler ile ortak özelliklere sahiptir. Üremik ensefalopati terimi, üreminin erken ortaya çıkan ve diyalize yanıt veren nonspesifik nörolojik semptomlarını tanımlamak için kullanılır (22).

**Otonom nöropati:** Periferik sinir sistemi tutulumuna bağlı miiks sensorimotor polinöropati meydana gelir. Parestezi, huzursuz bacak sendromu gelişebilir (21).

**Üremik miyopati:** Genellikle şiddetli böbrek yetmezliğinde ortaya çıkar, kas güçsüzlüğü, kas kaybı, çabuk yorulma ve egzersiz intoleransı ile ortaya çıkar (21).

### **Hemopoetik sistem bulguları ve komplikasyonları**

**Anemi:** Normokrom normositik anemi üreminin en sık rastlanan hematolojik bulgusudur (16). En önemli neden eritropoietin eksikliğidir. Ayrıca, kemik iliğini inhibe eden toksinlerin böbrek yetmezliğinde birikime uğraması, hiperparatiroidizme sekonder kemik iliğinde fibrozis gelişmesi, hematinik eksiklik(demir, vitamin B12, folik asit), artmış eritrosit yıkımı, eritrosit membran anormallikleri(osmotik frajilitede artışa neden olarak), artmış kan kaybı(hemodiyaliz sırasında veya trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen gizli gastrointestinal kanama ve laboratuvar inceleme için sık sık kan alınması) kronik böbrek yetmezliğinde gelişen anemi sebepleridir (15).

**Kanamaya eğilim:** Guanidosüksinik asit birikimine bağlı trombosit agresyon bozukluğu ve pıhtılaşma faktörlerinde anormallikler sonucu artan kanamaya eğilim, bu hastalarda ekimoz, purpura, epistaksis ve müköz membranlara kanamalar görülmesine neden olur (16).

**Lökosit fonksiyon bozukluğu:** Lökosit kemotaksisi ve fagositozun bozulmuş olması nedeni ile nonspesifik enfeksiyonlara ve tüberküloza eğilim vardır (16).

### **Solunum sistemi bulguları ve komplikasyonları**

Ağır asidoz olan hastalarda kussmaul solunumu vardır. Hipervolemi halinde akciğerlerde staz ve ödem görülür; radyografide hilusa yakın bölgelerde kelebek kanadı şeklinde konsolidasyon artışı (üremik akciğer) saptanabilir (16).

### **Kardiyovasküler sistem bulguları ve komplikasyonları**

**Volüm yüklenmesi:** Sağlıklı kişilerde böbrekten su ekskresyonu hidrojen düzeyine göre dakikada 20-1500 ml iken kronik böbrek hastalarında su ekskresyonu sınırlanmıştır (21). GFR 10-15 ml/dk'ya varana kadar sodyum ve intravasküler volüm dengesi yeterli bir şekilde korunur (17). Böbrek fonksiyonu azalan hastaların çoğunda sodyum retansiyonu ve ekstrasellüler volüm genişlemesi olur (21). Volüm yüklenmesine bağlı sol ve sağ kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı bulguları sıktır (16) Bu hastalarda ayak bileği ödemi ve nefes darlığı ile birlikte akciğer ödemi tablosu gelişebilir (21). Ödem sık görülen bir bulgudur. Hipertansiyon çoğu hastada saptanır, hipervolemi ve renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu bu durumdan sorumlu tutulan iki faktördür (16).

**Üremik perikardit:** Preterminal veya diyaliz altında olmasına rağmen ciddi üremisi olan bireylerde görülür (15). Çoğu kez fibrinöz tiptedir. Bazen hemorajik de olabilir (16). Göğüs ağrısı olması üremik perikardite işaret eder. Diğer tanı kriterleri perikardiyal sürtünme sesi olması ve ekokardiyografide perikardiyal effüzyon saptanmasıdır (18). Perikardiyal tamponad tehlikesi vardır. Genellikle yoğun diyalizle düzelir (15). Üremik perikardit son dönem böbrek yetmezliğinin en ciddi komplikasyonları arasındadır.

### **Sıvı-elektrolit ve asid-baz metabolizması bozukluğuna bağlı bulgular ve komplikasyonlar**

Aşırı miktarda su ve tuz alınması durumunda hipervolemiye ait klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Hastalarda hiperkalemi, hipermagnezemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi de görülebilir. Bazen hiponatremi de görülür, tuz kaybettiren nefropatilerde ise hipovolemi ile birlikte hiponatremi gelişir (16).

**Hiperkalemi:** Kronik böbrek hastalarında aldosteron salgılandıkça ve distal akım sürdükçe potasyum düzeyleri normal sınırlarda seyrederek. Bu düzeyin korunmasında aldosteronun kontrolünde olan artmış gastrointestinal potasyum ekskresyonu katkıda bulunur. Hiperkalemi, GFD 20-25 mL/dk'nın altına inince ortaya çıkar. Potasyumdan zengin diyet alanlarda, serum aldosteron düzeyi düşük olanlarda, Tip IV RTA görülen diyabetik hastalarda, ACE inhibitörü ya da NSAİİ kullananlarda daha erken dönemde görülebilir (11).

**Hiperfosfatemi:** Son dönem böbrek yetmezliğinde anyona açığının artmasına bağlı olarak fosfat, sülfat ve diğer organik anyonların birikir (11). Glomerüllerden filtre edilen fosfat yükünün, fonksiyonel renal kitle kaybına paralel bir şekilde azalması sonucu kan fosfat düzeyinin artması beklenirken hiperfosfatemi nispeten geç evrelerde ortaya çıkar. Kalsiyum ve fosfor homeostazı farklı hormonlar ve onlarla sinerjistik etki gösteren faktörlerin etkileşimi ile sağlanır (19). Serum kalsiyum ve fosfor çarpımının 70'in üzerinde olması durumunda metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkabilir (16).

**Metabolik asidoz:** Renal yetersizliğin artmasıyla birlikte amonyum iyonlarının tübüler üretimi sınırlanır, böylece hidrojen iyonunun renal ekskresyonu yetersizleşir. Ayrıca tubulonefropatilerde bikarbonat kaybı olur (18). Bikarbonat kaybı ön planda olan olgularda klor retansiyonu sonucu hiperkloremik metabolik asidoz gelişirken, fosfat ve organik asit (ürik asit, hippurik asit, laktik asit) birikimi ön plandaysa yüksek anyon gapli bir metabolik asidoz ortaya çıkar(17).

### **İskelet ve kas sistemine ait bulgular ve komplikasyonlar**

**Renal osteodistrofi:** Böbrek yetmezliğinin hem iskelete ait hem de iskelet dışı komplikasyonları birlikte içeren sık görülen bir komplikasyondur (11). Renal osteodistrofi, kronik böbrek yetmezliğinde tek başına veya birlikte gelişebilen böbrek hastalıklarının tümünü kapsar. Bunlar; Yüksek paratiroid hormon düzeylerine bağlı yüksek kemik turnover'lu kemik hastalığı (osteitis fibroza) , osteomalasi, alüminyum kemik hastalığı ile hiperparatiroidik kemik hastalığının bir arada bulunduğu üremik mikso kemik hastalığı, beta -2-mikroglobuline bağlı kemik hastalığı ve adinamik kemik hastalığıdır (11, 16, 15). Renal osteodistrofi klinikte muskuloiskeletal semptomlar, pruritus, metastatik kalsifikasyon ve kalsiflaksi ile kendini gösterir (21). Renal osteodistrofiye bağlı non spesifik kalça, bel ve bacak ağrıları en sık karşılaşılan ağrılardır (18).

### **Kronik böbrek yetmezliğinin bir komplikasyonu olarak enfeksiyonlar**

İnfeksiyonlar, kardiyovasküler nedenlerden sonra KBY'li hastalarda ikinci sırayı alan ölüm nedenidir. Üremi, yaptığı kronik immun supresyonla hücrel ve humoral immun sistemde defekt oluşturur (18). Bu immunolojik anormallikler altta yatan hastalığın tedavi kontrolü için kullanılan immunsupresif ilaç kullanımı ile komplike olur ve nutrisyonel bozukluklar, diyaliz prosedürü ve enfeksiyonla kutanöz ve mukozal bariyerin bozulması ile alevlenir. Epidemiyolojik çalışmalarda kronik böbrek hastalarında bakteriyel enfeksiyonların arttığı öne sürülmüştür. En sık görülen enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni ve sepsisdir (23). Hemodiyaliz hastalarında tüberküloz riski genel popülasyon ile karşılaştırıldığında 6.9-52.5 kat fazla bulunmuştur (24). Ayrıca son dönem böbrek hastalarında HCV sıklığı ile enfeksiyon riski artmıştır (25). Diyaliz hastalarında sepsise sekonder ölüm yüzdesi 100-300 kat artmış olarak bulunmuştur (23).

### **Kronik Böbrek hastalığı komplikasyonu olarak maligniteler**

Maligniteler, KBY'li hastalarda immünolojik nedenlerden dolayı daha fazla görülür. Özellikle diyaliz hastalarında böbrek, mesane ve tiroid kanseri gibi çeşitli malignitelerin insidansının arttığı bildirilmektedir (18).

#### **2.1.7. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK**

Kronik böbrek hastalarında tüm ölümlerin %40-45'i kardiyovasküler nedenlere bağlıdır. Son dönem böbrek hastalarında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm normal popülasyona göre 20-30 kat fazladır (26, 27). Kardiyovasküler hastalık riski, kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde (GFH yaklaşık olarak 75 ml/dk) başlamakla birlikte renal fonksiyonun devamlı azalması sonucunda artar, hastaların %75'inden fazlasında diyalize başlandığında sol ventrikül hipertrofinin kanıtları ve belirgin koroner arterler kalsifikasyonları vardır (10, 27). Kardiyak hastalık genel olarak kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Kardiyomiyopati, sistolik disfonksiyon ile birlikte ya da birlikte olmaksızın dilate sol ventrikül ya da normal sol ventrikül volümü ve diastolik disfonksiyon ile hipertrofik ventrikül olarak ortaya çıkabilir (22). Disritmi, diyaliz hipotansiyonu ile de presente olabilir (17). Kardiyovasküler hastalığın oluşumu, renal hastalığın süresine, şiddetine ve tipine göre değişebilir (22).

Kardiyovasküler hastalık gelişme için risk faktörleri, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, diastolik fonksiyon bozukluğu ve artmış koroner arter

kalsifikasyonudur (15). Kronik böbrek hastalarında hipertansiyon sık görülmesine rağmen ilginç bir şekilde kardiyovasküler sonuçlar ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu durum diyaliz öncesi ve sonrası ölçümlerin güvenilirliğine bağlanmış, buna karşın yakında yapılan çalışmalarda evde yapılan yapılan kayıtlarda kan basıncının düşük olmasının survi üzerine yararlı etkisi gösterilmiş (28).

Framingham risk skoru iskemik kalp hastalığının güçlü bir göstergesidir. Bu skorlama:yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL kolseterol, sol ventrikül hipertrofisi ve diyabet varlığını içerir (29).

**Tablo 2:** Kardiyovasküler hastalığın geleneksel ve kronik böbrek yetmezliğine bağlı risk faktörleri (10)

<b>Geleneksel Risk Faktörleri</b>	<b>KBH Bağımlı Risk Faktörleri</b>
Yaş	Azalmış GFD
Erkek Cinsiyet	Proteinüri
Kafkas Irk	Renin – Anjiyotensin aktivitesi
Hipertansiyon	Ekstraselüler sıvı yükü
Yüksek LDL	Anormal kalsiyum ve fosfor metabolizması
Düşük HDL	Dislipidemiler
Diyabetes Mellitus	Anemi
Sigara	Malnutrisyon
Sedanter Yaşam	Enfeksiyon
Menapoz	İnflamasyon
Psikolojik Stres	Trombojenik Faktörler
Aile Öyküsü	Oksidatif Stres
	Artmış Homosistein
	Üremik Toksinler

Üremik hastalarda hastalığa eşlik eden yüksek koroner ateroskleroz riski vardır. Üremik hastalarda yukarıdakilere ek olarak hiperparatiroidi, hiperfosfatemi, anemi , kronik volüm ekspansiyonu, ve mikroinflamatuvar durumla karşıkarşıya kalmalarının kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını düşündürmektedir (29). Hem diyaliz hastalarında hem de henüz diyaliz tedavisine başlanmamış olan son dönem böbrek hastalarında atherosklerotik kardiyovasküler hastalık için inflamasyon, oksidatif stres, CRP, homosistein seviyesi yüksekliği de geleneksel olmayan risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (30). Diğer kardiyovasküler risk faktörleri, hiperhomosisteinemi, chlamydia pneumoniae enfeksiyonu, oksidatif stres ve nitrik oksit sentetaz ve asimetrik dimetil arjinin (ADMA) endojen inhibitör düzeylerinin yükselmesidir (15). Bir araştırmaya göre

üremide yüksek ADMA düzeyeleri, üremik hastalarda ölüm riskini %52, kardiyovasküler olay riskini %34 arttırmaktadır (15).

### **2.1.8. TEDAVİ**

Kronik böbrek yetmezliği tedavi hedefleri:

1. Altta yatan hastalığın tedavisinin yapılması,
2. Hastalığın progresyonunu yavaşlatılması (kan şekeri ve kan basıncının kontrol altında tutulması ile),
3. Komplikasyonların tedavisi (Anemi, renal osteodistrofi, sıvı retansiyonu, üremik asidozun bertaraf edilmesi ile),
4. Renal replasman tedavisi (Hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyon) şeklindedir.

#### **2.1.8.1. Altta yatan hastalığın tedavisi**

Kronik böbrek hastalığı tedavisine yaklaşım primer renal hastalığın doğru tanısını, bir arada olan diğer durumlara dikkat edilmesini ve sistemik komplikasyonların anlaşılmasını gerektirir. GFD'de azalmaya sebep olan durum, geri dönüşümlü bir böbrek hastalığı olarak tanımlanabilir. Hipovolemi ve hipotansiyon, hipertansiyon, obstrüktif üropatiler, üriner sistem enfeksiyonu, oklüziv renovasküler hastalık, şiddetli hipokalemi ve hiperkalsemi böbrek hastalığının gidişini hızlandırabilir (31).

#### **2.1.8.2. Hastalığın progresyonunu yavaşlatılması**

Kan basıncını 120/80mmHg'nın , proteinüriyi 300mg/gün altında tutmak hedeflenir (15). Diyetle protein kısıtlaması günlük protein alımı 0.8-1.0 g/kg olacak şekilde yapılmalıdır (31). Kan basıncı kontrolünde ACE inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör blokerleri dikkatlice kullanılmalıdır (11). ACE inhibitörleri ya da ATII reseptör blokerleri diyabetik ya da diyabetik olmayan proteinürik hastalarda kronik böbrek hastalığına progresyonu yavaşlatır (10). Hipertansiyonun kontrol edilmesi, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çok önemli bir görevdir (32). Eğer hedeflenen kan basıncı düzeyine ulaşılamazsa tedaviye bir beta bloker, bir kalsiyum kanal blokeri ya da her ikisi birlikte eklenebilir. American Diyabet Cemiyetinin önerisine göre HbA1c <7 olacak şekilde agresif kan şekeri regülasyonu yapılmalıdır (11). Kronik böbrek hastalarında

artmış ateroskleroz hızı kardiyovasküler hastalığa bağlı erken ölüm riskini artırır. Bu hastalarda ateroskleroza artmış predispozisyon; inflamasyon, oksidatif stres ve hiperlipidemiye bağlıdır (33). Hipertansiyon tedavisi gibi hiperlipidemi tedavisi de kronik böbrek yetmezliğinin progresyonunu yavaşlatır ve olası kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltır (21). İlaç tedavisine 3 aylık yaşam tarzı değişikliği sonrasında başlanır ve LDL 'yi 100-129mg/dl düzeyinde tutmak için kullanılır. Yüksek LDL düzeyleri için tedaviye statinle başlanır. Trigliserid düzeyi 500mg/dl üzerinde olan hastalarda fibrik asid deriveleri ve niasin kullanılabilir. Fibratlar dışında doz ayarlanması gerekmez (34). Kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetiminde aneminin tedavisi, sigaranın bırakılması, diyetle günlük sodyum alımının 2.4 g'ın altına çekilmesi önemlidir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan ya da kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda kontrendikasyon yok ise günlük 81 mg aspirin verilmesi önerilir (31).

### **2.1.8.3. Komplikasyonların tedavisi**

Kronik böbrek hastalarında non-anyon gap metabolik asidoz gelişmesi durumunda renal amonyak sentezinin azaltılması, yüksek anyon gapli metabolik asidozu olan ileri düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda titre edilebilen asitlerin(fosfat) azaltılması hedeflenir. Yakında yapılan randomize çalışmalarda oral sodyum bikarbonat desteğinin kronik böbrek yetmezliğinin progresyonunu yavaşlattığı ve nurisyonel durumu düzelttiği gösterilmiş ve bu bulgular diğer çalışmalarda da desteklenmiştir (31).

Son dönem böbrek hastalarında rekombinant human eritropoietin kullanılarak aneminin düzeltilmesi önemlidir (35). Hb düzeyi 11-12 mg/dl dolayında tutulması hedeflenmelidir (31). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aneminin Hb>10 g/dl olması hedeflenerek düzeltilmesinin sol ventrikül hipertrofisini azalttığı gösterilmiş (28). Demir düzeyleri rutin olarak değerlendirilmelidir. Anemi tedavisinde demir desteği önerilir (31).

Serum fosfat düzeyleri monitörize edilmeli ve 4.6 mg/dl üzerinde olması durumunda tedaviye fosfor bağlayıcı ajan eklenmelidir. Düşük doz aktif D vitamini verilmesi sekonder hiperparatiroidizmin kontrolüne yardımcı olacaktır (31).

Volüm yüklenmesi bulunan KBY olguları genellikle diyet sodyumunun kısıtlanması ve uygun dozda furosemid kullanımı şeklindeki kombinasyona iyi cevap verir (17).



#### **2.1.8.4. Renal replasman tedavisi**

Son dönem böbrek yetmezliği, üç farklı tedavi seçeneğine sahiptir. Bu seçenekler sırasıyla hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek transplantasyonudur (32). ABD’de son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile diyaliz tedavisi ya da transplantasyon yapılan hasta sayısı 1991 yılında 209.000 iken dramatik olarak yükselerek 2004 yılında bu sayının 472.000’e ulaşmıştır (36).

Türkiye’de 2009 yıl sonu itibariyle RRT tipleri değerlendirildiğinde: HD hastaları 79.6%, PD hastaları 8.3%, transplantasyon hastaları 12.1% bulunmuştur. 2009 yılında Türkiye’de RRT insidansı milyonda 197 olarak hesaplanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) (12).

#### **2.1.8.4.1. HEMODİYALİZ**

##### **2.1.8.4.1.1. TARİHÇE**

Son dönem böbrek yetmezliği hastaları için hayat kurtarıcı tedavi olan hemodiyaliz son 35 yıl içinde rutin uygulamada yerini almıştır. İlk başarılı deneyimler Abel ve arkadaşları tarafından çok sayıda kolloid tüplerde etrafı membranla çevrelenmiş olan diyaliz sıvısı boyunca dolaşan kandaki solütlerin diyalizata geçişinin gösterilmesi ile olmuştur. Kolff ve Berek bu bulgulara dayanarak hızla akut böbrek yetmezlikli hastaların tedavisinde kullanım alanı bulan yapay böbreği geliştirmişlerdir. Hemodiyaliz, dönemin önde gelen hekimleri tarafından akut böbrek yetmezliğinin oligürik fazında kullanılır. Teschan hemodiyalizi Kore savaşı sırasında savaş alanında tanıtmıştır. Akut prosedürün, kalıcı ve geridönüşümsüz böbrek yetmezliği tedavisine uyarlanmasında çok sayıda tıbbi ve sosyal gelişmelere ihtiyaç olmuştur. Sonunda son dönem böbrek hastalığı programını destekleyen alt yapı tamamlanmıştır. Scribner tarafından, enfeksiyon ve tekrarlayan tromboz epizodları gibi önemli zorlukları bulunmasına rağmen hemodiyalizin eksternal köprü ya da şant yolu ile el bileğinde arter ve ven arasında bağlantı sağlanarak kronik böbrek yetmezliği tedavisinde de kullanılabileceği savunulmuştur. 1960 yılında Quinton ve Scribner tarafından teflon kanül ile external shunt yapılmıştır (22). Ve ilk kez 1966 yılında Brescia ve Cimino tarafından geliştirilen endojen AV fistül uygulamaya sokulmuştur (17). Bilekte radyal arter ve distal sefalik ve arasında endojen bağlantı sağlanabileceği gösterilmiş (37). Bugün klinik uygulama kılavuzlarında vasküler yol seçiminde radyosefalik AV fistül ilk seçenek iken onu brakiosefalik AV fistül izlemektedir

(22). Vasküler giriş yollarının geliştirilmesinden sonucunda hemodiyaliz kronik tedavi şeklini almıştır (32)

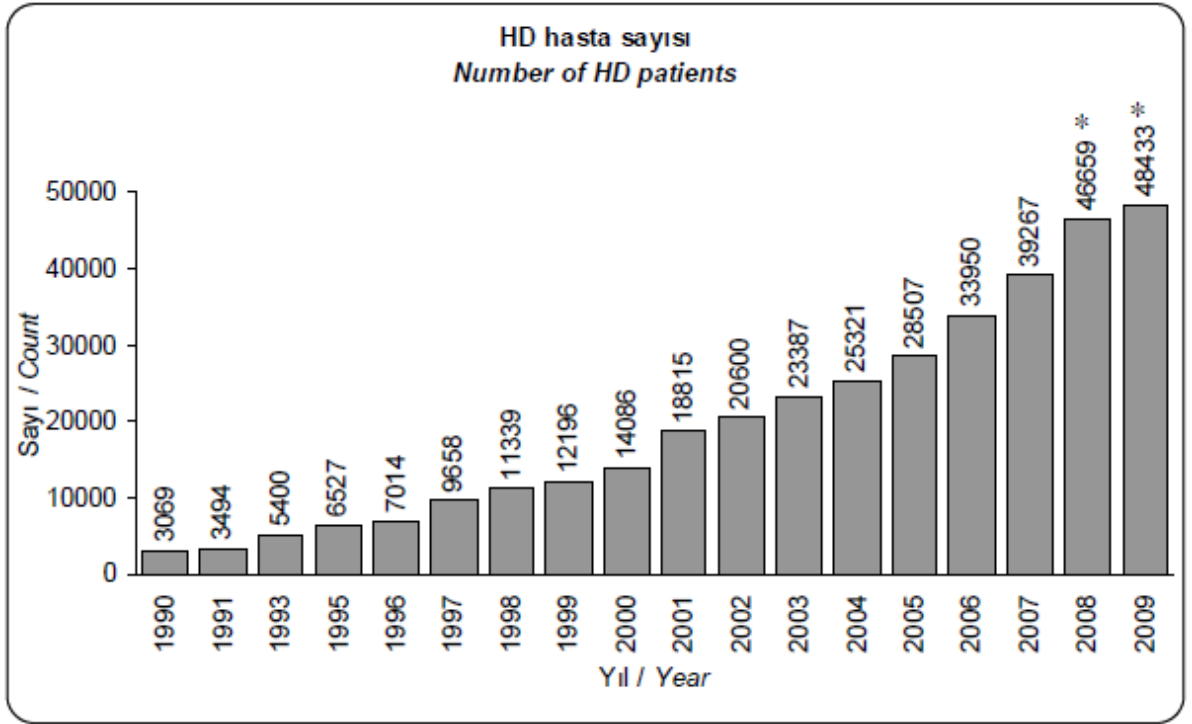
#### **2.1.8.4.1.2. TANIM**

Diyaliz, yarı geçirgen bir zar aracılığıyla, kan ile diyalizat sıvıları arasında konsantrasyon gradyentine esasına göre çalışan difüzyon fiziksel olayı ile sağlanan madde geçişi ile gerçekleştirilen bir işlemdir (17).

#### **2.1.8.4.1.3. EPİDEMİYOLOJİ**

2002 yılında yayınlanan yıllık istatistik raporuna göre ABD’de, 102.567 yeni son dönem böbrek yetmezliği hastasının 93.276’sında(93%) hemodiyaliz tedavisine başlandığı bildirilmektedir. Bu bize 2002 yılı içinde, milyonda 307 kişi hemodiyaliz tedavisine başlandığını gösterir(22). ABD’nde, günümüzde yaklaşık 270.000 hasta diyaliz tedavisi görmektedir (32).

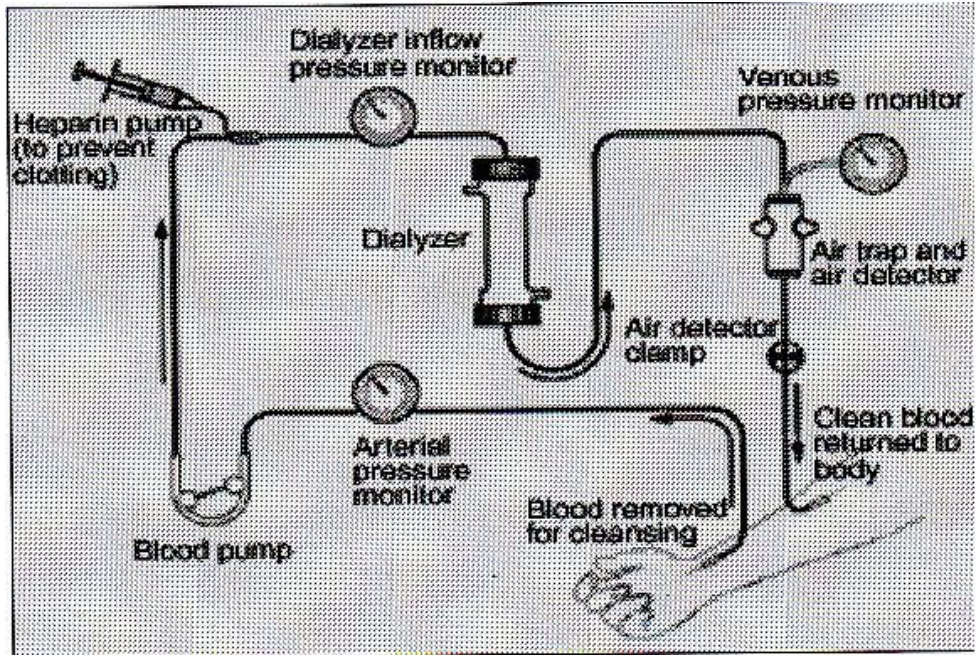
2009 yılında Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 819 olarak saptanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir)(12). 2009 yılı içinde ilk renal replasman tedavisi olarak HD’e başlanan 12907 kişi olup %56.9’u erkek, %43.1’i kadındır (12). 31 Aralık 2009 tarihi itibarıyla kronik HD tedavisine alınan hasta sayısı 1643’dür. 2009 yılı içinde toplam 66 yeni hastaya kronik HD tedavisi başlanmıştır.



**Şekil 4:**Türkiyede HD tedavisinin yıllara bağlı değişimi (12).  
(Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre düzenlenmiştir)

#### 2.1.8.4.1.4. HEMODİYALİZ MEKANİZMASI

Hemodiyaliz, heparinize edilmiş kanın pompa yardımı ile vücut dışına alınıp, ekstrakorporeal olarak, diyalizer olarak adlandırılan bir yapı içindeki sentetik ve yarı geçirgen membran vasıtasıyla diyalizat ile karşılaştırılarak diffüzyon ve ultrafiltrasyon ile solüt geçişi sağlandıktan sonra tekrar vücut içerisine iade edilmesi işlemidir (17). Diyaliz membranından geçebilecek büyüklükteki maddeler, konsantrasyon gradyentine göre hangi tarafta daha yüksek konsantrasyonda ise diğer tarafa geçmektedirler. Bunun dışında, hemodiyalizde hastadan sıvı yani başka deyişle su uzaklaştırılması işlemi olan ultrafiltrasyon ise, hidrostatik basınç gradyenti ile çalışan konveksiyon fiziksel olayı ile gerçekleştirilmektedir. Ultrafiltrasyon sırasında sadece volüm, yani su uzaklaştırılmakla kalmayıp, su ile birlikte, suda çözülmüş olan ve membranı geçebilecek büyüklükte olan maddeler de hastadan uzaklaştırılmaktadır (17).



Şekil 5: Hemodiyaliz yapılışının şematik görünümü

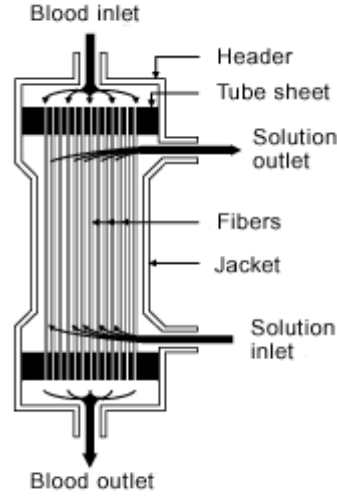
Hemodiyaliz makinesinin başlıca 3 önemli komponenti vardır:

**-Diyalizat solüsyonu:** Üremik toksinlerin ve diğer biriken maddelerin en üst düzeyde uzaklaştırılabilmesi için uygun kimyasal kompozisyonda hazırlanmış yapay bir solüsyondur. Sodyum konsantrasyonu genellikle plazma ile benzerdir, potasyum konsantrasyonu düşüktür, fosfat, ürik asit, üre veya kreatinin yoktur. Bu hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve metabolik asidoz olduğu için kalsiyum ve bikarbonat konsantrasyonları genellikle üremik plazmadan yüksektir (38). HD'de kullanılan diyalizat solüsyonları başlıca asetat veya bikarbonat tampon içermektedir (17). Asetatlı solüsyon konsantrasyonu tek bir bidonda saklanıp, diyaliz cihazının oranlı karıştırıcısında, önceden uygun bir su arıtma sisteminde işlem görerek deiyonize edilmiş olan su ile, genellikle 1/34 oranında karıştırılarak diyalizat hazırlanmaktadır (17).

Diyalizat solüsyonları genellikle 135-145 mEq/l Na, 0-4.0 mEq/l K, 2.5-3.5 mEq/l Ca, 0.5-1.0 mEq/l Mg, 100-125 mEq/l Cl, 11 mEq/l dekstroz içerirler. Bikarbonatlı diyalizatlar 30-38 mEq/l bikarbonat ve 2-4mEq/l asetat, 40-100 mmHg pCO<sub>2</sub> içerirken, asetatlı diyalizatlarda 35-38 meq/l asetat, 0.5 mmHg pCO<sub>2</sub> bulunmaktadır (17).

**-Diyalizatör :** İçlerinde diyaliz membranı ile ayrılan kan ve diyalizat kompartmanlarını ayıran ve bu kompartmanlara ait giriş ve çıkış bağlantı uçlarını bulduran yapılardır (32). Dört girişli bir tübe ya da bir kutuya benzer. İki giriş kan

kompartmentını, diğer iki giriş ise diyaliz solüsyonu ile bağlantılıdır (16). Kan ve diyalizat asla karışmaz. Difüzyon gradyentini en üst düzeye çıkarmak için akımlar birbirine zıt yönlüdür (38). Günümüzde kullanılan diyalizerlerin içinde diyaliz membranları ya koruyucu bir kılıf içine konmuş 200 mikron çapındaki kapiller borucuklar (hollow fiber) ya da paralel tabakalar (parallel plate) şeklinde yerleşmiş olarak bulunmaktadır (32).



**Şekil 6:** Hollow-fiber diyalizer

- **Pompa sistemleri:** 1.Kan pompası: Hastanın damar yolundan kan setine alınan kanı diyalizere götürür ve diyaliz olan kanın tekrar hastaya iade edilmesini sağlar. Erişkin hastalarda standart hemodiyalizde rutin kan akım hızı 200-350 ml/dk olup, yüksek etkinlikli diyalizde 500-600 ml/dk'ya kadar çıkmaktadır (32). 2. Diyalizat pompası: Diyalizatın diyalizer içine girmesine, membranın bir tarafından geçmesini ve diyalizerden çıkarılıp hemodiyaliz cihazından dışarı atılmasını sağlar.

#### 2.1.8.4.1.5. HEMODİYALİZ ENDİKASYONLARI

##### 2.1.8.4.1.5.1-Akut Hemodiyaliz endikasyonları

Renal fonksiyon bozukluğunu gösteren laboratuvar bulgularının olduğu, üremik tablonun geliştiği hastalarda (örneğin kreatinin klirensi  $<20-25$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) bulantı, kusma, iştah azalmasından kaynaklanan bozuk beslenme, hemorajik gastrit, mental status değişikliği (letarji, somnolans, keyifsizlik, stupor, koma, deliryum) veya üremik ensefalopati bulguları (asteriksiz, tremor, multifokal miyoklonus, konvülziyon) olması, perikardit (hemoraji ve/veya tamponad gelişimi yönünden yüksek risk taşıdığından dolayı) üremiye bağlı trombosit disfonksiyonuyla birlikte seyreden kanama diyatezi

olması, diüretiklere dirençli veya progresif seyreden aşırı sıvı yüklenmesi (özellikle pulmoner ödem) olması, kontrol altına alınamayan hiperkalemi ( $K > 6.5$  mmol/Lt veya EKG değişiklikleri olduğu takdirde  $K: 5.5-6.5$  mmol/Lt) saptanması, ciddi metabolik asidoz (özellikle oligüri ve sodyum bikarbonat tedavisine rağmen pH'nın 7.2'nin altında kalması acil diyaliz endikasyonlarından biridir. Ayrıca ilaç intoksikasyonları, hipotermi, hiperkalsemi, hiperürisemi, metabolik alkaloz akut diyaliz tedavisinin böbrek yetmezliği dışındaki endikasyonlarıdır (16, 17, 39).

#### **2.1.8.4.1.5.2-Kronik Hemodiyaliz Endikasyonları**

Kronik böbrek hastasında  $GFD < 10$  mL/dk (diyabetik hastalarda  $< 15$  mL/dk) olması kronik diyaliz endikasyonudur. Ayrıca nöropati, malnutrisyon, persistan bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi üremik semptom ve bulguların varlığı, tedaviye cevap alınamayan hipertansiyonun varlığı, hastada akut psikotik reaksiyon gelişmesi ya da serum BUN  $> 100$  mg/dl, serum kreatinin  $> 10$  mg/dl saptanması kronik hemodiyaliz tedavisine başlanma endikasyonlarıdır (17).

#### **2.1.8.4.1.5.3-Relatif Diyaliz Endikasyonları**

Uyku bozuklukları, hafif hafıza ve zihinsel faaliyet bozuklukları, hafif periferik nöropati, diüretiklere cevap alınamayan periferik ödem, şiddetli kaşıntı, serum fosfor ve kalsiyumunun kontrol edilememesi, eritropoietine cevap alınamayan anemi ve depresyon diyaliz için relatif endikasyonları olarak düşünülmektedir (17).

#### **2.1.8.4.1.6. HEMODİYALİZ KOMPLİKASYONLARI**

##### **2.1.8.4.1.6.1-AKUT KOMPLİKASYONLAR**

Hemodiyaliz, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için hayat kurtarıcı bir tedavidir. Buna karşılık, hemodiyaliz tedavisindeki gelişmelere rağmen göz ardı edilemeyecek sıklıkta komplikasyonları mevcuttur (40). Hemodiyaliz komplikasyonları iki gruba ayrılabilir. İlki hemodiyaliz sırasında karşılaşılan sorunlardır (35). Hemodiyalizin akut komplikasyonları; Hipotansiyon, kramplar, baş, sırt ve göğüs ağrısı, kanama, lökopeni ve akciğerde lökosit sekestrasyonu, hipoksi, elektrolit dengesizlikleri, diyaliz dis-equilibrium sendromu, hemoliz, hava embolisi, aritmi, konvülsiyon, hipoglisemi, akut alerjik tipte reaksiyondur (anafilaksi, anafilaktoid reaksiyon, ürtiker, anjiyoödem) (41, 17, 42, 35). Ani kardiyak ölüm sıklıkla ilk diyaliz sırasında ve takibeden 2 gün içerisinde

görülebilmekle birlikte diyaliz sırasında ve hemen sonrasında görülme riski daha fazladır (43). Hipotansiyon hemodiyaliz sırasında en sık görülen komplikasyondur (40).

#### **2.1.8.4.1.6.2-KRONİK KOMPLİKASYONLAR**

Diyalize bağlı major faktörler hastalar üzerinde hem olumlu hem de olumsuz sonuçlar ortaya çıkarır. Kardiyovasküler hastalıklarda hızlanma, hipertansiyon, anemi, depresyon, üremik kemik hastalıkları(renal osteodistrofi,adinamik kemik hastalığı, diyaliz amiloidi), aliminyum intoksikasyonu, serozit (perikardit, diyaliz asiti, plevral effüzyon), diyaliz demansı, psödogut, tenosinovit, karpal tünel sendromu, pruritus, malnutrisyon, hepatit (HBV ve HCV infeksiyonları), diyaliz amiloidi, edinsel kistik hastalık, büllöz diyaliz dermatozu hemodiyalizin uzun dönemdeki komplikasyonlarıdır. (41,17,44, 21). Ayrıca hemodiyalizin damara ulaşım yollarına bağlı major komplikasyonları vardır. Bunlar; İnfeksiyon, emboli, tromboz, kanama, iskemi, obstrüksiyon, seroma, lenfösel, ödem, karpal tünel sendromu, nöralji ve cerrahiye bağlı yara ile ilgili sorunlardır (35). Hemodiyaliz hastalarındaki en sık rastlanan ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (%52.1). Bunu enfeksiyonlar, maligniteve serebrovasküler hastalık izlemektedir (22).

## **2.2. ATEROSKLEROZ**

### **2.2.1. TANIM**

Ateroskleroz terimi yunanca kökenli olup, "athero"kelimesi yulaf ya da balmumu anlamına gelir, aterosklerotik plağın zeminindeki nekrotik dolgu alanı ile ilişkilendirilmiştir. "Sclerosis" kelimesi ile de plağın lümen ağzındaki fibröz kapsülün sertliğine atıfta bulunulur (45). Ateroskleroz büyük ve orta çaplı müsküler arterlerin hastalığı olup, endotelial disfonksiyon, vasküler inflamasyon, lipidlerin, kolesterol, kalsiyum ve sellüler debrislerin damar duvarında intima içerisinde birikimi ile karakterizedir. Bu birikim plak formasyonu, vasküler yeniden şekillenme, akut ve kronik luminal obstrüksiyon, kan akımı anormallikleri ve hedef organlara oksijen desteğinin bozulması ile sonuçlanır (46). Renal yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler patoloji komplekstir, fakat, artmış ateroskleroz hızı major bir neden olarak defalarca tartışılmıştır. Üremik hastalarda koroner aterom prevalansı otopsi ve koroner anjiyografi çalışmalarında yaklaşık olarak %30 dolayında bulunmuştur (26).

### **2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Koroner arter hastalığı batıda hala önde gelen ölüm sebebidir. Yılda 450.000'den fazla kişide ani kardiyak ölüm aterosklerozun ilk manifestasyonu olarak ortaya çıkar. Miyokard enfarktüslerinin büyük çoğunluğu (yaklaşık %75) plak rüptüründen kaynaklanır. Diğer sebepler ise plak erozyonu ve kalsifiye nodüllerdir. Rüptür insidansı dekadlara göre değişkenlik gösterir. Erkeklerde rüptür insidansı 40 yaşlarında en yüksek bulunurken, kadınlarda insidans 50 yaşından itibaren artış gösterir. Akut miyokard enfarktüs ve ani kardiyak ölümden önce plak erozyonu öncelikle 50 yaş altındaki bireylerde görülür ayrıca premenapozal kadınlarda görülen akut koroner trombüslerin çoğunluğunu da açıklar. Bunun yanında hastanede yatan hastalarda plak erozyonuna bağlı ortaya çıkan akut miyokard enfarktüs oranı %20-25'tir (45).

Aterosklerotik plak oluşum süreci ırk, cinsiyet, coğrafi konumdan bağımsızdır. Buna karşın hipertansiyon diyabetes mellitus, sigara kullanımı, obezite ve genetik yatkınlık gibi risk faktörü olan kişilerde süreç hızlanır (47).

### **2.2.3. ETİYOLOJİ**

Ateroskleroz etiyojisi bilinmemekle birlikte, aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunan birçok faktör tanımlanmaktadır. Bunlar genetik ve kazanılmış faktörlerdir. Ateroskleroz sürecinde koagülasyon, inflamasyon, lipid metabolizması, intima hasarı ve düz kas hücre proliferasyonu rol oynar (45).

### **2.2.4. PATOFİZYOLOJİ**

Ateroskleroz, arter duvarında kolesterolden zengin lipidlerin birikmesi ve eşlik eden inflamatuvar yanıt zemininde sürekli ve ilerleyici olarak damar duvarının kalınlaşması ve sertleşmesidir (47). Süreci etkileyen faktörler ateroskleroza engelleyebileceği gibi hızlandırabilirler de. Önde gelen risk faktörleri aile öyküsü, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, sigara, hipertansiyon, antioksidanların diyetle eksik alınmasıdır. Erken lezyon gelişimi endotelial adezyon moleküllerinin aktivasyonu ile birlikte bulunan lipid birikimi ile karakterizedir. Ateroskleroz gelişiminin tüm fazlarında inflamatuvar makrofajlar anlamlı bir rol oynarlar ki, arter duvarında hiperlipidemi ile tetiklenen intimal makrofaj infiltrasyonu en erken patolojik değişikliklerden bir tanesidir (45). Lezyon intimadan başlar ve progresif olarak media ve adventisya tabakalarını da dahil olmak üzere tüm arter duvarını etkiler. Erken ergenlikte başlayıp 50 yıldan uzun sürede gelişir. Bu sürecin



ortaya çıkışı lipid retansiyonu oksidasyon ve modifikasyon gibi major arterlerin damar duvarlarında inflamasyonu tetikleyen nedenlere bağlıdır. Başlangıçta ortaya çıkan yağlı çizgilenmeler yayılarak zemininde rüptür, tromboz ve stenozun gelişebileceği yağlı plaklara dönüşürler. Bazı plakların yüzeyindeki erozyonlar ve plaktaki kalsifik nodülün arter lümenine rüptürü, tromboz oluşumunu tetikleyebilir (47).

ADMA NOS'un major inhibitörüdür. NO defektif olduğunda endotel daha adeziv bir hale gelir. Etkilenen monositler ve kanın diğer elemetleri endoteli infiltre ederler. Subendoteliyal alt boşlukta okside LDL varlığında monositlerin köpük hücrelerini infiltre etmesi yağlı çizgilenme ya da aterosklerozun erken lezyonlarının oluşumuna aracılık eder (48). Ateroskleroz gelişimine katılan mikroi inflamasyon ve oksidatif stresin şiddetinin renal disfonksiyonun progresyonu ile birlikte arttığı gösterilmiştir (49).

## **2.2.5. ENDOTEL**

### **2.2.5.1. TANIM**

Endotel, damarın iç yüzünü örten endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Endotel dokusunun başlıca fonksiyonları damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonunun önlenmesi, trombosit agregasyonunun ayarlanması ve vasküler yeniden biçimlendirme (remodeling) sürecidir (37).

### **2.2.5.2. İNFLAMASYON**

İnflamasyon, metabolik, endotelial ve koagülatif mekanizmalar aracılığı ile Kardiyovasküler hasar oluşumunda anahtar rol oynar (50). Vasküler adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar ve aterosklerotik plağa monosit ve lenfositlerin toplanması ile lokal inflamatuvar yanıtı artırır (51). Epidemiyolojik çalışmalarda, artmış vasküler risk ile, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin, ICAM-1, P selektin, ve E selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin ve CRP gibi akut faz reaktanlarının bazal düzeylerindeki artışları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (52). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar ile inflamasyonun ateroskleroz gelişiminde ve iskemik kalp hastalığı ile serebrovasküler hastalığa bağlı ölümlerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (50). Hemodiyaliz hastalarında inflamasyon kötü prognoz göstergesidir (53). Önceki kanıtlar Son dönem böbrek hastalığında inflamasyonun yüksek mortalite için major faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Çeşitli deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar birbirleri ile uyumlu olarak son dönem böbrek hastalığı olan kişilerde sitokinlerin ve

diğer inflamatuvar proteinlerin, sadece kardiyovasküler hasara neden olmadıklarını aynı zamanda kardiyovasküler olayların göstergesi olduklarını göstermiştir (54). Hemodiyaliz hastalarında yüksek serum inflamatuvar gösterge prevelansı %30-50 arasındadır. Bazı hastalarda bu yükselme kroniktir (53). Biriken kanıtlar kronik böbrek hastalığında, kronik dirençli inflamasyonun ve oksidatif stresin böbrek yetmezliğinin erken evresinde ortaya çıktığını desteklemektedir (55).

### **2.2.5.3. ENDOTELİYAL DİSFONKSİYON**

Endotelial disfonksiyon, endotelin vasodilatasyon, düz kas hücresi proliferasyonu ve fibrinolizis gibi kardiyovasküler hastalık patogenezinde kilit rol oynayan düzenleyici fonksiyonlarının bozulması, endotelin proinflamatuvar durum ve protrombotik bir niteliğe değişimi ile karakterizedir (56,57). Çeşitli etkenlerle bu fonksiyonların bozulması vasküler patolojiye yol açmaktadır (37). Endotelial disfonksiyonun şiddetinin kardiyovasküler olaylar için prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (57). Hadi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada orta ve şiddetli endotelial disfonksiyonu olan 6 hastanın 28 aylık izleminde kardiyak olayların geliştiği gösterilmiştir (58).

Kronik böbrek yetmezliğinde endotel bağımlı vazodilatasyonun ADMA ile antagonize olduğu gösterilmiştir (59). Çeşitli çalışmalarda orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda Bozulan endotel bağımlı vazodilatasyonun ileri düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda, hemodiyaliz ile düzeltildiği gösterilmiştir (58).

### **2.2.5.4. NİTRİK OKSİT**

Nitrik oksit önemli bir molekölü olup vasküler tonusun korunması için vitaldir (60). Nitrik oksit(NO) çok aktif fakat kısa ömürlü bir moleküldür ve endotel hücrelerinden dolaşıma salınır. Normal şartlar altında , NO endotelde, L-arjinini NO ve sitruline çeviren oksijene bağımlı reaksiyon ile tetrahidrobipiterini kofaktör olarak kullanan NO sentaz (NOS) enzimi tarafından devamlı bir şekilde üretilir (37,60). Sınırlı substrat ya da kofaktör kullanılabilirliği, NOS'dan endotel disfonksiyonuna sebep olan süperoksit yapımına neden olur (60). NOS plazma membranında caveolae denilen invajinasyonda bulunur (61).

İki esas NOS izoformu, endotelial(eNOS) ve nöronal (nNOS) ve bir indüklenbilir izoformu (iNOS)eksprese edilir (60). ADMA her üç tip NOS izoformunu inhibe edebilir. CRP'nin eNOS ekspresyonunu azaltarak NO üretimini azalttığına inanılır (60). Azalmış NO üretimine ek olarak endotelial disfonksiyon, endojen reaktif oksijen radikallerinin

özellikle süperoksid radikallerinin üretimi ile vasküler oksidan stresin artması ile ilişkilidir (62). NO'in kardiyovasküler sistem için koruyucu bir rolü vardır çünkü, vasküler kas hücresi proliferasyonunu platelet agregasyonunu ve monositlerin endotele adezyonunu inhibe eder(37).

NO inhibisyonu vasküler hastalık gelişiminde lökosit adezyonu, platelet agregasyonu ve düz kas hücresi proliferasyonunu da içeren anahtar bir role sahiptir (61). Aterosklerotik sürecin major mekanizması olan LDL kolesterol'ün oksidatif modifikasyonunu engeller (63). Nitrik oksitin biyoyararlanımının azalması endotelial disfonksiyonun başlıca sebebi ve ateroskleroz sürecinin ilk basamağıdır (56). NOS yolunun bozulması, kardiyovasküler olayların bağımsız bir göstergesidir (64). Nitrik oksit (NO) yetersizliği kronik böbrek hastalıklığı olan hastalarda görülebilir ve kronik böbrek hastalığı(KBH) hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonların ilerlemesinin hızlanmasına katkıda bulunabilir (37).

#### 2.2.5.5. ENDOTEL FONKSİYON GÖSTERGELERİ

Kronik böbrek hastalarında endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi hem dolaşımda hem de bazı fonksiyonel testler ile vazomotor aktivitenin ölçümü ile yapılabilmektedir (37).

**Tablo 3:** Endotel Fonksiyon Göstergeleri

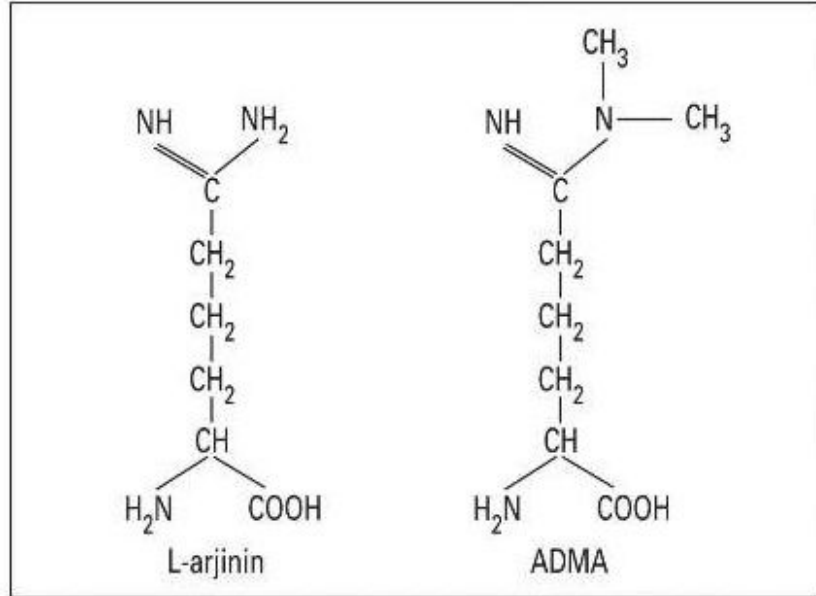
Dolaşımdaki Belirteçleri	NO'ya bağlı Vazomotor Aktivitenin Bazı Fonksiyonel Testler ile Ölçümü
1-ADMA	1-İnvaziv Koroner Testi
2-vWF	2-İnvaziv Ön Testi:
3-t-PA	Platismografi metodu
4-PAI-1	3-Non-İnvaziv Koroner Testi: PET
5-ICAM-1	4-Non-İnvaziv Ultrason Metodu
6-VCAM-1	
7-Endotelinler	

Oksidatif stres ve artmış endojen nitrik oksit sentaz inhibitörü olan ADMA düzeyleri Endotelial disfonksiyonun gelişmesinde yeni risk faktörü olarak gösterilmiştir (56). Dolaşımdaki göstergelerden yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen ADMA önemli bir parametredir (37). Hem kronik böbrek hastalığının kendisinin hem de inflamasyonun, artmış ADMA düzeyleri aracılığı ile endotelial disfonksiyona sebep olduğu

gösterilmiştir (8). Endojen bir NOS inhibitörü olan ADMA'nın önemi ilk kez Vallance ve arkadaşları tarafından son dönem böbrek hastalığı olan kişilerde tanımlanmıştır (64, 61).

#### 2.2.5.5.1. ASİMETRİK Dİ METİL ARJİNİN (ADMA)

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) plazmada, idrarda ve dokularda bulunan, arginine benzeyen bir aminoasittir. ADMA ilk olarak 1970 yılında, idrarla atılan metilenmiş argininler olarak tanımlanmıştır (64). Asimetrik di metil arjinin (ADMA) endotel hücrelerinde protein arjinin metil transferaz 1 (PRMT 1) aktivitesi ve önceki fizyolojik protein dönüşümü ile metilenmiş arginin proteinlerin proteolizi ile üretilir (48, 65).



Şekil 7: L arjinin ve ADMA'açık formülleri (66).

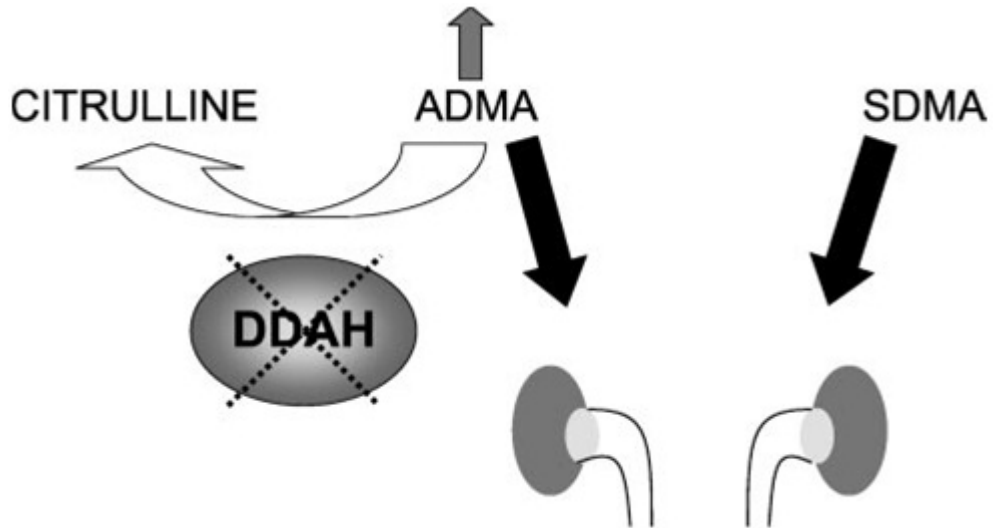
Simetrik dimetilarjinin (SDMA) ise biyolojik olarak inaktiftir (67). Zoccali ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum SDMA düzeyindeki değişikliklerin mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (68). ADMA, metilargininler grubunda yer almaktadır. Metilargininler 3 şekilde bulunur; Asimetrik dimetilarginin (ADMA), Simetrik dimetilarginin (SDMA), Monometilarginin (L-NMMA). Bunlardan sadece ikisi endojen nitrik oksid sentaz (NOS) inhibitörüdür; NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve asimetrik NG, NG dimetil-L-arjinin (ADMA) (64). Dolaşan konsantrasyonu L-NMMA'dan 10 kat fazla olan ADMA, insanda NO biyosentezinin majör inhibitörüdür (67). ADMA, NOS inhibisyonu ile NO sentezini engeller, eNOS inhibisyonunu fizyolojik olarak substratı olan L-Arjinin yerine yarışmalı olarak geçmek sureti ile gerçekleştirir (65).

ADMA , NO üretimini engelleyerek aterogenezi başlatır, aterosklerotik plak oluşumu ve plak rüptürünü de içeren bu süreci ilerletir (61).

Dimetil arjininlerin katabolizması üzerine yapılan çalışmalarda simetrik dimetil arjininin neredeyse tamamı böbrekten ekskrate edilirken ADMA'nın sadece %10'u böbrekten atılır (8). Sağlıklı kişilerde idrarla atılan günlük ADMA miktarı 50 µmol'dür (69).

ADMA(asimetrik dimetil arjinin) asıl olarak renal endotel ve tübüler hücrelerden eksprese edilen (DDAH) dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz enzimi ile L-sitrüline metabolize olur (8,70). Endoteliyal hücre kültürlerinde okside LDL ya da tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  varlığında azalan DDAH aktivitesine bağlı ADMA konsantrasyonlarının yüksek olduğu gösterilmiş (68).

Kielstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik böbrek hastalarında plasma ADMA konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Böbrek hastalığı olan kişilerde artmış ADMA düzeyleri, ADMA'yı sitrüline metabolize eden DDAH enzimideki azalmaya bağlı olabilir. Nitekim DDAH enzimi, glomerüler ve renal damarların endotel hücrelerinde ve özellikle renal tübül hücrelerinde olmak üzere fazla miktarlarda böbrek dokusunda bulunur. Ayrıca tübül hücrelerinde hücre spesifik L-arjinin alımını ve NO yapımını yöneterek hücre içi metilarjinin seviyelerini düzenler (71).



**Şekil 8:** DDAH disfonksiyonu selektif olarak dolaşan ADMA düzeylerini artırır. Hem ADMA hem de SDMA'nın klirensi renal olduğu için böbrek yetmezliğinde ikisi de artar. ADMA ayrıca DDAH tarafından metabolize edilir. DDAH aktivitesinin bozulması dolaşan ADMA konsantrasyonunun selektif olarak artmasına neden olurken SDMA değişmeden kalır (72).

Sağlıklı kişilerde plazma ADMA düzeyleri 0.2-1.2 mmol/L arasındadır (64). Üremik Hastalarda ADMA konsantrasyonunun sağlıklı kişilere oranla 2-6 kat daha yüksek olduğu Saptanmıştır (68).

Son dönem böbrek hastalığında endotelial nitrik oksit sentezini inhibe etmek için ADMA konsantrasyonunun  $>2\mu\text{mol/l}$  olması yeterli bulunmuştur (8).

Artmış ADMA konsantrasyonları ile kronik böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi, preeklampsi, hiperhomosisteinemi, diyabetes mellitus, periferik arteriyel oklüzif hastalık, hipertansiyon, akut inflamasyon, hipopituitarizm, proteinüri, kronik kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı arasında yüksek düzeyde ilişki mevcuttur (37). ADMA kronik böbrek yetmezliğinde belirgin şekilde artarken hiperlipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve kalp yetmezliği olan hastalarda orta derecede artmaktadır (37).

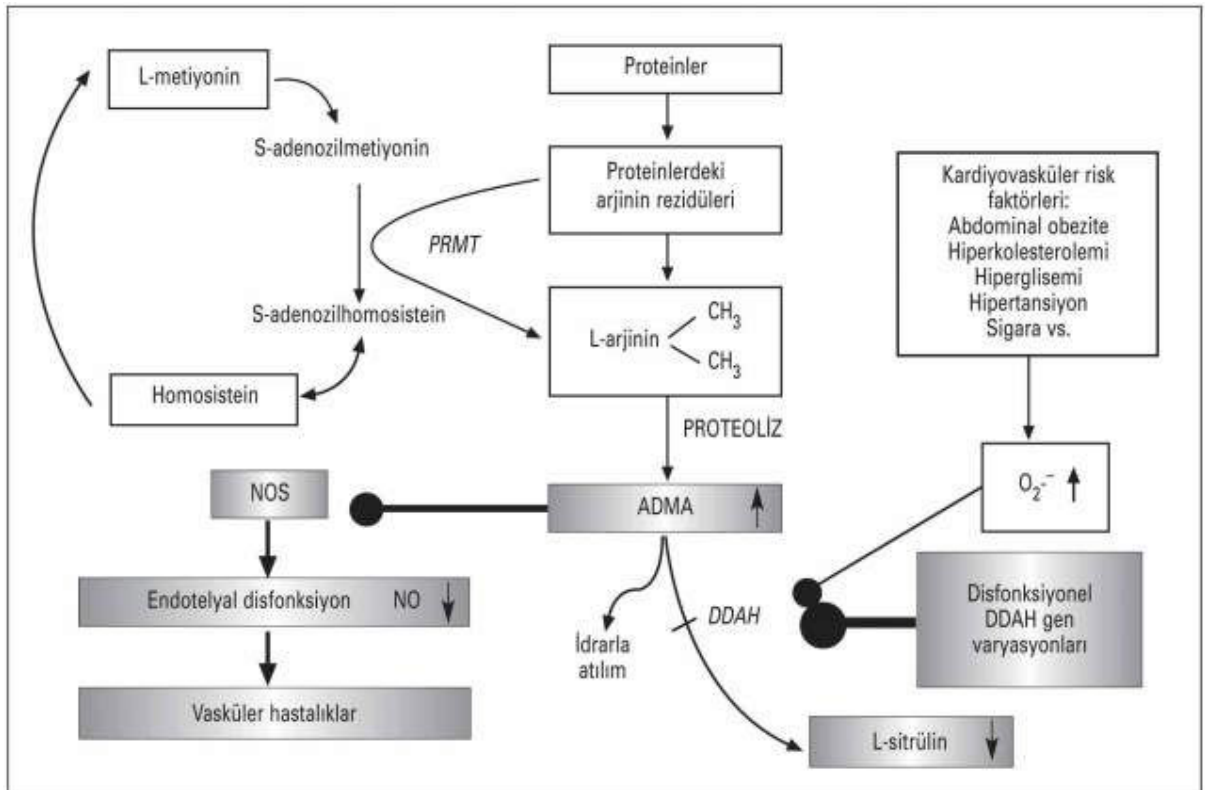
Sağlıklı kişilere uygulandığında ADMA'nın NO sentez inhibisyonuna bağlı olarak kan basıncında artma, vazokonstrüksiyon, Renovasküler direnç artışı, önkol kan akımı, kalp hızı ve kardiyak outputta azalma ortaya çıkmıştır (8). ADMA infüzyonu kardiyak output'u azaltırken sistemik vasküler direnci artırır (72). ADMA'nın renal ve serebral perfüzyonu sağlayan periferik kan damarları ve hemen hemen tüm vasküler yatak üzerine belirgin etkisi vardır (73). Vazokonstrüktör etkisinin yanı sıra kan damarları üzerinde oksidatif stresi ve lökosit adezyonu artırıcı olumsuz etkileri vardır. ADMA ventriküler kontraksiyonu, kalp hızını azaltmaktadır ve düzeyleri kalp yetmezliğinde artmaktadır (74). Böger ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada in vitro olarak ADMA'nın endotelial oksidatif stresi ve monositlerin endotele adezyonunu arttırdığı gösterilmiştir (75).

131 hasta ve 131 sağlıklı kontrolü içeren çok merkezli CARDIAC çalışmasında plazma ADMA düzeyinin kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde olmayan bireylere göre %20 artmış olduğu bildirilmiştir (67).

Yüksek ADMA düzeyleri azalmış NO biyoyararlanımı, azalmış endotelial progenitör hücre sayısı mobilizasyonu ile birliktedir. Stabil anjinalı hastalarda yüksek ADMA düzeyi ile ilişkili olarak vasküler tamir mekanizmalarına müdahale etmek üzere düşük sayıda dolaşan endotelial progenitör hücre bulunmuştur (73). Hill ve arkadaşlarının 45 erkek hasta ile yaptığı bir çalışma sonucunda, serum kolesterol düzeyleri yüksek olan bireylerde endotelial progenitor hücre uyarıcı koloni oluşturan ünite sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuş. Aynı çalışmada her birey için Framingham risk skoru hesaplandığında, Framingham risk skoru yüksek olan bireylerde endotelial progenitör hücre sayısının düşük olduğu gösterilmiştir (76).

Surdacki ve arkadaşlarının son zamanlarda yaptıkları bir çalışmanın major yeni bulgusu, endotelial progenitör hücrelerindeki azalmanın ve artmış serum ADMA konsantrasyonunun renal fonksiyonlardaki azalmanın GFR ölçümünden bağımsız olarak tek anlamlı prediktörü olmasıdır (73). Surdacki ve arkadaşlarının çalışmalarından önce yapılan 2 ayrı çalışmada yüksek ADMA düzeylerinin varlığında GFR'deki azalmanın daha hızlı olduğu gösterilmiştir (73). Genel popülasyonda ve kronik böbrek hastaları üzerinde yapılan kohort çalışmalarda ADMA ile tüm sebeplerden mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır (73).

Mallamaci ve arkadaşları tarafından 224 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada plazma ADMA düzeyleri, plazma noradrenalin düzeyleri arasında istatistiksel olarak güçlü ( $P < 0.001$ ) bir ilişki bulunmuştur. Hem NE hem de ADMA düzeyleri hemodiyaliz hastalarında olumsuz kardiyovasküler sonuçların tahmini ve sol ventrikül kosentrik hipertrofisi ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile sıkı ilişkilidir. Bu iki paralel durum kalp hastalığı ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açan mekanizmaların temelini oluşturabilir (77).



Şekil 9: ADMA-Kardiyovasküler risk faktörleri ilişkisi(78).

Kronik böbrek hastalığında plazma ADMA düzeylerini düşürerek kardiyovasküler hastalık insidansının azaltılması ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişin yavaşlatılabileceği düşünülmektedir (70). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hem ACE inhibisyonunun hem de anjiotensin reseptör blokajının ADMA'yı düşürdüğü ve endotel disfonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler kan basıncındaki değişikliklere bağlıdır (70). Anjiotensin değiştirici enzim inhibitörleri, ATII reseptör blokerleri yanı sıra vitamin C, E ve östrojenler gibi endotel fonksiyonu ve NO sentezi üzerine yararlı etkileriyle katkıda bulunan ve plazma ADMA düzeylerini azaltan bir çok tedavi seçenekleri denenmektedir (37).

Son dönem böbrek hastalarında renal klirensin azalması sonucu artmış plazma ADMA Düzeyleri diyaliz ile düzeltilerek endotel fonksiyonlarda düzelme sağlanmıştır (64).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya en az 6 aydır kronik hemodiyaliz programında olan 22 hasta ve sağlıklı 23 kişi olmak üzere toplam 45 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen kişiler çalışma konusunda bilgilendirildi ve çalışma protokolü hastanemiz etik kurul komisyonu tarafından onaylandı. Aynı tip diyalizör ve diyalizat solusyonu kullanan hastalar seçildi. Haftalık diyaliz tedavi süresi ve kan akım hızları benzer olan ve diyaliz yetersizlik bulgusu bulunmayanlar çalışmaya kabul edildi. Diyalizat içeriğinin T.C. Sağlık Bakanlığının “su arıtma sitemi yönergesi”ne ve Avrupa farmakope standartlarına uygunluğu denetlendi (79). Diyabetes mellitus, tedaviye dirençli hipertansiyon, enfeksiyon, inflamatuvar hastalık, tedaviye dirençli anemi varlığı, hayati organların ileri dönem hastalıkları (karaciğer yetmezliği, NYHA’ya göre evre 3-4 kalp yetmezliği) ve malignite bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar diyaliz süresince yapılan ultrafiltrasyon (UF) farklılığına göre değerlendirildi. Çalışmaya alınan hemodiyaliz (HD) hastalarına ilk uygulamada 2lt veya altında ultrafiltrasyon yapıldı, bunlar I. grubu oluşturdu. Aynı hastalara ikinci uygulamada 3 lt veya üzerinde ultrafiltrasyon yapıldı ve bu grup II. Grup olarak adlandırıldı. III. Grup ise kontrol grubu bireylerinde oluşmaktaydı. Serum ADMA düzeylerini değerlendirmek üzere birinci uygulamada 2 litreye kadar, ikinci uygulamada 3 litre veya üzerinde UF yapılmıştı, her iki hemodiyaliz seansından önce ve sonra, AV fistülün arter hattından kan örnekleme yapıldı. Serum ADMA düzeylerinin ölçümü için örnekler, pıhtı oluşturucu ve Jelli laboratuvar tüpüne alınıp serumları ayrıştırıldıktan sonra tetkik edilene kadar - 20°C’de saklandı. Serum ADMA düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Hastalardan 1 kez hemodiyaliz öncesi biyokimyasal değerleri; Tam kan, üre, kreatinin, Ca, P, ürik asit, albumin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid, SGPT, SGOT, GGT, ALP düzeyleri hastaların çalışma protokolüne uygunluklarının anlaşılması amacı ile çalışıldı. LDL kolesterol düzeyi Friedwald formülü ( $LDL=TK-[(TG/5)+HDL]$ ) kullanılarak hesaplandı.

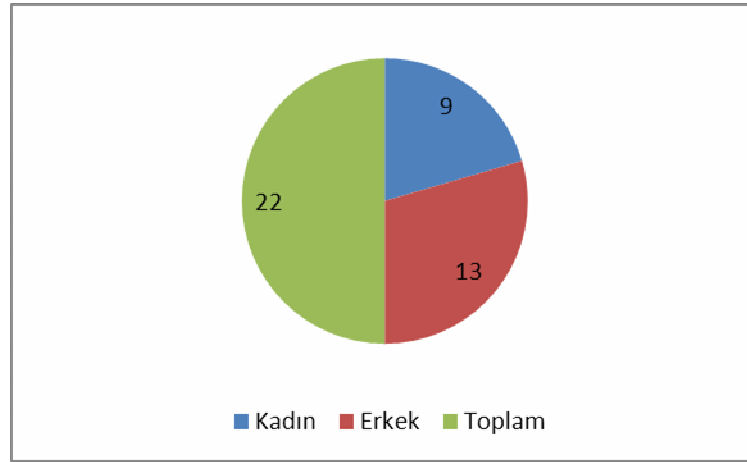
### **İstatistiksel deęerlendirme**

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 14.0 Windows® programı ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Wilcoxon Signed Ranks testi ve Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi ve Student t-testi ile karşılaştırıldı. Anlamlı bulunan bağımsız değişkenlerin etkileşim etkileri incelendi, p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

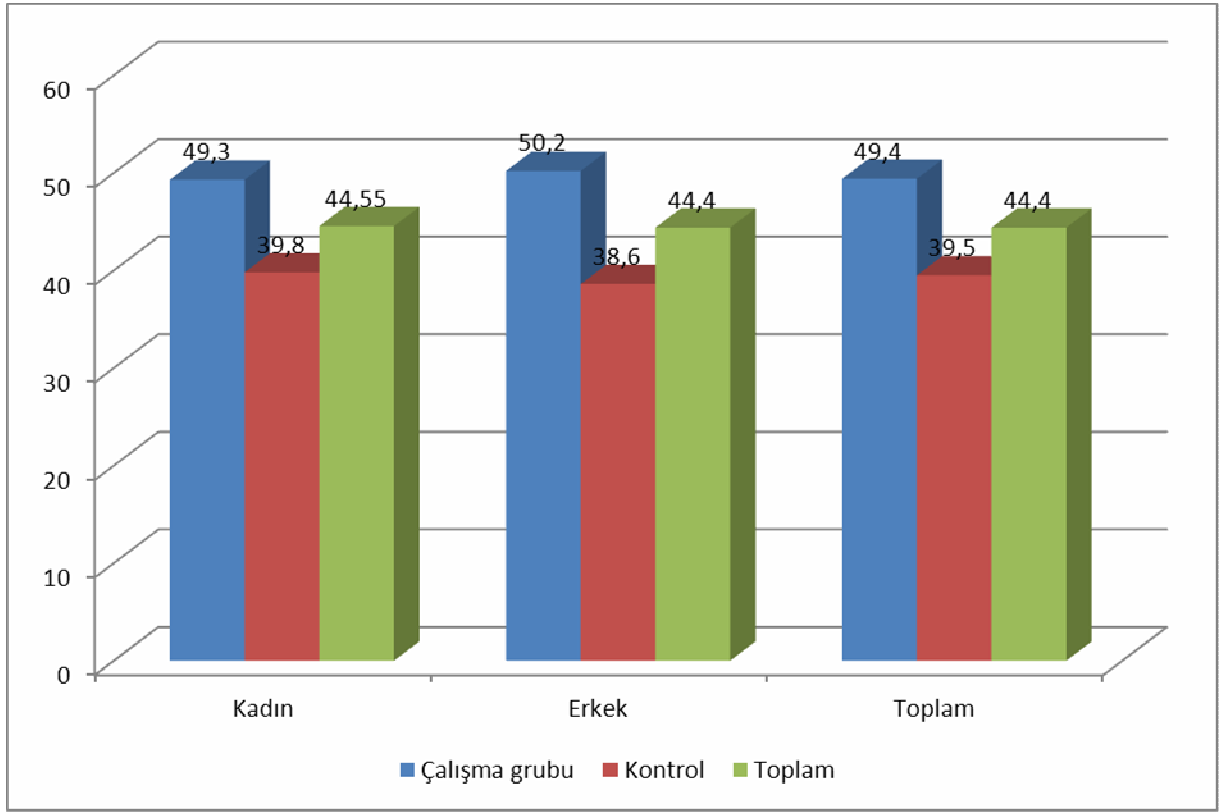
#### 4. BULGULAR

Bu tez çalışması 2010 yılı içerisinde özel bir diyaliz merkezinde düzenli diyaliz programında olan 22 hemodiyaliz hastası ve kontrol grubunu oluşturan 23 kişi ile yürütülmüştür.

Tez çalışmasına 26'sı kadın ve 19'u erkek olmak üzere toplam 45 kişi alındı. Hemodiyaliz hastalarından oluşan hasta grubunun 13'ü erkek, 9'u kadındı (Şekil-10). Erkek hastaların yaş ortalaması  $50,2 \pm 17,6$ , kadınların yaş ortalaması  $49,4 \pm 16,8$  idi (Şekil-11). Hasta grubundaki kadınların hepsi premenopozaldi. Kontrol grubunda yer alan 17 kadın, 6 erkek bireyden, kadınların yaş ortalaması  $39,8 \pm 6,3$ , erkeklerin yaş ortalaması  $38,7 \pm 6,9$  idi. Kontrol grubunda postmenapozal 1 hasta vardı. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo-4'tedir.



**Şekil 10:** Çalışma ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Cinsiyet Dağılımları

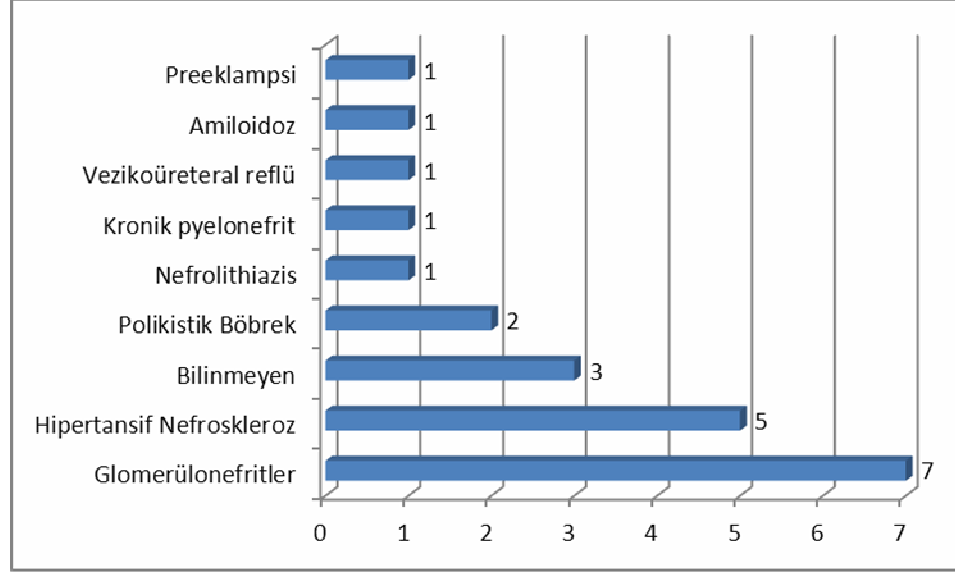


**Şekil 11:** Çalışma ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Yaş Ortalamaları

**Tablo 4:** Çalışma hastaları ve kontrol grubu üyelerinin demografik özellikleri

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
<b>n (%)</b>	9(20)	13(28.8 )	17(37.7 )	6(13.3)
<b>Ortalama Yaş</b> (yıl ± STD)	49,4 ± 16,8	50,2 ±17,6	39,8 ± 6,3	38,7 ± 6,9
<b>VKi</b>	22.1 ± 3.1	23.3±2.2	26.3±3.1	24.4±3.5

Hasta grubunda kronik böbrek yetmezliği etiyolojisine bakıldığında, 7 hastada glomerülonefritler, 5 hastada hipertansif nefropati, 2 hastada polikistik böbrek hastalığı, 1 hastada vezikoüreteral reflü, 1 hastada kronik piyelonefrit, 1 hastada amiloidoz, 1 hastada preeklamsi, 1 hastada nefrolitiazis olduğu saptanmış olup, 3 hastada etiyoloji saptanamadı (Şekil-12).



**Şekil 12:** Çalışma Grubunda Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

I ve II. Grupta diyaliz öncesi ADMA düzeylerinin, kontrol grubu serum ADMA düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ) şekilde yüksek olduğu saptandı (Şekil-13, Şekil-14). Tüm çalışma grubunda ADMA ile yaş arasında orta derecede pozitif korelasyon ( $p < 0,001$ ) saptanırken, ADMA ile VKİ arasında orta derecede ters ilişki ( $p < 0,003$ ) olduğu gösterildi. Ek olarak, hasta grubunda ADMA düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p > 0,059$ ).

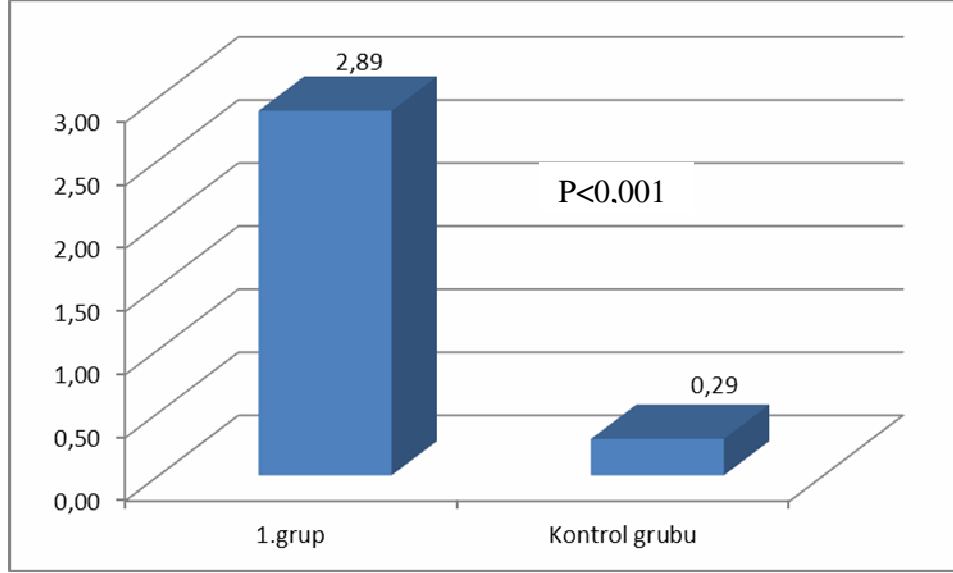
**Tablo 5:** Kontrol ve Çalışma Grubunda ADMA Değerleri (µmol/l)

S.No	Kontrol Grubu	Hasta	I grup		II Grup		
			DÖ	DS	DÖ	DS	
1.	E.Ö.	0,46	S.E.	2,01	1,19	2,52	2,00
2.	S.D.	0,44	M.Ş.	3,41	3,02	5,07	2,16
3.	T.G	0,40	C.F.	3,42	2,01	2,12	1,42
4.	D.Ü.	0,15	K.K.	2,67	2,10	3,56	1,18
5.	E.K.	0,27	F.K.	3,50	2,48	4,55	2,16
6.	N.P.	0,42	G.K.	2,10	1,07	2,36	2,10
7.	Ö.A.	0,23	H.N.	2,78	1,19	3,00	2,19
8.	S.N.	0,36	HS.	3,46	2,17	3,50	2,45
9.	M.G.	0,47	Ö.U.	2,01	1,78	3,90	2,12
10.	Ü.T.	0,21	S.D.	3,12	2,23	3,90	2,16
11.	A.B.	0,43	N.A.	2,00	2,03	3,50	1,10
12.	P.B.	0,26	E.I.	1,19	1,10	2,48	2,06
13.	Y.A.	0,18	H.Ç.	3,52	2,17	3,40	2,52
14.	M.G.	0,47	İ.A.	2,15	2,00	3,10	2,08
15.	N.H.	0,13	G.P.	3,50	3,07	3,97	2,56
16.	M.D.	0,36	A.Ç.	3,12	2,36	3,52	2,07
17.	H.A.	0,14	A.Y.	3,51	2,11	2,06	1,17
18.	S.B.	0,32	İ.İ.	3,92	1,42	2,16	1,07
19.	K.Ö.	0,31	H.A.	2,82	2,10	3,42	2,97
20.	N.Ç.	0,21	K.K.	2,12	1,80	2,00	1,52
21.	Ş.K.	0,12	G.D.	3,54	2,20	3,48	1,43
22.	A.A.	0,38	Ö.G.	2,72	2,40	3,50	2,98
23.	A.A.	0,13					

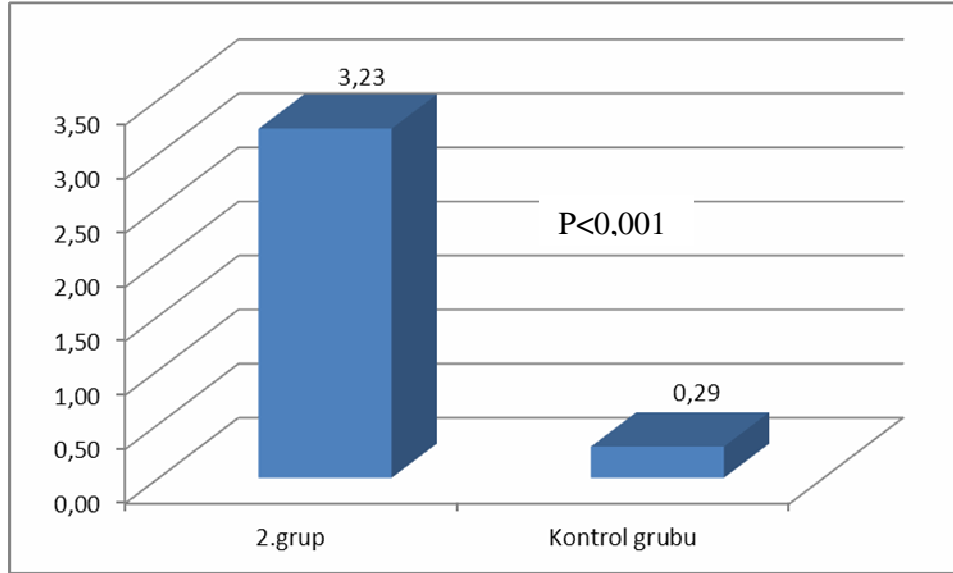
**P değerleri**

Kntrl / I DÖ	Kntrl / II DÖ	I DÖ / DS	II DÖ / DS	I / II
p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,059

DÖ: Diyaliz öncesi, DS: Diyaliz Sonrası, Kntrl: Kontrol Grubu

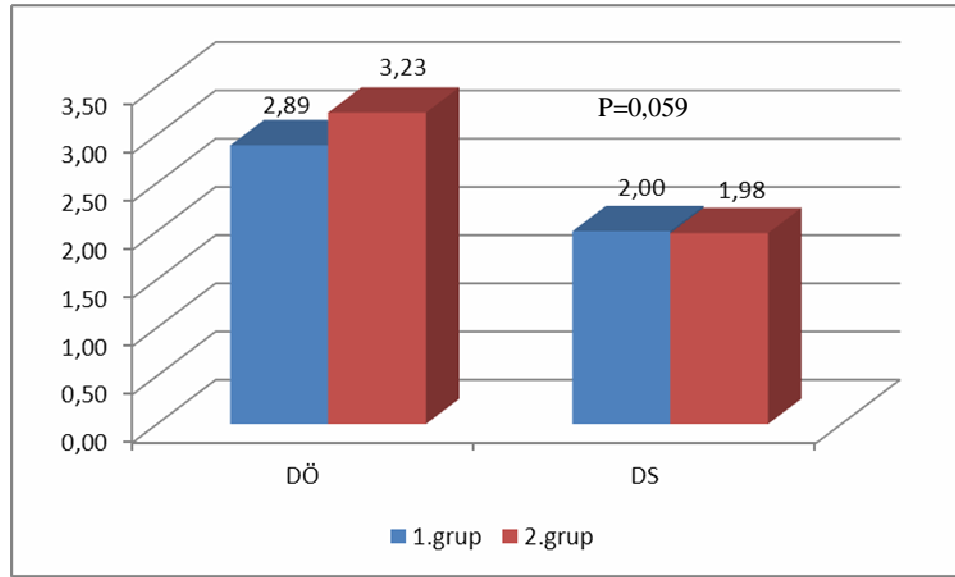


**Şekil 13:** 1. Grupta DÖ ADMA Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması



**Şekil 14:** 2. Grupta DÖ ADMA Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

2 lt veya altında ultrafiltrasyon yapılan HD hastalarında (Grup 1) diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası ADMA düzeyleri karşılaştırıldığında ADMA düzeylerinin diyaliz sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda ( $p<0.001$ ) azalmış olduğu görüldü. Aynı şekilde, 3lt ve üzerinde ultrafiltrasyon yapılan HD hastalarında da (Grup 2) diyaliz öncesi ve sonrası serum ADMA düzeyleri karşılaştırıldığında diyaliz sonrası ADMA seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) ölçüde gerilemiş olduğu görüldü (Şekil-15) . Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında 2. grupta diyaliz sonrası ADMA düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, 1. gruba göre daha fazla olduğu ( $p=0,059$ ) görüldü (Şekil-15).



**Şekil 15:** 1. ve 2. Grupta DÖ ve DS ADMA Değerlerinin Karşılaştırılması



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Biz bu çalışmada kronik hemodiyaliz hastalarında iki diyaliz arasında kaçınılmaz bir şekilde oluşan volüm yükü farklılığının, etkin olarak yapılan ultrafiltrasyon sonrasında, böbrek yetmezlikli hastalarda birikime uğradığı bilinen asimetrik dimetilarjinin düzeyleri üzerine etkisini araştırdık. Hemodiyalizin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkısı olduğu bilinen bu molekül üzerine ve dolayısıyla artmış kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkisini değerlendirmek istedik. Ayrıca inflamasyonun da hızlanmış ateroskleroz süreci ile sonuçlanması nedeni ile aynı zamanda inflamasyon göstergesi olan ADMA düzeylerindeki artışın, artmış kardiyovasküler hastalık riskini daha da arttıracığı göz önüne alınarak, hemodiyaliz sırasında yapılan farklı miktarlardaki ultrafiltrasyonun bu molekülün serum düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirdik.

Daha önce yapılmış, kontrol grubu olan 12 ayı çalışmada, kronik böbrek yetmezliği (evre 1-5) hastalarında ADMA seviyelerinin kontrol grubuna göre 1.13- 3.36 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Erken evre ve hemodiyaliz öncesi kronik böbrek hastalarında saptanan ADMA düzeyleri, HD hastalarının ADMA düzeylerine göre oldukça düşük olarak bulunmuştur (69). Bizim çalışmamızda HD hastalarında diyaliz öncesi ortalama serum ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre ortalama 10.5 kat daha yüksek olduğu gösterildi. Bu kronik hemodiyaliz hastaları için beklenen bir sonuçtur.

Kronik böbrek hastalığında plazma ADMA düzeylerini düşürerek kardiyovasküler hastalık insidansının azaltılması ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişin yavaşlatılması umulmaktadır (70). ADMA ile ilgili diğer önemli bir konu da vasküler yatakta tamir mekanizmasının bozulmasına sebep olmasıdır. Endojen tamir kapasitesini arttırıcı genel terapötik yaklaşımlar daha çok kronik inflamasyonu azaltmak ve yüksek ADMA ve düşük endotelial progenitör hücre sayısı ile ilişkili diğer risk faktörlerini bertaraf etmekle mümkündür. Bugünkü bilgilerimize dayanarak renal ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde ADMA'yı azaltmak ve endotelial progenitör hücre sayısını arttırabilmek ümit edilmektedir. Ancak günümüzde özellikle tek başına bu iki etkiye sahip olacak ilaç henüz tasarlanmamıştır. Kronik böbrek hastalarında ADMA'yı düşürmeyi hedefleyen farmakolojik tedaviler nadiren başarılı olabilmektedir. En ümit veren yaklaşım ADMA'yı metabolize eden enzim olan dimetil arjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH)ın ekspresyonunun ya da aktivitesinin arttırılmasıdır (73).

Jacobi ve ark. tarafından yayınlanan bir derlemede, tek bir hemodiyaliz seansının ADMA klirensi üzerine etkisini değerlendirmek üzere daha önce yapılmış olan 19 farklı çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda ADMA klirens hızının %0-80 arasında geniş bir dağılımı olduğu gösterilmiştir(69). Bu çalışmaların bazılarında hemodiyalizin ADMA'yı düşürmede yetersiz olmasının, ADMA'nın proteine bağlanması ve HD süresince yeniden dağılıma uğraması nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (69). Bizim çalışmamızda ise yukarıda sözü edilen çalışmalardan farklı olarak HD hastalarında hemodiyaliz sonrası serum ADMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ( $p<0.001$ ) bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Andarstem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plazma ADMA konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol grubunda prediyaliz HD hastalarındakinin yaklaşık yarısı kadar olduğu ve hemodiyaliz sonrası plazma ADMA konsantrasyonlarının %23 gerilediği gösterilmiştir(80). Bizim çalışmamızda ise HD hastalarından oluşan Grup I ve Grup II'de hemodiyaliz sonrası plazma ADMA konsantrasyonlarının sırasıyla %89.1 ve %91.0 gerilediği gösterildi. Bu sonuç hastalarımıza uygulanan hemodiyaliz etkinliğinin daha yüksek oluşu ile açıklanabilir.

Kielstein ve ark. ve Mochizuki ve ark. tarafından diyaliz seansını takiben ADMA düzeylerinde hemen azalma gözlenmemiş ancak HD seansından 4-5 saat sonra %45-50 oranında belirgin azalma olduğu gözlenmiştir(69). Düşük molekül ağırlığı göz önüne alındığında, HD'in kan ADMA(202 Da) düzeyini düşürmede çok etkili olması beklenir. Bugün farklı diyaliz membran filtresi kullanımının ya da farklı hemodiyaliz tedavi modalitelerinin ADMA klirensini arttırdığına dair bir kanıt yoktur (69). Bizim çalışmamızda ise farklı ultrafiltrasyon miktarlarının ADMA klirensi üzerine etkisi değerlendirilmiş ve İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yapılan ultrafiltrasyon miktarlarındaki artışa paralel olarak ADMA düzeylerinde daha belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Chan ve ark.larının yaptığı bir çalışmada hemodiyaliz dozunu ve sıklığını arttırmanın endotel bağımlı vazodilatasyonu düzeltmesine rağmen ADMA düzeylerini düşürmede etkisiz kaldığı gösterilmiştir (81).

Buna karşın Kielstein ve arkadaşlarının son dönem böbrek yetmezliği hastaları ile yaptığı bir çalışmada 5 saatlik hemodiyaliz sonrası ADMA konsantrasyonlarında anlamlı azalma gösterilmiştir (82). Bizim çalışmamızda ise HD hastalarında 4 saatlik hemodiyaliz sonrası serum ADMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ( $p<0.001$ ) bir azalma olduğu, ultrafiltrasyon miktarı 2 lt'den 3 lt veya üzerine çıkarıldığında serum ADMA düzeylerinde daha belirgin bir düşüş sağlandığı ( $p=0.059$ ) gösterilmiştir.

Jacobi ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede HD hastaları ile yapılan 17 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş, çalışmaların hepsinde plazma ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir.

Jacobi ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada, HD hastalarının ADMA düzeyleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında ADMA düzeylerinin 1.4-10.3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (69). Bizim çalışmamızda, HD hastalarının serum ADMA düzeyleri, 1.19 $\mu$ mol/l ile 5.07 $\mu$ mol/l arasında bulunmuşken, kontrol grubunda serum ADMA düzeyleri, 0,47  $\mu$ mol/l ile 0,12  $\mu$ mol/l arasında saptandı. I.Grup ve II. Grup hastaların ortalama serum ADMA düzeyleri sırasıyla 2.89  $\mu$ mol/l ve 3,23  $\mu$ mol/l iken kontrol grubunun ortalama serum ADMA düzeyi 0,29  $\mu$ mol/l bulundu. HD hastalarında diyaliz öncesi ortalama serum ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre ortalama 10.5 kat daha bulunduğu bizim çalışmamız, Jacobi ve ark.'nın sonuçları ile uyumlu görünmektedir.

Jacobi ve ark.nın yayınlamış olduğu derlemede sözü geçen çalışmalarda ADMA düzeyleri HPLC yöntemi ile ölçülmüş olup sadece bir çalışmada ELISA yöntemi kullanılmıştır. Schulze ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada insan serum ve plazma örnekleri karşılaştırıldığında ADMA değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte plasmada daha düşük olarak bulunmuş (65). Teerlik ve ark. ELISA yöntemi ile ölçülen serum ADMA seviyeleri ile HPLC yöntemi ile ölçülen plazma ADMA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır (65). Bizim çalışmamızda da serum ADMA ölçümünde ELISA yöntemi kullanılmıştır.

HD hastalarında serum ADMA düzeyleri, hemodiyaliz öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında, anlamlı bir azalma görülmüştür ve bu azalma, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, UF miktarındaki artışla paralel seyretmektedir. Bulgularımızdan çıkarılabilecek önemli sonuçlar şunlardır: (1) Serum ADMA düzeyleri kronik hemodiyaliz hastalarında yükselmektedir. (2) Hemodiyaliz tedavisi yüksek ADMA düzeylerini etkin bir şekilde düşürmektedir. (3) Serum ADMA düzeyleri hemodiyaliz sırasında yapılan UF miktarındaki yükseklik ile paralel olarak daha fazla azalmaktadır, ancak çalışmamızda bu farklılık istatistiksel anlamlılık gösterecek değere ulaşmamıştır. Hemodiyaliz tedavisinin genellikle haftada 3 gün olarak yapıldığı göz önüne alındığında, serum ADMA düzeylerinin sürekli düşük düzeyde kalmasını sağlayabilmesi için hemodiyaliz uygulamasının ve diğer alternatif yaklaşımların tedavideki yerlerinin ve etkinliklerinin yeniden gözden geçirilmesi ve bu konuda yeni çalışmaların tasarlanmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## 6. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, kronik hemodiyaliz hastalarında, iki diyaliz arasında kaçınılmaz bir şekilde oluşan volüm yükü farklılığının, etkin olarak yapılan ultrafiltrasyon sonrasında, böbrek yetmezlikli hastalarda birikime uğradığı bilinen asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeyleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya en az 6 aydır kronik hemodiyaliz programında olan 22 hasta ve sağlıklı 23 kişi olmak üzere toplam 45 kişi alındı. Hastalar diyaliz süresince yapılan ultrafiltrasyon (UF) farklılığına göre değerlendirildi. Çalışmaya alınan hemodiyaliz (HD) hastalarına ilk uygulamada  $\leq 2$  lt ultrafiltrasyon yapıldı ve bunlar I. grubu oluşturdu. Aynı hastalara ikinci uygulamada  $\geq 3$  lt ultrafiltrasyon yapıldı ve bu grup II. Grup olarak adlandırıldı. III. Grup ise kontrol grubu bireylerinde oluşmaktaydı. HD hasta gruplarında, her iki hemodiyaliz seansından önce ve sonra, AV fistülün arter hattından kan örnekleme yapıldı. Serum ADMA düzeylerinin ölçümü için alınan örnekler pıhtı oluşturu ve Jelli (Clot activator & gel) laboratuvar tüpüne alınıp serumları ayrıştırıldıktan sonra tetkik edilene kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Serum ADMA düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 14.0 Windows® programı ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup I hastalarda, diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası ADMA düzeyleri karşılaştırıldığında, ADMA düzeyleri, diyaliz sonrasında diyaliz öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p<0.001$ ) azalmış olarak bulundu. Aynı şekilde, Grup II hastalarda da diyaliz öncesi ve sonrası serum ADMA düzeyleri karşılaştırıldığında diyaliz sonrası ADMA seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) ölçüde gerilemiş olduğu görüldü. Grup I ve Grup II, ADMA düzeylerinde diyaliz sonrası gözlenen gerileme açısından karşılaştırıldığında II. Grupta, diyaliz sonrası ADMA düzeylerindeki azalma, I. Grupta gözlenen azalmaya oranla, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, daha fazla idi ( $p=0,059$ ).

**Sonuç:** HD hastalarında serum ADMA düzeyleri, hemodiyaliz öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında, anlamlı bir azalma görülmüştür ve bu azalma, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, UF miktarındaki artışla paralel seyretmektedir. Bulgularımızdan çıkarılabilecek önemli sonuçlar şunlardır: (1) Serum ADMA düzeyleri kronik hemodiyaliz hastalarında yükselmektedir. (2) Hemodiyaliz tedavisi yüksek ADMA düzeylerini etkin bir şekilde düşürmektedir. (3) Serum ADMA düzeyleri hemodiyaliz sırasında yapılan UF miktarındaki yükseklik ile paralel olarak daha fazla azalmaktadır, ancak çalışmamızda bu farklılık istatistiksel anlamlılık gösterecek değere ulaşmamıştır.

## ABSTRACT

**Aim:** In this study, the effect of the volume burden difference, which occurs inevitably between two dialysis sessions in hemodialysis (HD) patients, over the levels of asymmetric dimethyl arginin (ADMA), which increases in patients with renal failure, was evaluated.

**Material and method:** Forty-five subjects were included in the study. Of these, 23 were healthy controls and the other 22 were patients who have been on HD program for at least 6 months previously. The patients were evaluated according to the difference of ultrafiltration rate performed during the dialysis session. Ultrafiltration  $\leq 2$  L was performed initially on hemodialysis patients included in the study and these formed Group I. On the next session, these patients received  $\geq 3$  L ultrafiltration and formed Group II. Group III was the control group. Blood samples were obtained on the arterial line of the AV-fistula in HD patients before and after both HD sessions. Samples, used for determination of ADMA levels, were put into "clot activator & gel" laboratory tubes and after the serums were obtained, they were kept at  $-20^{\circ}\text{C}$  until assayed. Serum ADMA levels were determined using ELISA method. Results were analyzed using a computerized statistical program (SPSS - Statistical Package for Social Sciences, 14.0 Windows®)

**Results:** When pre- and post- dialysis ADMA levels were compared in Group I patients, post- dialysis ADMA levels decreased significantly ( $p < 0.001$ ). Similarly, ADMA levels also significantly decreased ( $p < 0.001$ ) in Group II patients when pre- and post dialysis ADMA levels were compared. When Group I and Group II were compared for the decrease in post- dialysis ADMA levels, the decrease in the post dialysis ADMA levels in Group II was higher than that of Group I; however this difference did not reach statistical significance ( $p = 0,059$ ).

**Conclusion:** When pre- and post- dialysis serum ADMA levels in HD patients were compared, there is a significant decrease in post- dialysis levels and this decrease, although not significant, is correlated to the increased ultrafiltration rate. The significant conclusions that could be reached by our results are as follows: (1) Serum ADMA levels are higher in hemodialysis patients. (2) Hemodialysis treatment efficiently decreases high ADMA levels. (3) The decrease in serum ADMA levels is clearly more remarkable, parallel to the increase in the rate of ultrafiltration used during hemodialysis; however this difference did not reach a statistically significant value in our study.

## 7. KAYNAKLAR

1. Collado S, Coll E, Deulofeu R, Guerrero L, Pons M, Cruzado JM, de la Torre B, Vera M, Azqueta M, Nicolau C, Cases A. Prevalence of cardiovascular disease in uraemia and relevance of cardiovascular risk factors. *Nefrologia*. 2010;30(3):342-8.
2. Böger RH. The emerging role of ADMA as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 824-833.
3. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-575.
4. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141- 1146.
5. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005; 97: e53-e59.
6. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006; 152: 493.e1-e8.
7. Errakonda PR, Paladugu R, Bitla AR et al. Effect of a single hemodialysis session on endothelial dysfunction. *J Nephrol*. 2010 May
8. Oner-Iyidogan Y, Oner P, Kocak H, Gurdol F, Bekpinar S, Unlucerci Y, Caliskan Y, Cetinalp-Demircan P, Kocak T, Turkmen A. Dimethylarginines and inflammation markers in patients with chronic kidney disease undergoing dialysis. *Clin Exp Med*. 2009 Sep;9(3):235-41.
9. Roberto Pecoits, Peter Stenvinkel et al. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 Suppl 11
10. George R. Bailie, PharmD, PhD, FCCP; Katrin Uhlig, MD; Andrew S. Levey, MD; *Clinical Practice Guidelines in Nephrology: Evaluation, Classification, and Stratification of Chronic Kidney Disease; Pharmacotherapy*. 2005;25(4):491-502. © 2005 Pharmacotherapy Publications.
11. Pradeep Arora, MD, Assistant Professor of Medicine, University of Buffalo; Attending Nephrologist, Veterans Affairs Western New York Healthcare

System, Mauro Verrelli, MD, FRCP(C), FACP, Assistant Professor, Department of Medicine, Section of Nephrology, University.

12. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey Registry 2009.
13. McPee S.J. MD, Lingappa V.R. MD, Ganong W.F. MD. Hastalıkların patofizyolojisi, LANGE, 4. baskı: 2006: 457-460.
14. Guyton A.C. MD, Hall J.E. MD. Tıbbi fizyoloji: 9. edisyon: 1996: s: 413.
15. Kumar P. Clark M. Clinical Medicine, 1. Baskı: 2010: 655-678.
16. Sever M.Ş, MD. , Bozfakioğlu S, MD. Çapa iç hastalıkları, 2007: Cilt: 2; S: 2621-2633, 2665, 2666, 2669.
17. Arık N. , Nefroloji, 2001, birinci baskı: s: 231-235.
18. Siengenthaler W., MD. İç Hastalıklarında Ayırıcı Tanı, 2007: s: 858-863.
19. Wissam Saliba, MD; Boutros El-Haddad, MD, et al. Secondary Hyperparathyroidism:
20. Pathophysiology and Treatment: Calcium and Phosphorus Homeostasis; Journal of the American Board Of Family Medicine 2009; 22(5): 574-581.
21. Langman C. B., MD, Aspects of CKD-MBD before dialysis: A contemporary update , medscape nephrology, 2007.
22. Feehally J. MD, Floege J. MD, Johnson R.J. MD; Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd edition; chapter 70: s: 831-837, 869-880.
23. Brenner Barry M. MD, Brenner and Rector's The Kidney, 8th edition, 2008, volume 2; ch: 47: 1681-1697, ch 48: 1697-1728, ch: 58: 1957-2007.
24. Naqvi S. B. and Collins A. J., et al. Infectious Complications in Chronic Kidney Disease Hussein M. M., Mooij J. M., Roujouleh H. Tuberculosis and Chronic Renal Disease Seminars in Dialysis—Vol 16, No 1 (January–February) 2003.
25. Perico N., Cattaneo D., Bikbov B. Hepatitis C Infection and Chronic Renal Diseases. Clin J Am Soc Nephrol 4: 207–220, 2009.
26. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. Clin Nephrol. 2003 Jul; 60 Suppl 1: S13-21.
27. Nanayakkara P.W.B, Gaillard C.A.J.M. Vascular disease and chronic renal failure: new insights. The Netherlands Journal of Medicine. January 2010, Vol. 68. No 1.
28. Davenport A. MD, Anker S. D. MD. ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. Nephrol Dial Transplant (May 2010) 25: 2094-2106.
29. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients—is it fully explain by classical risk factors? Nephrol Dial Transplant (2000) 15: 454-457.

30. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation-is there a link ? Nephrol Dial Transplant (2001) 16: 1968-1971.
31. Abboud H, MD, Henrich W.L, MD. Stage IV Chronic Kidney Disease, The New England Journal of Medicine 2010;362:56-65.
32. Goldman L, MD, Ausiello D, MD. Cecil Textbook of Medicine. 22nci baskı;cilt1:bölüm:117:s:709-717,718-719.
33. Vaziri N.D et al. HDL metabolism and activity in chronic kidney diseases. Nat. Rev. Nephrol. May 2010, volume:6, no:5: s:287-296
34. Zolezzi M, Management of dyslipidemia in Renal Disease and Transplantation, Saudi J Kidney Dis Transpl 2006;17(2):129-136
35. Süleymanlar G. MD, Erek E. MD, Diyaliz tedavisi3. Baskı, 2004;31-32, 141 ,335-338 383-391.
36. Coresh J.MD, Selvin E. PhD, et al. MPH. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. JAMA: Vol 298, no.17, November 7, 2007.
37. Yılmaz M.İ., Kronik böbrek hastalarında endotel disfonksiyonu ve asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ilişkisi. Renaliz 30:8-9.
38. Rennke H G, Denker B M. Böbrek Fizyopatolojisi . İkinci Baskı.2008; s.330-331.
39. Trablus S, MD. İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi No: 29. Mart 2002; s. 257-263.
40. Topal M. MD, Özdemir F.N. MD, Hemodiyaliz komplikasyonları, Türkiye klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(4):24-29.
41. İliçin G., Sülemanlar G, Biberoglu K, Ünal S. İç hastalıkları; 2.baskı: 2005; cilt:1:s:1298-1320
42. G.Turabelidze MD; A Elward MD, Akut Allergic-Type Reactions Among patients Undergoing hemodialyses-Multiple states,2007-2008, medscape internal medicine.
43. Young B. A. Prevention of sudden cardiac arrest in dialysis patients:can we do more to improve outcomes? Kidney International 2011;79:147-149.
44. Maureen B Poh-Fitzpatrick,MD, Bullous disease of dialysis, dermatology, emedicine, updated Apr 22, 2010.
45. LadichE. R, MD, Kolodgie F. PhD,Virmani R. MD, Atherosclerosis. Emedicine pathology. Updated: 24, 2010.
46. F Brian Boudi, MD, Chowdhury H Ahsan, MD. Atherosclerosis. Emedicine. Updated: Jun 25, 2010.
47. Insull W. MD. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment.The American Journal of Medicine (2009) 122, S3-S14.



48. Lin K.Y, Lin S. A Tale of Two Molecules :Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine. *Acta Cardiol Sin* 2004;20:201-11.
49. Yoshida M., Tomiyama H., Yamada J. Relationship among Renal Function Loss within the Normal to Mildly Impaired Range, Arterial Stiffness, Inflammation, and Oxidative stres. *Clinical Journal of American Society of Nephrology* 2:1118-1124, 2007.
50. Santoro A., Mancini E. Cardiac effects of chronic inflammation in dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 [suppl 8]:10-15.
51. Pasceri V., MD; Willerson J. T., MD; Yeh E. T.H., MD. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
52. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and Atherosklerosis. *Circulation* 2002; 105;1135-1143.
53. Jofre R., Rodriguez-Benitez P, Lopez-Gomez J.M. Inflammatory Sydrome in Patient on Hemodialysis. *American Society of Nephrology* 17:S274-280, 2006.
54. Zoccali C, Tripepi G., Mallamaci F. Dissecting Inflammation in ESRD: Do Cytokines and C-Reactive Protein Have a Complementary Prognostic Value for Mortality in Dialysis Patients? *American Society of Nephrology* 17:S169-S173, 2006.
55. Stenvinkel P. İnflammation in end-stage renal disease: The hidden enemy. *Asian Pasific Society of Nephrology*. 2006;11, 36-41.
56. Yilmaz M.İ,MD, Saglam M, MD. The determinants of Endotelial Dysfunction in CKD: Oksidative Stress and Asymmetric Dimethylarginine. *American Journal of Kidney Disease*, Vol 47, No:1, 2006: pp:42-50 .
57. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 15: 1983–1992, 2004.
58. Hadi H. AR., Carr C. S., Suwaidi J. A. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management* 2005:1(3).
59. Landim M.B.P, Filho A.C., Chagas A.C.P. Asymmetric Dimethylarginine and Endothelial Dysfuction: Implications for Atherogenesis. *Clinics* 2009;64(5):471-8.
60. Smith C.L. C-Reactive Protein and Asymmetric Dimethylarginine: Markers or Mediators in Cardiovascular Disorders? *Current Pharmaceutical Desingn*, 2007, 13:1-11.
61. Cooke J.P, MD, PhD. Asymmetrical Dimethylarginine The Über Marker? *Circulation* 2004;109:1813-1819.
62. Napoli C., Nigris F. Nitric oxide and atherosclerosis: An update. 15 (2006) 265-279.
63. Davignon J., Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109; III-27-III-32.

64. Işıklar Ö. Ö. MD, Mutaf I. MD. Asimetrik Dimetilarginin ve Klinik Önemi Türk Klinik Biyokimya Derg 2010; 8(2): 75-89.
65. Schulze F., Wesemann R., Schwedhelm E. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. Clin Chem Lab Med 2004; 42(12):1377-1383.
66. Beltowski J, Kedra A. Pharmacological Reports 2006; 58:159-78.
67. Eroğlu Altınova A., Arslan M. Endokrin hastalıklarda asimetrik dimetilarjinin (ADMA) Marmara Medical Journal 2009;22(1);080-084.
68. Zocalli C., Bode-Böger S., Mallamaci F., Plasma concentration of assymetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease:a prospective study. The Lancet Vol 358, December 22/29, 2001.
69. Jacobi J.MD, Tsao P.S.MD. ADMA in Renal Disease: Limits of Variation or Variation Limits? Am J Nephrol 2008;28:224-237.
70. Yılmaz M. İ. MD, Sağlam M. MD. Improving proteinuria, Endothelia functions and asymmetric dimethylarginine levels in chronic kidney disease:Ramipril versus Valsartan. Blood Purif 2007;25:327-335.
71. Kielstein J.T., Böger R.H., Bode-Böger S.M., Marked increase of Asymmetric Dimethylarginine in Patients with İncipient Primary Chronic Renal Disease. Journal of American Society of Nephrology: 13:170-176, 2002.
72. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:1023-30.
73. Kielstein J.T, Fliser D., Do sea stars have low ADMA levels? High ADMA and low EPC count-duo infernal fort he kidney Nephrol Dial Transplant(2010) 25:3138-3141.
74. Alaçam H. MD, Dikmen Z. G. MD, Doğan P. MD. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) metabolizması ve ADMA'nın oksidatif hasar, endotel hasarı ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi. Hacettepe tıp dergisi; Şubat 2010.
75. Böger R.H.;MD, Bode-Böger S.;MD. Tsao P.S;PHD. An Endogenous Inhibitor of Nitric Oxide Synthase Regulates Endothelial Adhesiveness for Monocytes. Journal of American Collage of Cardiology. Vol.36,No.7,2000.
76. Hill J.M., Zalos G. Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Function, and Cardiyovascular Risk. The New England Journal of Medicine 2003;348:593-600.
77. Mallamacı F., Tripepi G., Maas R. Analysis of the Relationship between Norepinephrine and Asymmetric Dimethyl Arginine Levels among Patients with End-Stage Renal Disease. J Am Soc Nephrol 15: 435-441, 2004.

78. Valkonen VP, Tuomainen TP, Laaksonen R. DDAH gene and cardiovascular risk. *Vasc Med* 2005; 10:45-8.
79. T.C. Sağlık Bakanlığının “su arıtma sistemi yönergesi”
80. Anderstam B., Katzarski K., Bergstöm J. Serum Levels of NG, NG-Dimethyl-L-Arginine, a Potential Endogenous Nitric Oxide Inhibitor in Dialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 8: 1437-1442, 1997.
81. Chan C.T., Harvey P.J., Böger R. Letter to the Editor: Dissociation Between the Short-Term Effects of Nocturnal Hemodialysis on Endothelium Dependent Vasodilation and Plasma ADMA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2685-2686.
82. Kielstein J.T, Böger R.H.;MD, Bode-Böger S.;MD. Asymmetric Dimethylarginine Plasma Method and Atherosclerotic Disease. *J Am Soc Nephrol* 10:594-600, 1999.