

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

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA
NONDİPPER HİPERTANSİYON
NEDENLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fadime ERSOY DURSUN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ali İhsan GÜNAL

ELAZIĞ-2007

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN _____

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İ.Halil BAHÇECİOĞLU _____

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

**Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Doç. Dr. Ali İhsan GÜNAL _____

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İ.Halil BAHÇECİOĞLU _____

Doç. Dr. Ali İhsan GÜNAL _____

Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN _____

Doç. Dr. Ilgın KARACA _____

Doç. Dr. İlhami ÇELİK _____

İTHAF

Yaşamımda her zaman büyük cesaret ve destek kaynağı olan
annem Seçim ERSOY'a ithaf olunur.

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve öğretileri nedeniyle yetişmemde emeği bulunan başta Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU'na olmak üzere tüm öğretim üyelerine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca gerek rotasyon görevleri gerekse dolaylı yollarla eğitimime katkı yapan diğer anabilim dallarındaki öğretim üyelerine ve tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tezin bir yıllık uzun çalışma safhasında seri Ekokardiyografilerin yapılmasında Doç. Dr. Iğın KARACA'ya, merkez laboratuvarında görevli doktor ve teknisyenlere, hemodiyaliz merkezinde görevli tüm hemşire ve teknik personele yorucu, sabırlı ve özverili desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Nefroloji bilim dalı alanına ilgimin artmasına ve bu tezin her aşamasında büyük katkısı nedeniyle değerli hocam Doç. Dr. Ali İhsan GÜNAL'a teşekkür ederim.

Son olarak yaşamımda mutluluk kaynağım olan oğlum Aziz Kaan DURSUN'a ve aileme teşekkür ederim.

Fadime ERSOY DURSUN

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| 1. ÖZET..... | 1 |
| 2. ABSTRACT..... | 2 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 4 |
| 3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği..... | 4 |
| 3.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi..... | 5 |
| 3.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi..... | 5 |
| 3.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi..... | 6 |
| 3.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği..... | 8 |
| 3.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon..... | 9 |
| 3.2.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Prevelansı..... | 9 |
| 3.2.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Patogenezi..... | 10 |
| 3.2.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Tanısı..... | 13 |
| 3.2.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Tedavisi..... | 17 |
| 3.2.4.1 Volüm tedavisi mi?..... | 17 |
| 3.2.4.1.1 Hipervolemi..... | 17 |
| 3.2.4.1.1.1 Sodyum ve Böbrek Hastalığı..... | 17 |
| 3.2.4.1.1.2 Vücut bileşimi, Sodyum Alımı ve İnterdiyalitik Kilo Alımı Arasındaki İlişki..... | 18 |
| 3.2.4.1.1.3 Sıvı Kısıtlamasına Karşı Sodyum Kısıtlaması..... | 18 |
| 3.2.4.1.1.4 HD'de Tavsiyeler..... | 19 |
| 3.2.4.1.2 Kuru Ağırlığın Belirlenmesi..... | 20 |
| 3.2.4.1.3 Kuru Ağırlığın Belirlenmesinde Biyoimpedans Analizin Yararı..... | 22 |
| 3.2.4.1.4 Hemodiyaliz hastalarında nonfarmakolojik hipertansiyon tedavisi..... | 24 |
| 3.2.4.2 İlaç tedavisi mi?..... | 26 |
| 3.2.4.2.1 Hemodiyaliz hastalarında farmakolojik hipertansiyon tedavisi..... | 26 |
| 3.3 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar..... | 27 |
| 3.3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar Epidemiyolojisi..... | 29 |
| 3.3.2 Kardiyovasküler Hastalıkların Etiyoloji ve Patogenezi..... | 29 |
| 3.3.2.1 Hipertansiyon..... | 29 |
| 3.3.2.2 Hipervolemi..... | 29 |
| 3.3.2.3 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kronik İnflamasyon..... | 29 |
| 3.3.2.4 Üremi ve Yetersiz Diyaliz..... | 31 |
| 3.3.2.5 Hiperhomosisteinemi..... | 32 |
| 3.3.2.6 İnsülin direnci..... | 33 |
| 3.3.2.7 Dislipidemi..... | 33 |
| 3.3.2.8 Arteriyo-Venöz Fistül..... | 34 |
| 3.3.2.9 Anemi..... | 35 |
| 3.3.2.10 Demir Yüklenmesi..... | 35 |
| 3.3.2.11 Koagülasyon Bozuklukları..... | 35 |
| 3.3.2.12 Endotel Disfonksiyonu..... | 35 |
| 3.3.2.13 Arteriyal Elastikiyet..... | 38 |
| 3.3.2.14 İnterstisyel Miyokard Fibrozu..... | 39 |
| 3.3.2.15 Hiperparatiroidi, Fosfat Retansiyonu ve Vasküler Kalsifikasyon..... | 39 |
| 3.3.2.16 Primer Hiperoksalüri..... | 39 |
| 3.4 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıkta Klinik..... | 40 |
| 3.4.1 Sol ventrikül hipertrofisi..... | 40 |
| 3.4.2 Diyastolik Disfonksiyon..... | 41 |
| 3.4.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ateroskleroz..... | 41 |
| 3.4.4 Otonom Disfonksiyon..... | 43 |

| | |
|--|----|
| 3.4.5 Kapak Hastalığı..... | 44 |
| 3.5 Üremik Hastalarda Kardiyovasküler Sendromların Tedavisi..... | 44 |
| 3.5.1 Aritmiler..... | 44 |
| 3.5.2 Pulmoner Konjesyon ve Sol Ventrikül Fonksiyonu..... | 45 |
| 3.5.3 Göğüs Ağrısı..... | 46 |
| 3.5.4 Anjina ve Koroner Arter Hastalığı..... | 46 |
| 3.5.5 Koroner Anjiyografi..... | 47 |
| 3.5.6 Koroner Revaskülarizasyon..... | 48 |
| 3.6 Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Tedavisi..... | 49 |
| 3.6.1 Geleneksel Risk Faktörleri..... | 49 |
| 3.6.2 Kan Basıncı Düşürülmesi..... | 49 |
| 3.6.3 Hipotansiyon..... | 49 |
| 3.6.4 Hiperlipidemi..... | 50 |
| 3.6.5 Aspirin..... | 50 |
| 3.6.6 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri..... | 50 |
| 3.6.7 β -Adrenoreseptör Blokerleri..... | 50 |
| 3.6.8 Trombolitik İlaçlar..... | 51 |
| 3.6.9 Egzersiz..... | 51 |
| 3.6.10 Kronik Böbrek Yetmezliğine Spesifik Risk Faktörleri..... | 51 |
| 3.6.11 Anemi..... | 51 |
| 3.6.12 Hiperhomosisteinemi..... | 52 |
| 3.6.13 Hiperparatiroidi..... | 52 |
| 3.6.14 Antioksidanlar..... | 52 |
| 3.7 Hemodiyaliz..... | 52 |
| 3.7.1 Konvansiyonel Hemodiyaliz..... | 53 |
| 3.7.2 Kısaltılmış Hemodiyaliz..... | 53 |
| 3.7.3 Uzatılmış Hemodiyaliz..... | 53 |
| 3.7.4 Hemodiyaliz Dozu ve Frekans İlişkisi..... | 53 |
| 3.7.4.1 Diyaliz Yeterliliği..... | 53 |
| 3.7.4.2 Diyaliz ölçümünün temelleri..... | 54 |
| 3.7.4.3 Diyaliz dozu seçiminde hedeflerin belirlenmesi..... | 54 |
| 4. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 55 |
| 4.1 Hasta Seçimi..... | 55 |
| 4.2 Dizayn..... | 55 |
| 4.3 Örneklerin Alınması ve Çalışılması..... | 56 |
| 4.4 Çalışma Dışı Kalma Kriterleri..... | 58 |
| 4.5 İstatiksel Analizler..... | 58 |
| 5. BULGULAR..... | 59 |
| 6. TARTIŞMA..... | 68 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 76 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ..... | 89 |

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1:** Türkiyede 2004 yılında yeni tanı kronik böbrek yetmezliği nedenleri
- Tablo 2:** ABD’de 2002 yılında yeni tanı kronik böbrek yetmezliği nedenleri
- Tablo 3:** Böbrek yetmezliğinde biriken bazı solütler ve molekül ağırlıkları
- Tablo 4:** Kronik Böbrek Yetmezliği klinik belirtileri
- Tablo 5:** Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon mekanizmaları
- Tablo 6:** Kronik üremide koroner arter hastalığı ve kardiyomiyopati risk faktörleri
- Tablo 7:** hs-CRP ve kardiyovasküler hastalık riski.
- Tablo 8:** Böbrek hastalıklarında lipid bozuklukları
- Tablo 9:** Endotel fonksiyonu markerleri
- Tablo 10:** Kronik böbrek yetmezliği hastalarında elektrokardiyografik anormallikler
- Tablo 11:** Hastaların ve kontrol grubunun AKBM ile elde edilen sonuçları
- Tablo 12:** Hasta ve kontrol grubunda bioimpedans ve karotis doppler sonuçları
- Tablo 13:** Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal ve immunolojik parametreler
- Tablo 14:** Non-dipper ve dipper hasta gruplarında demografik veriler ve diyaliz
- Tablo 15:** Non-dipper ve dipper hastalarında manuel ve AKBM ile ölçülen KB sonuçları
- Tablo 16:** Non-dipper ve dipper gruplarında bioimpedans, ekokardiyografi ve karotis arter doppler sonuçları
- Tablo 17:** Non-dipper ve dipper gruplarında bazı biyokimyasal ve immunolojik parametreler
- Tablo 18:** Hastalarda bazı parametrelerin SKB’ndaki düşme oranıyla gösterdiği ilişki
- Tablo 19:** Sistolik kan basıncındaki yüzde azalmaya etki eden faktörler.

ŐEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hipertansif KBY hastada kuru ağırlık metoduyla kan basıncı kontrolü

Şekil 2: Üremide endotel disfonksiyonun nedenleri ve etkileri

Şekil 3: İntradiyalitik hipotansiyon nedenleri

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|---|---------------------------------------|
| ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim | İSV: İntrasellüler Volüm |
| AD: Sol Ventrikül Arka Duvar | HE: High Efficiate, Yüksek Etkinlikli |
| ADMA: Asimetrik Dimetil Arjinin | HFD: High-Flux Diyaliz |
| AKBM: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu | HT: Hipertansiyon |
| ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri | İCF: İntrasellüler Sıvı |
| AS: Ateroskleroz | İDKA: İnter Diyalitik Kilo Alımı |
| BIA: Biyoimpedans Analizi | İKH: İskemik Kalp Hastalığı |
| BSE: Bazal Sodyum Ekskresyonu | İVS: İnter Ventriküler Septum |
| CCA: Common Carotis Arter | KAH: Koroner Arter Hastalığı |
| CCA aPWV: CCA Aortik Atım Dalga Hızı | KB: Kan Basıncı |
| CCA Einc: CCA İnkremental Elastik Modulus | KBH: Kronik Böbrek Hastalığı |
| CCA AGİ: CCA Artış İndeksi | KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği |
| CCA AC: CCA Arteriel Komplians | KO: Kardiyak Output |
| DÇİ: Sol Ventrikül Diyastolik Çap İndeksi | KoA: Kütle Transfer Katsayısı |
| DKB: Diyastolik Kan Basıncı | Kt/V: Diyaliz Doz Birimi |
| DM: Diabetes Mellitus | KUF: Ultrafiltrasyon Katsayısı |
| DRA: Diyalize Bağlı Amiloidoz | KVA: Kuru Vücut Ağırlığı |
| ECF: Ekstrasellüler Sıvı | KY: Kalp Yetmezliği |
| EF: Ejeksiyon Fraksiyonu | LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| EKO: Ekokardiyografi | LFD: Low-Flux Diyaliz |
| ESV: Ekstra Sellüler Volüm | Lp(a): Lipoprotein(a) |
| GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı | Mİ: Miyokard İnfarktüsü |
| HD: Hemodiyaliz | NO: Nitrik Oksid |
| HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein | NOS: Nitrik Oksid Sentaz |
| hsCRP: C Reaktif Proteini | nPCR: Normal Protein Katabolizma Hızı |
| IMT: İntima-Media Kalınlığı | PDH: Periferik Damar Hastalığı |
| | PD: Periton Diyaliz |
| | PP: Nabız Basıncı |
| | PTH: Paratiroid Hormon |

TACüre: İnradiyalitik Ve
İnterdiyalitik Üre Ortalaması

RTx: Renal Transplantasyon

SAİ: Sol Atriyal İndeks

SÇİ: Sol Ventrikül Sistolik Çap
İndeksi

SDBH: Son Evre Böbrek Hastalığı

SDHD: Kısa-Günlük Hemodiyaliz

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SV: Sol Ventrikül

SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi

TG: Trigliserid

TK: Total Kolesterol

TPR: Total Periferik Damar Direnci

TMP: Transmembran Basıncı

TVS: Total Vücut Sıvısı

UF: Ultrafiltrasyon

vWF: Von Willebrand Faktör

VYA: Vücut Yüzey Alanı

1. ÖZET

Kronik hemodiyaliz (HD) hastalarında hipertansiyon (HT) yaygın bir problemdir. Bu çalışmanın amacı kronik HD hastalarında nondipper kan basıncının nedenlerini incelemek ve bu nedenlerin kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini nasıl etkilendiğini araştırmaktır

Çalışmaya antihipertansif ilaç kullanmayan normotansif 57 kronik HD hastası ile 19 sağlıklı kişi alındı. Tüm olgulara ambulator kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Ekokardiyografi ile sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), karotid arter intima-media kalınlığı (CCA İMT) ve damar kompliansı ölçümleri yapıldı. Bioimpedans analizi ile vücut sıvılarının ölçümleri yapıldı. Hastaların kan örnekleri HD seanslarının başlangıcında alındı.

Hastalarda sistolik kan basıncı (SKB)'ndaki düşmeyle ilişkili parametrelerin Pearson korelasyon testi ile incelenmesi sonucunda yaş, SVKİ, ekstrasellüler sıvı/vücut ağırlığı (kg) (ECF/kg), ECF/kg², high sensitif CRP (hsCRP), CCA İMT ile negatif ilişki gösterdiği saptandı (sırasıyla r:-0.23, r:-0.39, r:-0.38, r:-0.39, p<0.05), Stepwise lineer regresyon analizi ile incelenen SKB'ndaki nondipping durumun nedenlerinin ECF/kg, hsCRP ve CCA İMT olduğu saptandı (korelasyon katsayısı sırasıyla: -0.332, -0.243, -0.251, p<0.05)

Kronik HD hastalarının kardiyovasküler mortalitesini ve morbiditesini azaltmada sıkı volüm kontrolü sonucu hipertansiyonun kontrol edilmesinin yanı sıra, noktürnal kan basıncı yönünden dipper olmalarının da gerektiğini gözledik. Kronik HD hastalarında sıkı volüm kontrolü ile inflamasyon önlenir ve kardiyovasküler olaylardan korunulabilir. Fakat bu hipotezi kanıtlamak için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, Kardiyovasküler hastalık, Nondipper kan basıncı

2. ABSTRACT

CAUSES FOR NONDIPPER HYPERTENSION IN CHRONICAL HEMODIALYSIS PATIENTS

Hypertension (HT) is a common problem in hemodialysis (HD). The aim of this study is to investigate the causes for nondipper HT in chronical HD patients and to explore their impact on risk factors for cardio-vascular diseases.

57 chronical HD patients with an average age of 50 ± 18 and 19 healthy individuals with an average age of 47 ± 13 were included in the study. Blood pressure parameters were measured by applying Ambulatory Blood Pressure Monitorization (ABPM) on the arm without fistula for the period between two HD sessions. Left Ventricle Mass Index (LVMI) Carotid Intima-Media Thickness (IMT), and vein compliance was measured by echocardiogram. Bioimpedance analysis was applied before and immediately after the HD. Routine hematological and biochemical analysis were performed in all cases, and high sensitive C - reactive protein (hsCRP), von Willebrand Factor (vWF), and homosisteine levels were measured.

Statistically, the average Systolic Blood Pressure (SBP) and Diastolic Blood Pressure (DBP) was found significantly higher in patients compared to the control group, however systolic decrease rates were found lower ($p < 0.001$). The average extracellular fluid/kg (ECL/kg) rate, LVMI, arteria carotis IMT, and hsCRP levels were significantly higher in the patient group ($p < 0.05$). When classified according to nondipper and dipper patients, both groups showed similar average total SBP and DBP, and similar average day SBP and DBP ($p > 0.05$). average night SBP and DBP was found significantly higher in the nondipper group ($p < 0.05$). ECL/kg and ECL/kg^2 rates, LVMI, arteria carotis IMT, and hsCRP levels were significantly higher in the nondipper patient group, however the hemoglobin levels were lower ($p < 0.05$). A negative relation was determined between the systolic decrease rate and LVMI, ECL/kg, ECL/kg^2 , hsCRP and arteria carotis IMT ($r: -0.23$, $r: -0.39$, $r: -0.41$, $r: -0.38$, $r: -0.32$, $r: -0.39$, $p < 0.05$, respectively). Using Stepwise linear regression analysis it was shown that ECL/kg, hsCRP and arteria carotis IMT were the factors influencing the systolic decrease.

We showed that increase in ECL/kg, LVMI, and arteria carotis IMT, and hsCRP may be the causes for nondipper HT. We determined that a salt-poor diet and

strict volume control is necessary to control HT in chronic HD patients. However, keeping patients normotensive with strict volume control does not necessarily mean a decrease in cardiovascular mortality and morbidity, but it is required that the patients are dipper in nocturnal blood pressure, too.

Key words: Hemodialysis, Cardiovascular disease, Nondipper blood pressure

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) kronik diyaliz ya da transplantasyon ile tedavi gerektiren böbrek fonksiyonlarının kalıcı kaybıdır. KBY hastaları uygulanacak renal replasman tedavisiyle sosyal yönü ağır, uzun süreli, fazla maliyetli, sürekli morbiditeye ve mortaliteye açık ve aile bireylerinin sürekli desteğine ihtiyaç duyulacak bir yaşam süreci içine girerler.

Türk Nefroloji Derneği Böbrek hastaları kayıtlarına göre 2004 yılı içinde takibi yapılmakta olan eski ve yeni KBY hasta sayısı toplam 32.036'ya ulaşmıştır (1). Renal replasman tedavisi yöntemleri olarak 25.321 hasta (%78,4) düzenli hemodiyaliz, 3.320 hasta (%13,4) düzenli periton diyalizi tedavisi alırken 3.395 hastaya ise (%8,2) böbrek nakli uygulanmıştır (1)

Hasta Sağ kalımı: 2004 yılı Türkiye böbrek kayıt merkezi raporlarında düzenli hemodiyaliz tedavisine giren hastaların 3.441'i ölmüştür (%14.4). Mortalite nedenleri incelendiğinde, kardiyovasküler nedenler %46.7'lik oranla hala en önde gelen neden olup sırasıyla serebrovasküler hastalık %12.6, enfeksiyon %9.7, malignite %10.4, karaciğer yetmezliği %1.9, akciğer embolisi %1.2, diğer nedenler %17.3 olarak rapor edilmiştir (1).

Antihipertansif ilaç alan KBY hastalarına göre, sıkı volüm kontrolü yapıldığında kardiyovasküler olay riskleri daha aza indirilmiş, kardiyovasküler mortalite ve morbidite azaltılmış olarak bulunmuştur. Antihipertansif ilaç kullanılmadan, sıkı volüm kontrolüyle normotansiyon sağlanan Tassin serisinde 20 yıllık sağkalım %43 iken, antihipertansif ilaç alanlarda 5 yıllık sağkalım %40–50 oranında rapor edilmiştir (2).

Amacınız, hemodiyaliz (HD) hastalarında nondipper hipertansiyonun nedenlerini incelemek ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini nasıl etkilediğini araştırmaktır.

3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği böbrek parankiminde ve fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarlanma olması sonucunda, glomerüler filtrasyon değerinde azalma, sıvı-solüt dengesininin ayarlanmasında yetersizlik, metabolik ve endokrin fonksiyonlarında bozulma olarak tanımlanabilir. Üremi, kronik böbrek yetmezliğinin

neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta KBY ile eş anlamda kullanılmaktadır (3).

3.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

Üremi sürecinde, altta yatan hastalıklara göre progresyon farklılıkları görülmekte, bazı hızlı ilerleyici glomerülofritlerde aylar içinde, diyabet ve hipertansiyonda gibi kronik hastalıklarda 20–30 yıl gibi uzamış bir sürecin sonunda KBY tablosu oturmaktadır. Hastaların bir kısmı doktor kontrolünde bu süreci yavaşlatma çabası içinde geçirirken, bazı hastalar KBY tablosu oturduğunda rahatsızlıkları semptomatik olmakta ve tanı almaktadırlar. Bu uzun ve asemptomatik süreç nedeniyle üremik hasta sayısı tam olarak bilinmemektedir. Ancak KBY oturduğunda ve renal replasman tedavisi endike olduğunda kesin sayılar verilebilmektedir. A.B.D.’de 2002 yılında 100.359 yeni tanı olmak üzere 2005 yılı içinde toplam 434.308 KBY hastası takibi yapıldığı rapor edilmiştir (4).

3.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği birçok hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir bozukluktur. Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybına neden olan hastalıklar Türkiyede ve dünyada benzer hastalıklara bağlı ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir. Hemen her yerde ilk sırada diyabet, ikinci sırada hipertansiyon ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklara bağlı olmakta ve bu ilk üç neden tüm vakaların %60-80’ini meydana getirmektedir. 2002 yılı U.S. Renal Data System (USRDS) verilerine göre, HD hastalarının %44,35’i end-stage renal hastalık (ESRD) ile sonuçlanan DM’lu vakalardır (4). Türkiye’de KBY etiyolojisi Tablo 1’de (1), A.B.D’de KBY etiyolojisi Tablo 2’de özetlenmiştir (4).

Tablo 1: Türkiyede 2004 yılında yeni tanı kronik böbrek yetmezliği nedenleri

| Etiyoloji | % |
|----------------------------|----------|
| Diyabetik nefropati | 25.3 |
| Hipertansiyon-nefroskleroz | 17.2 |
| Kronik glomerülonefrit | 13.4 |
| Ürolojik nedenler | 5.8 |
| Kistik böbrek hastalıkları | 3.9 |
| Bilinen diğer nedenler | 6.8 |
| Bilinmeyenler nedenler | 23.6 |
| Toplam | 100.00 |

Tablo 2: ABD’de 2002 yılında yeni tanı kronik böbrek yetmezliği nedenleri

| Etiyoloji | Hasta sayısı | % |
|----------------------------|---------------------|----------|
| Diyabetik nefropati | 44514 | 44.35 |
| Hipertansiyon-nefroskleroz | 27227 | 27.12 |
| Kronik glomerülonefrit | 8243 | 8.21 |
| Ürolojik nedenler | 1695 | 1.68 |
| Kistik böbrek hastalıkları | 2231 | 2.22 |
| Bilinen diğer nedenler | 11709 | 11.66 |
| Bilinmeyenler nedenler | 4122 | 4.10 |
| Kaybediyen hastalar | 618 | 0.61 |
| Toplam | 100359 | 100.00 |

3.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi

Etiyolojik nedenlere bağlı olarak kimi zaman diyabet veya hipertansiyona bağlı 20–30 yıl gibi çok uzun bir dönemin sonunda kimi zaman şiddetli bir glomerülonefritten birkaç ay sonra hastalar geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğine girebilirler. KBY’de altta yatan esas böbrek hastalığı ne olursa olsun son dönemde histolojik incelemede glomerüller skleroz, ekstrasellüler matriks artışı, intertisiyel fibrozis ve tübüler atrofi görülür. Bu durum primer hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Deney hayvanlarında böbrek dokusunun değişik oranlarında çıkarılmasıyla

gerçekleştirilen ablasyon çalışmalarında fonksiyon gören nefron sayısında azalmanın ilerleyici nefron kaybı için tek başına yeterli bir neden olduğu gösterilmiştir. Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisiyel nefrit durumları KBY ilerlemesine katkı yapan faktörler olarak saptanmıştır (3).

Üremik hastalıkta semptomlar çeşitli toksinlere bağlı olmaktadır. Üremide vücutta biriken solütler molekül ağırlığına göre düşük (<300 dalton), orta (300–12.000 dalton) ve yüksek (>12.000 dalton) olmak üzere üç gruba ayrılır (Tablo 3). Günümüzdeki bilgiler üremik semptomların çok sayıda küçük ve orta molekül ağırlıktaki solütlerce yapıldığı tahmin edilmektedir.

Tablo 3: Böbrek yetmezliğinde biriken bazı solütler ve molekül ağırlıkları

| Solüt | MA (dalton) | Solüt | MA (dalton) |
|------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| Üre | 60 | Askorbik asit | 176 |
| Methylguanidin | 73 | Hippurik asit | 179 |
| Putrescine | 88 | Myoinositol | 180 |
| Phenol | 94 | P-O hippurik asit | 195 |
| Fosfat | 96 | O-O hippurik asit | 195 |
| P-cresol | 108 | Spermine | 202 |
| Kreatinin | 113 | Dimetilarjinin | 202 |
| Oksalat | 126 | Furanpropionik asit | 240 |
| Hipoksantin | 136 | Pseudoüridine | 244 |
| Spermidine | 145 | İndoxyl sülfat | 251 |
| Xantin | 152 | Fenilasetilgutamin | 264 |
| Ürik asit | 168 | | |
| Guanidinosüksinik asit | 175 | Parathormon | 9425 |
| İndol-3 asetik asit | 175 | Beta ₂ mikroglobulin | 11818 |

Glomerül filtrasyonu 35–50 ml/dakika altına inmesi ile bulgular görülmeye başlar. İlk bulgular genellikle gece idrara kalkma ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20–25 ml/dakika olunca, üremik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Bu değer 5–10 ml/dakikaya indiğinde son dönem böbrek yetmezliğinden söz edilir ve bu hastalar diyaliz, renal organ nakli gibi renal

replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Diurnal ritim bozulur ve hastalarda gece idrara kalkma (noktüri) başlar. Klinik tabloların oluşumuna hastalıkların ve kişinin bireysel özellikleri yanında böbreklerin hasarlanma varlığında geliştirdikleri uyum mekanizmaları da katkıda bulunur. Sağlıklı durumdaki, hastalıktan etkilenmemiş nefronlar, filtrasyon miktarını arttırarak ciddi nefron hasarı/kaybı bulunan bir olguda glomerüler filtrasyon değerini ve kreatinini normale yakın korumaya çalışırlar.

Bu süreç çoğu zaman uzun yıllar içine yayılmıştır ve giderek artan tuz ve sıvı retansiyonu sonucunda hipertansiyon meydana gelmektedir. Ortaya çıkan HT kardiyovasküler sistemde ilerleyici yapısal (endotel disfonksiyonu, intima-media değişiklikleri, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi), fonksiyonel (kalpte yüklenme, önceleri EF artışı, daha sonra kalp yetmezliği, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, aritmi, Miyokard infarktüsü) ve sistemik bozukluklara (inme, böbrek yetmezliğinin son safhaya ilerlemesi, anemi, görmenin bozulması, nöropatiler, osteodistrofiler) yol açmaktadır.

Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıkların patogenezi temelinde sodyum ve sıvı retansiyonuna sekonder oluşan hipertansiyon, bozulan sol ventrikül sistolü ve vasküler endotel hasarı rol oynamaktadır. Ritz ve ark. kronik diyaliz tedavisindeki diyabetli hastaların %96'sı, diyabetli olmayan hastaların %93'ü hipertansiyonlarının kontrolü için antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyulduğunu rapor etmişlerdir (5). Dhakal ve ark. 96 kronik hemodiyaliz hastasının %67'sinin yüksek sistolik kan basıncı (>150 mmHg), yüksek diyastolik kan basıncı (>90 mmHg) olup hipertansiyonun kontrol edilemediğini rapor etmişlerdir (6).

3.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Gece idrara kalkma, halsizlik, nefes darlığı, çarpıntı, idrar miktarında azalma, hipertansiyon, el, ayaklar ve göz etrafında ödem en önemli belirtilerdir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde belirtiler çok belirgin olmayabilir. Tek belirti, geceleri sık idrara kalkma olabilir. Gece idrara kalkan bir hastada, başka bir neden yoksa bunun nedeni böbrek yetmezliği olabilir. KBY'de görülen klinik belirtiler Tablo 4'te sunulmuştur (7,8).

Tablo 4: Kronik Böbrek Yetmezliği klinik belirtileri

| | |
|---------------------------|--|
| Sıvı-Elektrolit bozukluğu | Hipervolemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperpotasemi |
| Sinir sistemi | Stupor, koma, uyku bozuklukları, polinöropati, kramp, yorgunluk |
| Gastrointestinal sistem | Hıçkırık, gastrit, ülser, kanama, kronik hepatit |
| Hematoloji | Anemi, kanama |
| İmmünoloji | Lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık |
| Kardiyovasküler sistem | Hipertansiyon, ödem, kardiyomiyopati, aterosklerozis |
| Pulmoner sistem | Plevral sıvı, pulmoner ödem |
| Cilt | Kaşıntı, geç yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, döküntü |
| Metabolik-endokrin | Glikoz intoleransı, hiperlipidemi, büyüme geriliği, impotans |
| Kemik | Hiperparatroidi, amiloidoz, D vitamini bozuklukları |
| Diğer | Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi |

Böbrek hastalarında ilk ve erken bulgular genellikle hipertansiyon, idrar ve kan anormallikleridir. Hastalık ilerleyince semptom ve bulgular belirginleşir ve bir çok kez tanı hastalık ilerledikten sonra konur. En hızlı ortaya çıkan bozukluk, atık maddelerin kanda birikmesidir. Bunun sonucu hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, sabah bulantısı, ağızda ve nefesinde kötü koku şikâyetleri olur. Bu belirtilerin hepsine üremi denir. Böbrek plazma akımının yaklaşık %20'si glomerülden filtre olur. Glomerül filtrasyon değerinin ölçülmesi en önemli tanı yöntemlerindedir ve normal değeri 70–145 ml/dakikadır. Kan üre azotu ve kreatinin düzeylerindeki yükselme ya da kreatinin klirensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı kolaylıkla konur. İdrar incelemesi, radyolojik yöntemler, kanın biyokimyasal incelemesi ve diğer laboratuvar incelemeleri böbrek yetmezliğinin nedenini anlamaya yöneliktir. KBY tanısında pratikte en çok kullanılan yöntemlerden birisi, radyolojik yöntemle böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir (8).

3.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon

3.2.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Prevelansı

Kronik böbrek yetmezliği olan ve diyaliz alan hastaların çoğunda HT sistoliktir. Sıklıkla diyastolik kan basıncı normal veya düşüktür (9). İnterdiyalitik dönemde fazla alınan sıvının hemodiyaliz sırasında tam olarak uzaklaştırılmaması

hemodiyaliz hastalarında sıklıkla inatçı hipertansiyona neden olmaktadır. Bu gözlemler Charra ve arkadaşlarına hipotez kaynağı olmuştur ve sıvı fazlalığının tam olarak uzaklaştırılmasını haftada 3 kez 8'er saatlik uzun süreli diyaliz yapmışlardır. Arttırılan tedavi süresi, yavaş ve tam sıvı uzaklaştırılmasına ve antihipertansif ilaçların verilmesine gerek kalmadan hastaların ortalama %98'inde yeterli kan basıncı kontrolü sağlanmasına imkân vermiştir (10). Bu hastalarda nabız basıncı önemli ölçüde artmıştır (10). HT diyaliz hastalarda KVS için önemli bir risk faktörüdür. Diyaliz tedavisine başlamadan önce kontrol edilemeyen HT'si olan böbrek yetmezlikli hastalarda hemodiyaliz sırasında KVS mortalitesi için büyük bir risk söz konusudur (11). KB'nın uygun kontrolü ve HT'nun tedavisi bu hasta popülasyonunda büyük önem arz eder. Çocuklarda SDBH olan hastalarda KVS hastalığı ölümün önemli bir nedenidir. Rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunduğu CAPD hastalarında daha yüksek Kt/V, daha az anemi ve daha az hipoalbuminemi söz konusudur. Ayrıca bu hastalarda daha düşük sistolik KB ve nabız basıncı vardır. Bu veriler rezidüel renal fonksiyonun HT ve SVH gelişimindeki önemini göstermektedir. CAPD ile 26 aydır izlenen hastalarda HT prevalansı %84, AKBM uygulandığında ise %82 görülmüştür. Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan CAPD hastalarında (135/85 mmHg) normotansif hastalara göre antihipertansif ilaç kullanımı daha fazladır. Ayrıca hipertansif CAPD hasta grubunda SVKİ ve inferior vena cava çapı daha yüksektir (12).

3.2.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Patogenezi

Diyaliz hastalarındaki KB artışında önemli faktörlerden biri ESV'de artış olmasıdır. ESV'nin durumunu sodyum belirler. Böbrek yetmezliği ile kapiller geçirgenlikteki değişikliğe bağlı olarak, plazmanın interstisyel volüme olan oranı artar (13). Yükselen plazma volümü, başlangıçta, damar direncinde (TPR) bir artış olmaksızın, kan basıncında bir artışa neden olarak, kardiyak output'u arttırır (14). Zamanla, damar direnci artar ve KB yüksek olarak kalır (15). Kim ve ark (16) böbrek yetmezliğinde 4 hemodinamik profil tarif etmişler:

1. Artmış kardiyak output (KO), değişmemiş TPR ve HT
2. Başlangıç profil 1 gibi, fakat sonra TPR↑↑, KO↓↓ ve HT
3. TPR↑↑, KO değişmemiş ve HT

4. Artmış ECV'li fakat hipertansiyonsuz hastalar. Otörler tarafından tanımlanmamış olmasına rağmen, bu grupta kardiyak yetmezlik söz konusudur.

Profil 2'deki durum, vasküler tonusta artışa neden olan bazı maddelerin üretimine bağlı olabilir. Hipertansif HD hastalarının plazma ultrafiltratından bir digoksin benzeri immunoreaktif madde (DLIS) tanımlanmıştır (17). Bu maddenin natriürezis ve vasküler tonusta artışa neden olduğu köpek böbreğinde gösterilmiştir (18). Ayrıca; HT ve KVS patolojisinde kritik bir rol alan endotelial nitrik oksit sentazın (NOS) bir inhibitörü olan asimetrik dimetilarjininin (ADMA), SDBH'lı hastalarda arttığı gösterilmiştir (19).

Primer böbrek hastalıklarında yüksek sistemik kan basıncı (SKB) durumu, böbrek ekskresyon işlevinde azalmanın başladığı andan itibaren yıllar içinde ilerleyerek neredeyse genelleşmiş denecek kadar sık görülür. Hem glomerülonefrit, reflü nefropatisi ve diyabetik nefropati gibi primer böbrek hastalıkları hem de sistemik ateroskleroz ve hipertansiyon gibi tanımlanmış bozukluklar böbrekte hasar riskini artırır. Sıklıkla esansiyel hipertansiyon olarak tabir edilen bozukluk böbrek yetmezliğinin 'hipertansif nefroskleroz' temelini oluşturur (20).

KBY hastalarında 'böbrek hastalığı ve diyet düzenlenmesi' çalışması bilgilerine dayanılarak 1.795 hastadan %83 ünde hipertansiyon saptanmıştır (21).

KBY hastalarında HT, 1960-1970'li yıllarda iki ana mekanizmaya dayalı olarak açıklanmıştır. İlki "Tuz ve Volüm bağımlı HT" iyi bir kuru ağırlık sağlanması yanında antihipertansif ilaç kullanılmaksızın kontrol altına alınabilirken, ikincisi "Renin bağımlı HT" olup kuru ağırlığa ulaşılmasına ve bazı antihipertansiflerin kullanılmasına rağmen kontrol altına alınamayan ve sadece bilateral nefrektomi yapıldığında yanıt alınan HT durumu olarak tanımlanmıştır (22). Uzun yıllar boyunca KBY de görülen hipertansiyon basitçe 'volüm bağımlı' ve 'renin bağımlı' olarak ayrılmıştır. Bu görüşlerin dışında klinik olgular olsa da hipertansiyon olgularının büyük çoğunluğu bunlar arasındadır. Bu nedenle volüm bağımlı hipertansiyonda diyet sodyum kısıtlaması ve/veya natriüretik tedavi (diüretik), renin bağımlı hipertansiyonda ise beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin resptör blökerleri (ARB) kullanılır. Böbrek hastalığına ikincil gelişen HT tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte, etiolojide birden çok faktörün olması nedeniyle kan basıncı kontrolü yeteri kadar sağlanamamaktadır (20).

KBY hastalarında HT'a daha nadir neden olan mekanizmaların ortaya konmalarıyla gelişmeler devam etmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon mekanizmaları

| |
|--|
| Böbreğe bağlı mekanizmalar |
| Renin-Angiotensin sisteminde düzensizlik ve Sempatik hiperaktivite |
| Doğal renal vazodilatör faktörlerde kayıplar |
| Damarsal mekanizmalar |
| Artmış kalsiyum/fosfat üretimi |
| Sekonder hiperparatiroidizm |
| Damar kalsifikasyonu ve sertliği |
| İlaçlar ve toksinler |
| Dekonstranlar ve semptomimetikler |
| Rekombinant insan eritropoietini |
| Sigara |
| Toksin maruziyeti |
| Üremik toksinler |
| Dolaşımdaki faktörler |
| Nitrik oksid sisteminin endojen inhibitörleri (ADMA) |
| Damar Na, K -ATPase sisteminin endojen inhibitörleri |
| Paratiroid hormon |
| Ekstra sellüler volümde genişleme |
| Kan hacmine bağımlı vazoaktif maddele |
| Tuz diyetinde uyumsuzluk ve hekimlerce ihmal edilmesi |
| Hemodiyaliz tedavisi |
| Diyalizat Na ve K konsantrasyonları |
| Kısaltılmış diyaliz seansları |
| Kuru ağırlığı fazla olarak hesaplama |

Sonraki yıllarda HT oluşumuna katkı yapan üremik ortam ve volüm değişiklikleri konularında yoğunlaşmalar olmuştur. Parathormon, kalsiyum (23), homosistein (24), nöropeptid Y (25), hiperürisemi (26), hipokalemi (27) ve üremik toksinler (28) incelenmiş, katkıları ortaya konmuştur.

KBY hastalarında HT birden çok faktörün etkili olduğu bir bozukluk olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte en önemli katkı interdiyalitik dönemde 3–4 kg gibi

ağırlık artışı ve özellikle hücre dışı sıvı volümünü genişletmesi ile ortaya çıkmaktadır. Kuru ağırlığı doğru saptayıp her seansta interdiyalitik sıvı ve tuzu yeteri kadar uzaklaştıran, haftada 24 saatlik uzatılmış HD yapan Tassin grubu (29) hastalarının haftada 12 saat standart HD yapılan (2,30) hastalardan yaklaşık 10 yıl daha fazla yaşadıkları saptandığında volüme dayalı HT fizyopatolojisi birçok nefroloğu şaşırtmıştır.

Kronik böbrek hastalıklarındaki hipertansiyonda birkaç önemli mekanizma düşünülür. İlki hastaların çoğunluğunda özellikle diyaliz hastalarında volüm artışı söz konusudur. İkincisi KBY ve Polikistik böbrek hastalığında (normal ekskretuar işlevi vardır) sempatik sistemin aşırı çalışması hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olur. Bilateral nefrektomi ile sempatik hiperaktivitesi ortadan kaldırılan hastalarda sempatik sinir sistemi merkezine afferent sinyallerin gitmediği gösterilmiştir. Özellikle böbrek hastalığına ikincil gelişen sempatik hipertansiyonlu hastalarda bu afferent sinyalin aslında Anjiyotensin II olduğu gösterilmiştir. Bu hastalara ACEİ verildiğinde sempatik sinir hiperaktivitesinin düzeltildiği kanıtlanmıştır.

KBY hastalarının serumlarında Nitrik oksid (NO) sentazın doğal inhibitörü olan Asimetrik dimetilarjinin düzeyinin artması da KBY’de HT oluşumundaki diğer mekanizmalar arasındadır. NO güçlü bir vazodilatatördür, hayvanlarda NO sentezi inhibe edildiğinde hipertansiyon meydana getirilmiştir. Hastalıklı böbreklerden devamlı ve ısrarlı renin salınması hipertansiyonu artırır. Eritropoetin kullanılarak anemi düzeltildiğinde de hipertansiyonda alevlenmeler, kortikal kanamalar ve nöbetler şeklinde ensefalopati sendromları görülebilir. Anemi hızla düzeltildiği durumlarda bu komplikasyon daha belirgin olur (31).

3.2.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyonun Tanısı

ABD’de kronik HD hastalarının %72’sinde hipertansiyon görülmektedir (7,9). Bu hastalardaki HT tanısı genellikle şüphelidir, çünkü dializle KB’de geniş dalgalanmalar görülmekte ve interdialitik periyotta KB’ı doğru bir şekilde kesinleştirmek zor olmaktadır. HT’nun tanısında, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilere cevapların değerlendirilmesinde, pratiği iyi olan bir nefroloğun KB ölçümlerini doğru biçimde yapması ilk basamaktır.

Epidemiyolojik bir perspektiften, HT'nun doğru tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesi de ayrı bir önem taşımaktadır. HD popülasyonundaki HT'nun etkilerini inceleyen çalışmalarda, HT tanısının doğruluğunun tam olmamasından kaynaklanan çelişkili sonuçlar mevcuttur (10–11, 31–33). Canella ve ark'da (34); aslında hipertansif olan bireylerin yanlışlıkla normotansif olarak sınıflandırılmasının, arteriyel HT ve SVH arasındaki bağıntının kaçırılmasına neden olduğunu söylemektedir. HT tanısının doğru yapılması, gelecekteki çalışmalara, bu önemli kardiyovasküler risk faktörünün analizinin önceden yapılabilmesi şeklinde katkıda bulunacaktır.

AKBM hastanın günlük aktivitesini engellemeden bir ya da birkaç günlük dönemde otomatik olarak kan basıncını ölçme tekniğidir.

Kan basıncının ambulatuvar olarak izlenmesinin klinikte yararlı olduğu durumlar şunlardır:

1.Tanı amacıyla (hedef organ hasarı olmayan) “beyaz önlük hipertansiyonu”, hedef organ hasarı olan sınırdaki hipertansiyon, “dipper” ve “nondipper” hipertansifler, epizodik hipertansiyon, labil hipertansiyon, hipotansiyon, otonomik disfonksiyon, karotid sinüs senkopu ve pacemaker sendromunda, nokturnal angina veya pulmoner konjesyon.

2.Prognozu belirleme amacıyla (hedef organ hasarı, kardiyovasküler olaylar).

3.Tedaviyi değerlendirme amacıyla (dirençli hipertansiyon, vadi-tepe oranı).
Manşon distalinde peteşi, ödem, dermatit ve ulnar sinir bölgesinde uyuşma, bildirilmiş komplikasyonlardır. Pahalı bir yöntem olduğu için gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır (35).

AKBM'den elde edilen birçok değer ile “alarm reaksiyonları” olmayan hastalardan mükemmel denilebilecek derecede sonuçlar alınmaktadır (36). Ayrıca AKBM, araştırmalardaki değişikliklerin incelenmesinde çok sensitif bir yöntemdir. Örneğin, rutin KB monitörü, eritropoietinle ilişkili olan KB değişikliklerini göstermezken, AKBM, evde yapılan KB monitörizasyonu ile karşılaştırıldığında, AKBM, eritropoietine bağlı KB artışını inceleme ve göstermede yine daha sensitif bulunmuştur (37).

HD ünitesinden alınan KB ile AKBM arasındaki ilişki, serum Cre konsantrasyonu ile GFR arasındaki ilişkiye benzer. Yükselmiş bir serum Cre değeri,

bozulmuş bir GFR'i gösterir, ama GFR'nin tam doğrulukla değerini gösteremez. HD ünitesindeki KB'nin artışı, HT'ü işaret eder, ama AKBM'nin tam doğrulukla değerini gösteremez (38).

Bu popülasyonda her HD esnasındaki KB' nin geniş varyasyonlarının gözlemlenmesi ve interdiyalitik KB seviyelerinin dalgalı seyir göstermesi güvenilir bir KB profili elde etmek için daha sık aralıklarla interdiyalitik KB ölçümünün gerekliliğini göstermektedir. İnterdiyalitik AKBM bu hasta grubunda KB profilini değerlendirmede en iyi metottur (36,39).

Yayınlanmış olan çoğu çalışmada SDBH' de AKBM' nin değerine değinilmiştir (40–45). Diyaliz ünitesinden elde edilen KB değerlerinin interdiyalitik AKBM ile olan ilişkisini inceleyen birçok çalışma vardır. EKO sonuçlarını inceleyen çalışmalardan bir tanesinde tam bir AKBM uygulanmış (46) ve prediyaliz KB değerlerinde hastaların %25'inde sistolik HT olduğu, fakat AKBM'de bu oranın %50 olduğu bulunmuştur. Diastolik HT ise prediyaliz KB'sinde %25, AKBM'de ise %72,5 oranında görülmüştür. KB ile SVKİ arasındaki en iyi korelasyon AKBM ile görülmüştür. SVKİ ve interventriküler septal kalınlık için en özel ve bağımsız belirtecin sistolik KB yükü; sol ventriküler posterior duvar kalınlığı için ise en iyi belirtecin gece elde edilen ambulatuvar sistolik KB olduğu görülmüştür.

Kronik HD alan hastalarda yapılan çalışmalarda AKBM kullanılmış ve rasgele KB ölçümlerinin sıklıkla interdiyalitik periyot esnasındaki HT' nun gerçek derecesini daha az veya daha yüksek gösterdiği görülmüştür (47–52). Çocuklarla ilgili bir çalışmada AKBM kullanılarak hastaların 1/3'ü normotansif veya hipertansif şeklinde yeniden sınıflandırılmıştır (47). Son organ hasarını belirlemede AKBM' nin yine daha üstün olduğu görülmüştür (53–61). AKBM, interdiyalitik periyottaki geniş ölçüde bilgi sağlamasının yanında uyku esnasında KB'yi değerlendirme özelliğine de sahiptir. Böylece hastanın KVS risk profili de elde edilmiş olur (62,63).

Böbrek yetmezliği ve SDBH' li hastalarda HT ve KB' nin sirkadiyen ritminde değişikliklerin meydana geldiği iyi bilinmektedir (50, 51, 64–71). HT ve böbrek hastalığı olmayan hastalarda KB' nin normal sirkadiyen ritmi, ortalama uyku KB' lerinin en az %10 ile %15 arasında ortalama gündüz KB' lerinden daha düşük olmasıyla sonuçlanmaktadır. Uyku esnasında SKB ve DKB' de %10 veya üstünde düşüş gösteren hastalar dipper olarak isimlendirilirken %10'dan daha az düşüş

gösteren hastalar nondipper olarak isimlendirilir (72). Nondipperlerin SVH ve inme gibi endorgan hasarı açısından yüksek risk taşıdıkları rapor edilmiştir (72,73). Daha önceden de rapor edildiği gibi siyahlar beyazlara göre KB’de daha anlamlı bir nokturnal düşüş göstermektedirler (74–77). .

AKBM, göstermiştir ki, HD hastalarında genellikle KB seviyeleri, geceleri azalmamaktadır ve bunlarda yüksek bir “nondipping” prevalansı mevcuttur (49, 64, 78, 79).

Bu fenomen (nondipping), diğer KB değerlendirmeleri ile incelenememekte ve AKBM kardiyovasküler sistem üstünde “KB yükü” adı verilen, bu durumun tahminini tam doğrulukla mümkün kılmaktadır. Esansiyel HT’lu hastalarda, nondipping; sol ventrikül hipertrofisi, inme ve KVS morbidite ve mortalitesiyle ilişkilidir. HD hastalarında ise nondipping; azalmış arteriyel distansiyon ile ilişkilidir (80–86). Arteriyel distansiyon ise 24 saatlik nabız basıncı ile ilişkilidir ve total mortaliteyle bağlantılıdır (62,87).

Daha önceki çalışmalar hipertansif hastalardan nondipper olanların dipper olanlardan serebrovasküler hastalık, kronik kalp hastalığı ve böbrek hasarı gibi hipertansif hedef organ hasarlarının daha fazla olduğunu göstermiştir (88–90). Diğer taraftan normotansif hastalarda diurnal kan basıncı ile hedef organ hasarı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (91). Nondipping olayın hedef organ hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Nondipping normotansiyon böbrek hasarı göstermeyebilir, fakat kardiyak hasar üzerinde belirgin bir etkiye sahip olabilir. Normotansiflerde AKBM ile ölçülen nokturnal kan basıncının nondipping olması, kardiyak hipertrofi ve yeniden oluşumun bir parçası gibi görülür. Yapılan çalışmalarda sol ventrikül kitlesi ve diastol sonu volüm değerleri vücut yüzey alanlarına göre normal değerlerle karşılaştırıldığında nondipperlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Esansiyel hipertansiyonda 24 saat kan basıncı profili, ekokardiyografi ile görülen sol ventrikül yapısı ve doppler ultrasonografi ile ölçülen karotid arter intima-media kalınlığı arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda, gece kan basıncı düşüşü olmayan (nondipper) hipertansif hastalarda ciddi hedef organ hasarının daha fazla geliştiği gösterilmiştir (92).

3.2.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Tedavisi

3.2.4.1 Volüm tedavisi mi?

3.2.4.1.1 Hipervolemi

HT, bazen böbrek yetmezliğinin primer nedenidir fakat daha sık olarak sekonder bir komplikasyondur. Diyaliz hastalarında daha sonra gelişen bir durum olan artmış intravasküler volüm hipertansiyona katkıda bulunur ki buna volüm bağımlı HT denir. Bu durum kısmen interdiyalitik kilo alımı ile değerlendirilir ve diyaliz esnasındaki sıvı atılımı ile elde edilen kuru ağırlık tarafından kontrol edilir. Buradan da anlaşılacağı gibi kilo alımı ile artmış KB arasında direkt bir ilişki vardır.

Sistolik KB sıklıkla volüm bağımlıdır ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Tekrarlayan volüm yüklenmeleri sol ventrikül dilatasyonu ve SVH'ne ve sonuçta erken ölümlere neden olur. İnterdiyalitik kilo alımı (İDKA) ve mortalite arasında ters ilişki vardır, düşük kilo alımlarında bu hastalar daha uzun yaşarlar (93, 94).

3.2.4.1.1.1 Sodyum ve Böbrek Hastalığı

Tuz alımı ve esansiyel HT arasındaki yakın ilişki epidemiyolojik (95), uzun dönem takip çalışmaları (96) ve hayvan deneyleriyle (97) gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tuz alımı arttıkça HT riskinde bariz artış olduğu vurgulanmıştır. Diğer tarafta tuz alımı kısıtlanmasıyla yükselmiş olan KB düzeyleri düşmekte veya inme gibi HT sekellerinde azalma saptanmıştır (98, 99).

Böbrek fonksiyonları azalması devam ederken tuz alımı kısıtlanmazsa pozitif sodyum balansı oluşmakta, ESV genişlemekte ve sonuçta hastaların %90'ından fazlasında hipertansiyon gelişmektedir. Normotansiflere kıyasla hipertansif böbrek yetmezlikli hastalarda değiştirilebilir sodyum miktarlarının daha fazla olduğu saptanmıştır (100). Kreatinin klirensi 20 ml/dk altına indiğinde tüm hastalarda HT oluşur (14) bu hastalara sodyum infüzyonu yapıldığında intrasellüler volüm değişmeden ekstrasellüler volüm genişlemekte ve HT şiddetlenmektedir (101). Plazma volümünde genişleme olması yanında vasküler rezistans değişmediği zaman kardiyak output artışı ve sonuçta KB artışı ile sonuçlanmaktadır (14).

Aynı derecede böbrek yetmezliği olan hipertansif hastalarda normotensif hastalara göre daha yüksek sodyum değişikliklerinin olduğu gösterilmiştir (102). Aynı miktarda tuz alımında böbrek yetmezlikli hastaların normal böbrek

fonksiyonlulara göre tuz alımına daha duyarlı oldukları ve kan basıncında daha fazla bir artış gösterdikleri görülmüştür (13). Benzer biçimde böbrek yetmezliği varlığında basınç-diürez eğrisi shift yapmaktadır. Böylece kan basıncında aynı oranda bir artışla böbrek hasarı durumunda daha az diürez sağlanır (103). Bu durum plazma volümü, ESV ve değiştirilebilir sodyumda da bir artışa neden olur.

3.2.4.1.1.2 Vücut bileşimi, Sodyum Alımı ve İnterdiyalitik Kilo Alımı Arasındaki İlişki

İnterdiyalitik dönemde, total vücut sodyumu ve suyundaki artış sonucu interdiyalitik kilo alımı (İDKA) gerçekleşir. Eğer tekrarlayan diyalizler esnasında bu İDKA giderilebilirse, hastada normal sodyum dengesi, övolemi ve normotansiflik sağlanabilir. Bununla beraber; diyaliz zamanı kısa tutulup, ekstrasvasküler alandan vasküler alana yapılan ultrafiltrasyon hızı, refill hızından daha fazla olursa, intertisyel sıvı artsa bile, plazma volümünde bir azalma neticesinde hipotansiyon ve hemodinamik instabilite gerçekleşir. Bu durum uzun dönemde hastanın yine hipertansif olmasına yol açar.

HD hastalarında ESV genişlemesi çok iyi gösterilmiştir (104, 105). ESV kontrolü sağlandığında HD hastalarında (22, 105–107) ve PD hastalarında (108) kan basıncı kontrolünün daha kolay sağlandığı kanıtlanmıştır. KB ve SVH geriletilmesi her seansta kuru ağırlığa ulaşılması ile sağlanabilir (109). Bu başarısız olduğunda volüm yüklenmesi olur ve KB kontrolü çok zorlaşmaktadır (110). Genellikle seans uzatılmaları veya ekstra seanslara ihtiyaç duyulmaktadır (111–114).

3.2.4.1.1.3 Sıvı Kısıtlamasına Karşı Sodyum Kısıtlaması

Rocha ve ark. (115) tarafından 1970'lerin başında bazal sodyum ekskresyonu (BSE) ile ilgili basit ve etkili bir kavram sunulmuştur. BSE normotensif bir evrede 24 saatlik total üriner sodyumu ifade eder. Eğer sodyum alımı BSE' yi aşarsa bireyde ESV artışı ve HT gelişir.

Tuz ve su alımının İDKA üzerindeki etkisini inceleyen bir prospektif kontrollü çalışma yapılmıştır (116). Bir interdiyalitik periyot esnasında hastalara çok sınırlı (1 gr) sodyum diyeti uygulanmış fakat su alımı sınırlanmadan susadıklarında su içmeleri söylenmiştir. Kontrol interdiyalitik periyot esnasında hastalara tuz ve su sınırlamalarını takip etmeleri söylenmiştir. İDKA, kontrol periyoduna oranla tuzdan sınırlı/sudan sınırsız periyotta daha düşük bulunmuştur (1,9±0,2 kg karşı 2,8±0,2 kg).

Ayrıca sodyum sınırlı diyetle hastalar kendilerini daha rahat ve daha az susuz hissetmişlerdir. Başka bir çalışmada da HD hastalarında 3 aylık bir periyotta kan basıncının normale getirilmesinde, Total tuz alımının 4 gr/günün altında tutulması ve yoğun ultrafiltrasyonun efektif olduğu ve 12 aylık bir periyotta kardiyotorosik indeks ve SVH' de düzelmeler sağlandığı bildirilmiştir (113). Ayrıca PD hastalarında volüm kontrolü ve sodyum alımının mortalite üzerinde güçlü belirleyiciler oldukları gösterilmiştir (117). Çoğu diyaliz hastasında maksimum alınabilecek sodyum alımı 2 gr/gün'ün altındadır.

ESV artışına ve HT' ye yol açan sodyum birikiminin sağ kalım üzerindeki kötü etkilerine rağmen sodyum alımına dikkat edilmemektedir. Hastanın durumunu düzeltmek için sodyum alımını azaltmak amacıyla elden gelen yapılmalıdır (118).

Böylece tavsiye edilen hastaların tuz alımını sınırlamaları, su alımını sınırlamamalarıdır.

3.2.4.1.1.4 HD'de Tavsiyeler

Yüksek ESV' si ve hipertansiyonu olan hastalarda sodyum kısıtlamalı ultrafiltrasyon sürdürülmelidir. Bugün kısa süreli diyalizler daha hızlı ultrafiltrasyon gerektirmekte ve daha sık hipotansif epizotlara yol açmaktadır. Bu durum özellikle sol ventrikül fonksiyonu zayıf olan yaşlı diyabetiklerde gözlenmektedir. Sol ventrikül fonksiyonu zayıf olan hastalarda sodyum atılımının ve ESV' nin normale getirilmesinde ve diyaliz sonrası hipernatremiden kaçınılması için sodyum profilinin kullanımı düzenlenmelidir.

Sodyum alımı sınırlanmış hastalarda bile ESV ve KB' nin normalleştirilmesi için ultrafiltratın yeterli olması gerekmektedir. Eğer sodyum alımı sınırlanmazsa diyaliz süresi ve sıklığı aşırı Na'nın atılımı yoluyla ESV ve KB' nin normalleştirilmesi için arttırılmalıdır (14).

Framingham kalp çalışması ve yüksek kan basıncının korunması, saptanması, yaklaşımı ve tedavisi ile ilgili Amerikan ulusal komitesinin yedinci raporunda (JNC-VII) sistolik KB' nin diyastolik KB' den daha önemli kardiyovasküler risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (119, 120). Yüksek SKB nabız basıncında artışa yol açarak HD hastalarında ölümlerin ana göstergesi olarak kabul edilmektedir (81). Hipertansiyonun hem genel hem diyaliz popülasyonunda ölüm riski ile olan ilişkisi yeni çalışmalarla ortaya konmuştur (7, 31, 121–124).

Kan basıncı kontrolünde çeşitli düzenleyici mekanizmalar işler (renal, hormonal, hemodinamik, nöral, humoral), bunlardan birinin bozulması diğerlerinde büyük değişikliklere yol açabilir (125). 3–4 saatlik kısa diyaliz yapılan hastalarda KB kontrolü ilaç kullanımına rağmen çok düşük düzeylerde olurken (125), aksine 8 saatlik uzun diyaliz yapılanlarda doğru kuru ağırlığa ulaşıldığında HT hemen hiç olmamaktadır (107). Küçük prospektif bir çalışmayla intensif UF yapılan 19 hastanın ortalama KB'larının 118/73 mmHg indiği, SVKİ, kardiyo torasik indeksi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları 12 ay sonunda önemli derecede geriletildiği gösterilmiştir (113).

İlginç olarak 1970'li yıllarda HD hastalarındaki HT kontrolü, uzatılmış HD seansları, ultrafiltrasyon ve düşük sodyum diyeti ile yapılırken çok az sayıdaki hastada antihipertansif ilaç gereksinimi duyulmuştur (22). Günümüzde kısa diyaliz seansları yapılması sodyum retansiyonu ve hipertansiyona neden olmaktadır (126).

3.2.4.1.2 Kuru Ağırlığın Belirlenmesi

İntermittan HD tedavisi alan SDBH hastalarında dolaşım ile ilgili komplikasyonlardan kaçınmak için, en uygun sınırlarda sıvı durumunun elde edilmesi kritik bir önem taşır. Bu hastaların kuru ağırlıklarının doğru biçimde belirlenmesindeki bir başarısızlık, kronik volüm yüklenmesi ile sonuçlanır ve tüm kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunur (107, 111, 127–131).

Kuru ağırlık diyaliz tedavisi alan her hasta için ayrı ayrı tespit edilmesi gereken önemli unsurdur. Volüm durumu için altın bir standart yoktur ve kuru ağırlık tanımı için uniform bir ölçüt söz konusu değildir (132). HD hastalarında, sıvı durumunun KB için önemli bir gösterge olduğuna inanılmaktadır. Volüm artışı 24 saatlik arteriyel basınç ve rasgele prediyaliz ortalama kan basıncı ölçümleri ile önemli ölçüde koreledir ve hastanın hidrasyon durumunun normalleştirilmesi basınç değerlerindeki bir azalma ile takip edilmektedir (133). KB, tek faktör olmamasına rağmen kuru ağırlığın tanımlanmasında uygun bir ölçüt olarak prediyaliz ortalama kan basıncı kullanımı kabul görmektedir (134).

Kuru ağırlık hastada hipervolemi bulguları (periferik veya pulmoner ödem, juguler ven basıncı yükselmesi, üçüncü kalp sesi gibi) ve hipovolemi bulguları (azalmış deri turgoru, postural hipotansiyon gibi) görülmeyen hastaya özgü ağırlığın saptanmasıdır. Genellikle hastada intradiyalitik hipotansiyon veya düzenli olarak

krampların ortaya çıktığı kilosundan yaklaşık 1 kilogram daha yukarıdaki kilosu kuru ağırlık olarak belirlenmektedir. 70 kilogramlık erkek hastada ekstrasellüler sıvı 3 litreden daha fazla arttığında ödem ortaya çıkmaktayken, normovolemik kişilerde ödem gelişmez. Pratikte nefrologlar subklinik volüm yüklenmesini de düzeltmek eğilimindedirler. Charra ve benzer düşünenler (29) hipertansiyonun nedeni olarak hipervolemiyi kabul ederler ve “kuru ağırlık tanımı: diyalizden normotansif olarak çıkan hastanın bir sonraki diyalize geldiğinde aldığı kilolara rağmen hala normotansif olan ağırlığı” olarak kabul ederler. Bu merkezlerdeki hastaların %95 hiçbir antihipertansif ilaç almaksızın normotansiftirler. Bu hastalara dikkatli kısıtlanmış tuz diyeti, 5–8 saat gibi uzatılmış diyaliz süresi ve yavaş ultrafiltrasyon yapılır, normal kan basıncı sağlanırken hipotansiyon ve kramplar çok hafif veya belirsiz olarak geçirilmektedir (20).

Hasta kişisel kuru ağırlığı hesaplanmasında değişik teknikler vardır. İdeal kuru ağırlığı belirlemede diyaliz boyunca hematokrit monitörizasyonu yapılarak, ultrafiltrasyon ve yeniden damar içine sıvı dolumu izlenebilir. Damar içine dolma ultrafiltrasyondan daha az olduğunda hematokrit yükselmesi saptanır ve böylece semptomatik hipotansiyon önceden fark edilebilir. Derin nefes alma sırasında vena kava inferiyor büzüşmesi ölçülürse direkt venöz dönüş saptanır, ancak bu venöz tonustan ve interstisiyal boşluktan damar içine geri dönüşten etkilenmektedir. Vena kava inferiyor çapı diyalizden yaklaşık 1–2 saat sonra yükselmeye başlar. Spiegel ve ark.’nın (134, 135) çalışmasında, klinik olarak karalı, ideal KVA’ni kazanan hastalarda BIA kullanılmış ve bunların % 50’sinde volüm artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada, HD hastalarının nadiren fizyolojik bir KVA’ya ulaşabildikleri ve diğer klinik belirteçlerden farklı olan metotlarla sıvı yüklenmesinin değerlendirilmesi gerektiği gösterilmiştir. Yükselmiş plazma atriyal natriüretik peptid, brain natriüretik peptid, siklik GMP ve kalsitonin gen ilişkili peptid diyaliz hastalarında hipervolemi açısından hassas göstergelerdir. Bu markerler normovolemi veya hipovolemi durumlarında plazmada yükselmez. Dolaşan efektif kan miktarındaki değişiklikler yakından gözlemlenerek, diyalizat sodyum ve ultrafiltrasyon hızı yakından düzenlenerek normovolemi durumu başarıyla sağlanabilir, diyalize bağlı hipotansiyon sıklığı azaltılabilir ve diyaliz etkinliği artırılabilir (136). Diyalize bağlı hipotansiyonu azaltma yöntemleri arasında yaygın diğer nedenler diyalizat sodyum

ve ultrafiltrasyon hızı, soğuk diyalizat kullanımı, midodrine (α -adrenerjik agonist) kullanımınıdır. Metilen mavisi nitrik oksidin vazodilatör etkisini inhibe ettiğinden bu durumlarda kullanıldığında çok yararlı olduğunu belirten yayınlar vardır.

3.2.4.1.3 Kuru Ağırlığın Belirlenmesinde Biyoimpedans Analizinin yararı

Vücut kompozisyonunun BIA yardımıyla incelenmesi, HD hastalarındaki sıvı yüklenmesi ile ilgili kolay, noninvaziv, güvenli, hızlı, ucuz ve detaylı bilgiler sağlamaktadır. Bu teknoloji insan vücudundaki akım iletimi esasına dayanmakta olup, iki komponent tarafından karakterize olmaktadır. Su ve iyonlara bağlı oluşan rezistans (R) ve hücre membranlarının kapasitör özelliğine bağlı oluşan reaktans (Xc). BIA, HD hastalarında KVA' nın değerlendirilmesinde faydalıdır (137, 138). Sağlıklı ve hasta kişilerde total vücut sıvısı (TVS) ve yağdan bağımsız ağırlık; BIA değişkenlerini ve bireyin genel özelliklerini içeren formüller yardımıyla hesaplanabilmektedir (129,139). Böyle bir tekniğin doğruluğunu sağlamak için iyi standardize edilmiş durumlar gerekmektedir (Elektrot yerleşimi, hasta pozisyonu, hidrasyon durumu, yiyecek tüketimi, çevresel ısı, v.b.) (140–142) özellikli olarak, HD hastalarında; BIA, yol açılmayan tarafta uygulanmalıdır, çünkü fonksiyonel bir A-V fistülü varlığında R önemli miktarda azalmaktadır (142–144).

BIA, kullanım kolaylığı ve nutrisyonel durumla hidrasyonun değerlendirilmesinde faydalı olduğundan nefrologların dikkatini çekmektedir. Gerçekte bazı otörler; hemodiyaliz sırasında, bazıları ise HD sonunda veya diyaliz sonrası periyotta, bazıları ise iki diyaliz seansı arasındaki günde BIA' nın kullanımını önermektedirler. HD esnasında BIA değişkenlerinde oluşan dalgalanmalarla ilgili yeterli bilgi yoktur (145, 146). Di Iorio ve ark'nın çalışmasında (147) BIA uygulaması ile HD hastaları ve kontrol bireyleri arasındaki farklılıklar değerlendirilebilmiş ve referans normal persantiller kullanılarak anormal değerler tanımlanmıştır. BIA, diyaliz sonrası dönemde herhangi bir anda uygulanabilir ve yiyecek-ıçecek tüketimine bağlı olarak hidrasyon durumunun değişmediği gösterilmiştir.

BIA yardımıyla, sıvı kompartıman dağılımının görüntülenmesi kuru ağırlığın belirlenmesi açısından faydalı olmuştur. Çünkü iyi HD toleransı ve normal KB seviyeleri varlığında, üremik hastalarda gizli bir hipovolemi gelişebilir (134, 148, 149).

Bazı çalışmalarda hem üremik hastalarda hem de sağlıklı bireylerde vücut sıvı kompartımanlarındaki değişikliğin KVS yapı ve fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir (150–153). Bir başka çalışmada (154) Daha da önemlisi ECF-ICF oranının HD hastalarında büyük arter yapı ve fonksiyonlarının majör bir bağımsız belirteci olduğu gösterilmiştir. Artmış ECF-ICF oranı malnütrisyon yüzünden azalmış ICF veya aşırı hidrasyonun bir sonucudur. Çünkü sodyum içeriği ECF tonisitesinin majör belirtecidir (155). Nonüremik hastaların epidemiyolojik çalışmaları, artmış sodyum alımının KB seviyesi ve aterosklerozdan bağımsız olarak büyük arter yapı ve fonksiyonlarını değiştirdiğini göstermiştir (156). Sonuç olarak artmış ECF'nin arteriyel luminal alan dilatasyonunu ve duvar hipoertrofisini indüklediği (157) ve endotelial fonksiyonları değiştirdiği ve bu sayede ESRD hastalarında vasküler yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler olduğu gözlenmiştir.

ICF, vücut hücrelerindeki su içeriğini yansıtır (158). Vücut proteinindeki değişiklikler esas olarak sellüler kompartımanda gerçekleşir (159). Böylece vücut proteinin değişiklikleri genellikle ICF' de değişikliklerle ifade edilir (160). Azalmış ICF protein-enerji malnütrisyonundan kaynaklanan intrasellüler protein kaybını işaret eder (161, 162). Malnütrisyon, kronik bir inflamatuvar sürecin sonucu olabilir (163). İnflamasyon, arterlerin intima tabakasına, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna ve proliferasyonuna yol açarak ateroskleroz ve arteriyoskleroza neden olur (164). Bu ve diğer çalışmalarda görülen serum albümin seviyesi ile ICF yüzdesi arasındaki önemli pozitif korelasyon nütrisyonel faktörler tarafından oluşturulan anabolik ve katabolik durumun gösterilmesinde, intrasellüler sıvının (İCF) ve serum albümin seviyesinin rolünü desteklemektedir (165).

İCF yüzdesi ile CCA IMT, AGI, aPWV, CCA Einc arasındaki negatif korelasyon HD alan ESRD hastalarında, kardiyovasküler mortalite ile malnütrisyon arasındaki kuvvetli ilişkiyi işaret etmektedir (166–168).

Özetle ekstrasellüler durum ve nütrisyonel durumu yansıtan bir indeks olan ECF-ICF oranı HD hastalarında, büyük arter yapı ve fonksiyonları ile ilişkilidir. Yüksek ECF-ICF oranı olan SDBH' li hastaların büyük arterlerinde önemli yapı ve fonksiyon değişiklikleri ile karakterizedir. Artmış ECF-ICF oranı yoğun ultrafiltrasyon ile ECF' nin azaltılmasının gerektiği hipervolemiyi işaret eder (154). Ayrıca ECF-ICF oranı malnütrisyonu işaret eder. Bu durumda protein enerji

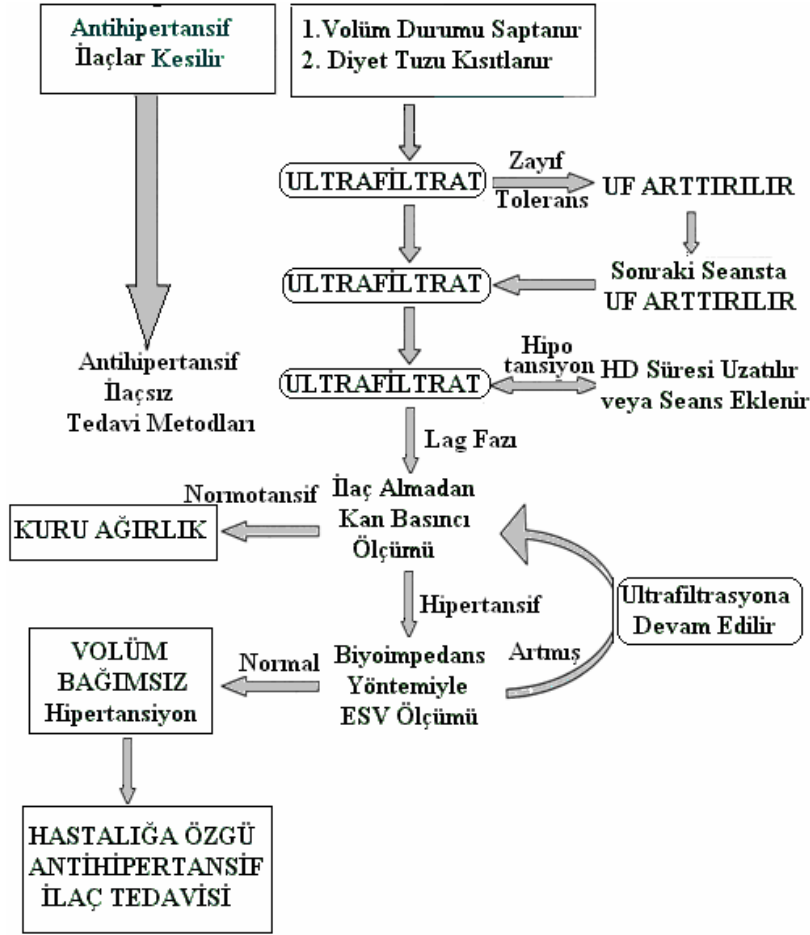
malnütrisyonunun agresif bir değerlendirmesi ve tedavisi ile hastanın durumu düzeltilmeli ve ateroskleroz azaltılmalıdır (165).

3.2.4.1.4 Hemodiyaliz Hastalarında Nonfarmakolojik Hipertansiyon Tedavisi:

Clyde Shields diyaliz yapılan ilk hasta olmuştur (1960). Malign HT durumu agresif UF yapılarak KB normalleştirilmiştir. Diyalizin bu erken çağlarında Scribner (169) gibi diğer otörler HT kontrolünde en önemli yolun UF olduğunu kabul etmişlerdir. Bu etkili strateji daha sonraları Tassin grubu (106) tarafından çarpıcı hasta yaşam oranları ortaya koyularak teyit edilmiştir. Sıkı tuz kısıtlanması ve yeterli diyaliz yapılması hipertansif KBY hastalarında başarılı KB kontrolünün temel taşıdır.

Kuru ağırlık metoduyla tedavi Şekil 1’de özet olarak verilmiştir (170, 171). İlk olarak volüm durumu değerlendirilir (boyun ven distansiyonu, periferik ödem, telekardiyografide kardiyo torasik oran) ve günlük tuz alımı 5 gr altında tutulur (107, 113, 172). Antihipertansif ilaç alımı vasküler adaptasyonu bozduğundan ve yeterli UF yapıldığında tekrarlayan hipotansiyonlara neden olduğundan kullanımı kesilmektedir (170). Susama, kramp ve ani KB düşmeleri olan hastalarda UF durdurulmalı. SVH ve diyastolik disfonksiyonu olan hastalar volüm çekilmesine daha duyarlı olup diyaliz hipotansiyonuna yatkınlıkları vardır (107).

Sıkı volüm kontrolü ile SVH’nin aylar içinde gerilediği ve ilk zamanlarda görülen ani hipotansif epizotların bir süre sonra kaybolduğu gösterilmiştir (173). Bazı hastalarda sempatik vazokonstriksiyon mekanizmasıyla hipotansiyona tolerans geliştirirler (174). Diyabet gibi otonomik disfonksiyonu olan bazı hastalarda UF sırasında hipotansiyon olur. Hızlı UF yapılan kısa diyaliz seanslarında şiddetli volüm değişiklikleri hipotansiyona neden olur (111).



Şekil 1: Hipertansif KBY hastada kuru ağırlık metoduyla kan basıncı kontrolü

Daha az sıklıkta ise hastalara agresif UF yapılmasına rağmen HT devam eder, bunlarda HT volüm bağımlı değildir ve antihipertansif ilaç alımına gereksinimleri olur. Renin bağımlı olan bu HT durumunda SVH geriletilmesini sağladığı (175) ve ortalama yaşamı uzattığı (176) için ACE inhibitörleri tercih edilebilir. İlaçlar normal nörohormonal veya sempatik yanıtı değiştirerek hemodinamiyi bozarlar ve kuru ağırlığın hatalı saptanmasına neden olurlar. Tassin grubu ilaçsız ve kuru ağırlık metodunu kullanarak uzun diyaliz seansları ile KB kontrolünü sağlamada nefroloji dünyasını etkilemişlerdir.

Diyaliz hastalarında hipertansiyon tedavisi için öncelikle KB ölçümleri sadece diyaliz öncesi ve sonrasında değil aynı zamanda interdiyalitik dönemde de yapılmalıdır. AKBM diyaliz seansının 3.-4. saatlerinde kan basıncının arttığını ve diyaliz sonu ile bir sonraki diyaliz seansı başı arasındaki interdiyalitik dönemde aralıklı ölçülen KB ortalamasının ise daha iyi gösterge olduğunu göstermektedir.

Diyaliz öncesinde KB yükselmesi muhtemelen pressör maddelerin birikimi, ulaşım veya diyaliz antipatisi nedeniyle sempatik aktivite artışının beraber etkileri sonucunda olmaktadır. Hedef KB uzlaşısı olmasa da mantıklı olan interdiyalitik veya diyaliz sonrası KB sistolik <130mmHg, diyastolik <80mmHg düzeyleridir, çünkü genel toplumda en iyi sonuçlar bu kan basıncı değerleriyle elde edilmiştir. Genel toplumda olduğu gibi diyaliz toplumunda da sistolik hipertansiyon kötü prognoz göstergesidir ve tedavi edilmelidir. Haftada 3 kez konvansiyonel diyaliz tedavisi alan hastaların ne kadarının bu iyi prognostik gruba girebildiği bilinmemektedir (20).

3.2.4.2 İlaç Tedavisi mi?

Volüm kontrolü metodunu benimsemeyen merkezlerde diyaliz hastaları için antihipertansif ilaç tercihi ampirik olarak yapılmaktadır. ACE inhibitörleri SVH' ni geriletmede en sık kullanılan ilaçlardır (177). Kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı olanlar ACE inhibitörleri veya β reseptör blokerleri kullanırlar. Vazodilatatör ilaçlar diyaliz ile ilişkili hipotansiyona yol açmaları nedeniyle tercih edilmez.

3.2.4.2.1 Hemodiyaliz hastalarında farmakolojik hipertansiyon tedavisi:

HEMO çalışmasında hastaların %72'sine antihipertansif tedavi verilmiş, %48'ine kalsiyum kanal blokerleri, %24'üne ACE inhibitörleri ve %21'ine β blokerler uygulanmış (178). Ayrıca Mittal ve ark.'nın (179) çalışmasında hastaların çoğuna (%39) kalsiyum kanal blokerleri verilirken, %27'sine β blokerler %14'üne ise ACE inhibitörleri verilmiş.

Agarwal ve ark.'nın (180) çalışmasında çalışma süresince adrenerjik blokerlerin kullanımı iki kat artmıştır. Diyaliz sonrası haftada 3 kez atenolol uygulanmış ve HT efektif olarak kontrol edilmiştir. β bloker tedavisinin dilate kardiyomyopati hastalarda sol ventrikül fonksiyonunu düzelttiği iyi bilinmektedir. Sistol sonu ve diyastol sonu sol ventrikül boyutu azalmış ve fraksiyonel kısalma miktarı metoprolol ile 4 aylık tedavi sonunda HD hastalarında önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca metoprolol ile natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri artmıştır (181).

Deneysel hayvan çalışmalarında ACE inhibitörleri ile yapılan tedavinin antioksidatif aktiviteyi arttırdığı görülmüştür (182). ACE inhibitörü tedavisi glutatyon, glutatyon peroksidaz aktivasyonu ve β karoten konsantrasyonunu

arttırmıştır. ACE inhibitörü ile bradikinin akümülyasyonunun indüklenmesi, antioksidatif düzeyde bir artış ile NO salınışını sağlar (183). ACE inhibitörleri kronik HD hastalarında mortaliteyi azaltmaktadır (176). Efrati ve ark.'nın. (176) yaptığı bir çalışmada HD tedavisi alan hastalarda ACE inhibitörü alan ve almayan 2 grup karşılaştırılmıştır. Neticede ACE inhibitörü alan grupta mortalite riski %52 oranında azalmış, KB açısından ise 2 grup arasında farklılık gözlenmemiştir. 65 yaş ve altındakilerin ACE inhibitörü uygulanan hastalarda kesin mortalite riski azalma oranı %79'dur. Bununla birlikte Kestenbaum ve ark.'nın (184) çalışmasında ESRD hastalarında mortalite riski açısından ACE inhibitörü, β bloker veya aspirin kullanımı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada kalsiyum kanal blokerleri kullanımının total mortalite riskini %21, kardiyovasküler spesifik mortalite riskini ise %26 oranında düşürdüğü rapor edilmiştir.

3.3 Kronik Böbrek Yetmezliğı ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler Hastalık

Hipertansiyonun uzun dönemde arteriyal hasar yapması sonucu iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi yapması sonucunda ise sistolik ve diyastolik disfonksiyon, kalp yetmezliğı meydana gelir. Tüm bunlara bağılı olarak sık ve tehlikeli aritmiler gelişmektedir. KBY hastalarında renal replasman tedavisi endikasyonu gerektiğı dönemde koroner arter hastalığı prevalansı ve kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski en yüksek düzeye ulaşmıştır (185). Bu hastalıklar başlıca miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliğı, aritmiler ve inme olmaktadır. Diyaliz tedavisinin ilk yılında kardiyovasküler nedene bağılı ölümler en önde gelirken, uzun süredir diyaliz yapılan hastalarda sıklık daha az orandadır ve diyalizin kendisinin hızlanmış ateroskleroz yaptığı görüşüne karşı, iyi diyaliz ile hızlanmış aterosklerozun azaltılabildiğı görüşü öne sürülebilir (186). Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık risk faktörleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Kronik üremide koroner arter hastalığı ve kardiyomiyopati risk faktörleri

| Kategori | Örnekler |
|--|--|
| Koroner risk faktörleri | |
| Geleneksel | Hipertansiyon*, hiperlipidemi*, diabetes mellitus*, SV hipertrofisi*, sigara*, fiziksel inaktivite |
| Üremi ile ilişkili | Dislipidemi, artmış lipoprotein(a)*, protrombotik faktörler, hiperhomosisteinemi, hipoalbuminemi* artmış oksidan stress, inflamasyon, iyon anormallikleri* |
| Kardiyomiyopati risk faktörleri | |
| SV volüm yüklenmesi | Tuz ve sıvı yüklenmesi, arterio-venöz fistül, anemi* |
| SV basınç yüklenmesi | Hipertansiyon*, aort stenozu, arterioskleroz |
| Diğerleri | Hipoalbuminemi, küçük ve büyük koroner damar hastalığı |

*:Uzun dönem çalışmalarla kronik üremili hastalarda kardiyovasküler riski kanıtlanmış

Serebrovasküler Hastalık

Renal replasman tedavisi altındaki hastaların yaklaşık %10'unda inme görülür. KBY hastalarının karotid damar plakları olanlarda inme görülme sıklığı artmıştır. Yumuşak aterosklerotik plakları olan KBY hastalarına göre aşırı sert kalsifiye plakları olanlarda inme daha sıktır ve bu yönü ile klasik ateroskleroza göre KBY hastalarında karotid hastalığı patogenezi ve gelişimi farklıdır (187).

Periferik Vasküler Hastalık

Diyabetli ve önceden ateroskleroza olan diyaliz hastalarında periferik damar hastalığı (PDH) riski artmıştır. PDH diyaliz hastalarında diyaliz tedavisi alma süresi, hipoalbuminemi, düşük Parathormon düzeyi ve düşük diyastolik kan basıncı ile ilişkiliyken, hiperlipidemi veya hipertansiyon ile ilişkili bulunmamıştır. Bariz kalsifikasyonlu periferik arter darlıkları sıklıkla vardır ancak endoluminal tıkanıklık bulgusuna pek rastlanmaz. Proksimal ateroma nazaran periferik gangrenler sıklıkla küçük damar hastalığı veya kalsifik üremik arteriyolopati durumlarında daha sık meydana gelir (20).

Hızlanmış Hipertansiyon

KBY'de hem damarsal, hem damar içi volüm, hemde toksik maddeler nedeniyle hipertansiyon hemen tüm hastalarda görülen yaygın bir hastalıktır. Hipertansiyon oluşumu ve şiddetinde rol oynayan etmenler kısaca damar duvar kalınlaşması (intima media hipertrofisi, kalsifikasyonlar, lipid plakları vb), sodyum

ve sıvı atılım kapasitesinde azalma (GFR azalması), toksin birikimleri (ADMA), endotel disfonksiyonu (vazodilatatör NO sentez azalması, vazokonstriktör endotelin-1 artması, prokoagulan faktörlerin artması) olarak kabul edilir.

KBY hastalarına hızlanmış hipertansiyon durumu yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir, muhtemelen yaygın ekstra renal damar hastalığı şiddetli hipertansiyon ile sonuçlanır (20).

3.3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar Epidemiyolojisi

KBY'de kesin epidemiyolojik veriler elde edilmesi zordur. Anjina öyküsü ve nonspesifik elektrokardiyogram değişikliklerine göre normal koroner arterlerde miyokard infarktüsünün tanımlanması karmaşık olabilir. Erken kardiyak ölüm primer kardiyak aritmiden ziyade hiperkalemiye ikincil olabilir. Yapısal kalp hastalığı yok iken bile dolaşım konjesyonu kalp yetmezliği ile karıştırılabilir. KBY hastalarında aynı anda oturmuş birçok patolojinin olması ölümü tek bir nedenle ilişkilendirmesine zorluklar yaratır. Birçok KBY hastasında klinik vasküler hastalık delilleri vardır ve bunlar yüksek kardiyovasküler ölüm riski getirir (20).

3.3.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalıkların Etiyoloji ve Patogenezi

3.3.2.1 Hipertansiyon ve Patogenezi (bakınız konu 3.2)

3.3.2.2 Hipervolemi (bakınız konu 3.2)

3.3.2.3 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kronik İnflamasyon

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite ve mortalitede rol oynayan faktörler arasında yer alan aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu artık bilinmektedir (188). Son yıllarda inflamasyonun SDBH olan vakalardaki aterosklerozun gelişmesinde mühim bir rol üstlendiğine yönelik bulgular mevcuttur. Hatta inflamasyonun endotelial fonksiyonlardaki hasar ile de ilişkili olduğu yönünde yayınlar bulunmaktadır (189,190).

C-reaktif protein inflamasyonun iyi bilinen bir proteindir. Yeni geliştirilen hs-CRP'nin ise, mikroinflamasyonun bir indikatörü olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı

insanlarda gelecekte olabilecek kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür (191).

American Heart Association ve Centers for Disease Control(AHA/CDC) hs-CRP'nin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak değerlendirme kriterlerini yayınlamıştır. Bu yeni kitapçıkta hs-CRP'nin kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde bağımsız risk faktörü olarak tek inflamatuvar belirteç olarak gösterilmiştir (192). Buna göre:

Tablo 7: hs-CRP ve kardiyovasküler hastalık riski.

| hs-CRP | Risk |
|-----------|-------------------|
| <1 m g/L | Düşük Risk |
| 1 –3 mg/L | Orta düzeyde Risk |
| >3 mg/L | Yüksek Risk |

hs-CRP: High Sensitive C- Reactive Protein

AHA/CDC Release Guidelines for hs-CRP as a Risk Factor for CVD, 2003.

Bergström ve ark tarafından ik defa ortaya konulan, HD hastalarında artmış CRP düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki zaman içerisinde birçok araştırmacı tarafından da yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (193). Gerek prediyaliz gerekse HD ve periton diyalizi replasman tedavisi alan hastalarda inflamatuvar cevabın artmış olduğu yönünde serolojik bulgular mevcuttur (194).

Kronik HD hastalarını sağlıklı kontroller ile karşılaştıran çalışmalarda HD hastalarında hsCRP' de 8–10 kat yükseklik olduğu görülmüştür. Kronik HD hastalarında da sağlıklı kontrollerde olduğu gibi hsCRP seviyelerindeki yükseklikle kardiyovasküler nedenli mortalite ve morbiditenin artışı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. hsCRP seviyeleri yüksek olan HD hastalarının kardiyovasküler hastalıklardan korunma ve tedavi programına alınmaları gerektiği bildirilmiştir (195).

Hemodiyaliz hastalarında yükselmiş C-reaktif protein ve hipoalbüminemi bağımsız ve güçlü iki mortalite göstergesidir. Albümin negatif akut faz reaktandır. Her ikisinde artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri, fibrinojen, solübl adezyon molekülleri ile ilişkilidir ve tümüde kötü durumu yansıtır. Bu bozuklukluklar endotel disfonksiyonunu kanıtlar. Bunları ilk tetikleyen ve akut faz yanıtına neden olan durumlar tam olarak anlaşılmamıştır (196). Hipoalbüminemi aynı zamanda ilerleyici sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı ile ilişkilidir. Malnütrisyon ve hipervolemiye bağlı olsa da belirgin hipoalbümineminin esas nedeni inflamasyondur. KBY hastalarında vasküler hastalık için bu faktörler olsa da malnütrisyonun beraberinde azalmış vitamin B₆, vitamin B₁₂ ve Folat alımı; hiperhomosisteinemi ve arginase nitrik oksid düşüklüğüne neden olur (20).

Son yapılan yayınlarda KBY hastalarında kronik inflamasyona yol açan ana nedenin volüm yüklenmesi olduğu ortaya konmuştur (197-200). Ortega ve ark. (201) KBY hastalarının çoğunda uzun süreden beri olan inflamasyonun varlığını göstermek ve nedenlerini saptamak için prediyaliz hastalarda CRP seviyeleri ile N-BNP seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemişler. N-BNP ve CRP seviyelerinin sistolik ve diastolik KB ile pozitif korelasyon gösterdiğini; Kreatin klirensi, Serum albumin ve hemoglobin seviyeleri ile N-BNP ve CRP seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Stepwise regresyon analizinde ise sadece CRP ve N-BNP arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirtmişler. Sonuçta KBY hastalarında hipervolemi sonucu gelişen sol ventrikül dolum basıncının artmasının yol açtığı ventriküler disfonksiyon ve inflamasyonun CRP ve N-BNP artışına neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastalarda sıkı volüm kontrolünün çok önemli olduğunu, sol ventrikül dolum basıncı ve inflamasyonu düzeltebilmek için sıkı volüm kontrolünün gerekli olduğunu bildirmişlerdir.

3.3.2.4 Üremi ve Yetersiz Diyaliz

Diyaliz yeterliliği üre klirensi (Kt/V) veya üre azaltılma oranıyla hesaplanır ve düşük olması artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Mortalite ve morbiditenin büyük bölümü kardiyovasküler hastalık nedeniyle olmaktadır. Düşük solüt atılımı sonucu kardiyovasküler morbiditenin artış mekanizması tam açık değildir. Ürenin kendisi hemoglobin ve lipoprotein gibi proteinleri nonenzimatik karbomilasyona uğratar, böylece lipoproteinler daha çabuk oksidasyona uğrarlar ki

bu durum diyabetli hastalardaki glikaze edilmiş lipoproteinlerin daha kolay oksidasyona uğratılması durumuna benzer. Ürenin endotel hücrelere direkt toksik olduğu invitro gösterilmiştir. Karbomilasyon olasılıkla antioksidan enzimleri inhibe eder. Okside LDL (düşük dansiteli lipoprotein) doğal LDL ye göre çok daha aterojeniktir. Üremi glikozilasyon son ürünlerinin yapımını arttırırken bunların biriktiği arterlerin elastikiyeti önemli biçimde bozular. Üreminin etkin düzeltilmesiyle glikozilasyon son ürünlerinin yapımını azaltmaktadır. Renal replasman tedavisi gerektirecek derecede böbrek yetmezliği olan prediyaliz döneminde (üreminin en yüksek olduğu dönem) kardiyovasküler toksisite, elektrolit imbalansı, aterojenite, morbidite için en yüksek risk dönemidir (186).

3.3.2.5 Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi, homosisteinin plazmada patolojik artışıdır. Normal açlık plazma homosistein düzeyleri kadınlarda 8–10 µmol/L, erkeklerde 10–12 µmol/L'dir. 16–30 µmol/L hafif, 31–100 µmol/L orta, >100 µmol/L ise çok yüksek homosistein düzeylerini göstermektedir. Hiperhomosisteinemi kalp-damar hastalığı, özellikle miyokard infarktüsü, inme, periferik ya da venöz trombozis için güçlü bir belirleyicidir (202). Hiperhomosisteinemi tedavi edilmezse, kalp-damar hastalığı asıl ölüm nedenini oluşturabilir (203). Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve ileri yaş gibi bilinen risk faktörlerinin yanında son yıllarda yüksek serum homosistein düzeylerinin (15 µmol/L üzerinde) ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (204,205).

Genel toplumda olduğu gibi KBY hastalarında da ılımlı hiperhomosisteinemi ve artmış kardiyovasküler olayların birlikteliği vardır (206). Damar giriş yeri trombozları oranında artış da olur. Böbrek yetmezliğinde plazma homosistein düzeyi artışı kısmen metabolizmasında yer alan folat ve diğer vitaminlerdeki eksiklikliği yanında kısmen de böbrekten klirensinin azalmasına ve homosisteini remetilasyona uğratan inhibitörlerin akümülyasyonuna bağlıdır. Hatta düşük derecelerdeki böbrek yetmezliğinde bile plazma homosistein düzeyleri artmıştır. Yüksek homosistein düzeyleri in vitro endotel disfonksiyonu, oksidatif hasar ve tromboz olaylarına neden olur. Diyaliz hastalarında yüksek homosistein düzeyleri normalleştirildiğinde endotel aktivasyonu ve kardiyovasküler olay oranı azaltılmıştır (20).

3.3.2.6 İnsülin Direnci

Metabolik sendrom: Üre düzeyleri normal kişilerde, insülinle stimüle edilmiş glukozun kaslara girişinin azalması olarak tarif edilen ve komponentleri arasında dislipidemi, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, sempatik hiperaktivite ve bazı arştırmacılara göre mikrovasküler anjina bulunur. Bu anormalliklerin çoğu ve özellikle insülin direnci KBY ve hatta yeni başlayan böbrek hastalığında saptanmaktadır. Hem nonüremik hem de KBY hastalarında primer defektin insülin direnci olup olmadığı açık değildir. Asidoz ve hiperparatiroidi düzeltildiğinde KBY hastalarındaki insülin direnci düzelirken, kardiyovasküler sonuçlarda bir düzelme görülmemektedir (20).

3.3.2.7 Dislipidemi

Böbrek hastalarında lipid ve lipoprotein metabolizması ve beraberinde kullanılan birçok ilaçtan kaynaklanan çeşitli bozukluklar tanımlanmıştır (Tablo 8). Bu anormallikler lipoprotein metabolizmasında kompleks ve şiddetli değişikliklere neden olur. Ek olarak lipoproteinlerin nonenzimatik modifikasyonu sonucu kolesterol, trigliseridler, HDL, LDL ve VLDL serum düzeyleri değişmeksizin aterojeniteleri kısmen artmaktadır. KBY’de lipoprotein metabolizmasının 2 ana yolağında kolay anlaşılabilen anormallikler görülür. Lipoprotein lipaz etkisinin bozulmasına bağlı VLDL’den zengin trigliserid, özellikle remnant partiküller (intermediate yoğunluklu lipoproteinler: IDL) ve küçük dens LDL düzeyleri artar.

Tablo 8: Böbrek hastalıklarında lipid bozuklukları

| Böbrek hastalığı | T Kolesterol | HDL | LDL | Trigliserid |
|--------------------------|--------------|-----|-----|-------------|
| Nefrotik sendrom | ↑↑↑ | ↓ | ↑↑ | ↑ |
| Kronik Böbrek Yetmezliği | → | ↓ | →* | ↑↑ |
| Hemodiyaliz | → | ↓ | →* | ↑↑ |
| Peritondiyaliz | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ |
| Transplantasyon | ↑↑ | → | ↑ | ↑ |

(* Yapısal değişme)

Lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasındaki olası sonuçlar arasında enzimlerin sentezinde azalma, insülin direnci, Lipoprotein lipaz inhibitörlerinde birikim veya apolipoprotein C-III ten apolipoprotein C-II oranda artış ile sonuçlanan değişiklikler vardır. Hiperparatiroidi ve kronik inflamasyonun her ikisinde Lipoprotein lipaz aktivitesinin güçlü inhibitörleridir. Hemodiyaliz hastalarında ayrıca heparin de Lipoprotein lipaz aktivitesini baskılar. Dahası lesitin-kolesterol açıltransferaz aktivitesi bozulması kolesterol transport dönüşünü azaltarak HDL düzeylerinin azalmasıyla sonuçlanır. Coprophandan biyoyumlu hemodiyaliz membranlarına geçiş yapılması, mekanizması açıklanamasa da VLDL düzeylerinde düşme HDL düzeylerinde artışla sonuçlanmıştır (20).

Akut inflamatuvar yanıtın aktivasyonuna yapısı fibrinojene büyük benzerlik gösteren ve yüksek aterojenik özellikteki Lipoprotein(a) (Lp(a)) yükselmesi eşlik eder. Ayaktan periton diyalizi yapan hipoalbuminemi hastalara intravenöz albümin solüsyonu verildiğinde Lp(a) düzeyleri azalmış, bu da hipoalbumineminin akut inflamasyon oluşumunda bağımsız olarak Lp(a) düzeyini arttırdığını kanıtlar niteliktedir. KBY hastalarında sıklıkla LDL nonenzimatik oksidasyonu olur, glikasyon son ürünleri birikimi, karbomilasyonu ve karbonil bileşiklere modifikasyonu olur. Tüm bu değişiklikler sonucu LDL klirensi azalır, çöpçü makrofaj reseptörü ve bu hücrelerin içine alımları artar (20).

3.3.2.8 Arteriyo-Venöz Fistül

Fonksiyonel bir arteriyo-venöz fistül kardiyak atım volümü, ejeksiyon fraksiyonu ve dakikalık kalp atım hacminin artışı ile total periferik direncin düşmesine neden olur. Bunlar atriyal natriüretik peptid (ANP) yükselmesine ve artmış venöz dönüşü bağlı atriyal genişlemeyi gösterir. Önceden kalp hastalığı bulunan ve brakial veya femoral gibi yüksek akımlı fistülleri olanlarda yüksek kalp atım hacmi neticesinde kalp yetmezliğine gidişi hızlandırabilir, sonuçta sistolik fonksiyon bozulur. Bu durum radiyosefalik fistüllerde rapor edilmemiştir. Kalp yetmezliği veya kalp hastalığı olanlarda 1500 ml/dk üzerinde akımı olan fistüllerin bant ligasyonu ile kan akımı azaltılması veya gerekirse kapatılması yerinde olur (20).

3.3.2.9 Anemi

KBY hastalarında sol ventrikül dilatasyonu ve sol ventrikül hipertrofinin major nedenlerinden biridir. Eritropoetin kullanılarak anemi kısmen düzeltildiğinde SVH gerilemektedir, bu kardiyovasküler mortaliteyi azalttığını kanıtlamaktadır. KBY hastalarında anemi gelişmeden erkenden önlemini almak akılcı olur. Koroner arter darlık dereceleri ne olursa olsun anemi varlığında anjina şiddetlenmektedir.

Şiddetli anemi (htc<%27) olanlarda ılımlı anemi (htc %31-%33) olanlara göre ölüm riski %60 daha fazladır (207). Şiddetli anemi SVH'ni tetikler, anemi kısmen düzeltildiğinde kan basıncından bağımsız olarak SVH gerilemesi olmaktadır (208). KBY ve kalp yetmezliği olan hastalarda aneminin kardiyovasküler riskleri detaylı olarak rapor edilmiştir (209). Anemi, SV dilatasyonu ve hipertrofisi, yeni KY ve erken ölümler için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (210). Anemi eritropoetin veya kan transfüzyonu ile kısmen düzeltildiğinde SV dilatasyonu, hipertrofisi kısmen azalmaktadır (211).

3.3.2.10 Demir Yüklenmesi

Böbrek hastalığı olanlarda yapılan bazı çalışmalarda serum yüksek ferritin düzeyleri ile artmış kardiyovasküler mortalite ilişkisi saptanmıştır. Bu durum muhtemelen demir ile katalize edilmiş lipid peroksidasyonuna bağlı daha aterosjenik LDL oluşumu artışından kaynaklanmaktadır. Bu böbrek hastalarında serum ferritin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık arasında direkt bağlantı kanıtlanamamış ancak parenteral demir tedavisinden sonra lipid peroksidasyonu artışı kanıtlanmıştır (20).

3.3.2.11 Koagülasyon Bozuklukları

Üremide koagülasyona eğilim, pıhtılaşma faktör düzeylerinin artması ve pıhtılaşma inhibitör düzeylerinin azalması, fibrinolitik aktivitenin azalması, hiperfibrinojemi ve trombosit agregasyonunda artmadan kaynaklanmaktadır. Normal populasyonda fibrinojen ve faktör VII gibi prokoagülan proteinlerin aktivitesinin artması koroner risk ile ilişkilidir. Faktör VII aktivitesi ve trombin aktivasyonu kronik böbrek hastalığında artmıştır (20).

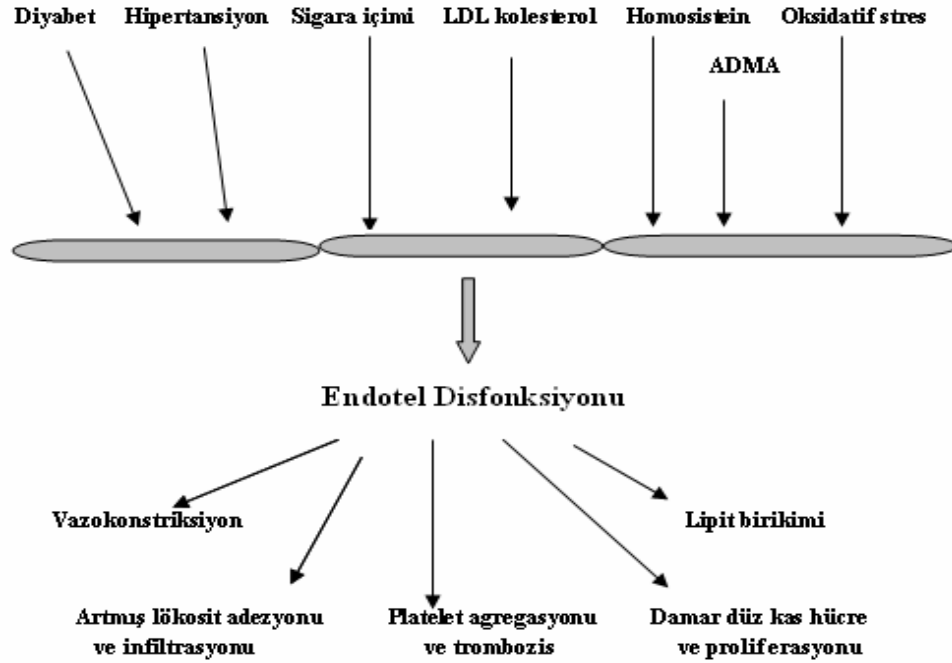
3.3.2.12 Endotel Disfonksiyonu

Son dönem çalışmalarda HT oluşumuna katkı yapan üremik ortam ve volüm değişiklikleri konularında yoğunlaşmalar oldu. Endotel fonksiyonları keşfedildikçe

ilginç ve çok önemli bir organ olarak yerini aldı. Normal endotel fonksiyonları:

1. Permiabilite
2. Metabolik aktivite
3. Lipid transportu
4. Vasküler tonus regülasyonu
5. Tromboz hemostazı
6. Anjiyogenez
7. İmmün yanıt
8. İnflamasyon
9. Proliferasyon

Endotel fonksiyonu normal seyrederken vücut için yararlı olan antitrombotik, vazodilatatör, büyüme inhibisyonu ve antiinflamatuvar faaliyetleri yapar. Endotel hasarlanması ve disfonksiyonu durumlarında vücut için zararlı sonuçları olan protrombotik, vazokonstrüktör, büyüme çoğalma uyaranları ve proinflamatuvar faaliyetleri yapar (Şekil 2) (212,213).



Şekil 2: Üremide endotel disfonksiyonun nedenleri ve etkileri (214).

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Endotel fonksiyon markerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Endotel fonksiyonu markerleri

| |
|---|
| Plazma ve İdrarda Nitrik Oksid (NO) ve metabolitlerinin direkt tespiti |
| Nitrik Okside bağlı vazomotor aktivitenin fonksiyonel testler aracılığı ile tespiti |
| İnvaziv Koroner testi |
| İnvaziv Ön Kol Platismografi testi |
| Noninvaziv Koroner Pozitron Emisyon testi |
| Noninvaziv Ultrason Metodu (Akıma Bağlı Vazodilatasyon = FMD) |
| Endotel Fonksiyonunun Dolaşımdaki Markerleri |
| Asimetrik Dimetilarjinin (Nitrik Oksid Sentazın endojen inhibitörü) |
| Endotelin-1 (ET-1) |
| Von Willebrand Faktör (vWF) |
| Doku Tipi Plazminojen Aktivatör (t-PA) |
| Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) |
| Adezyon Molekülleri |
| Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) |
| Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1) |
| Trombosit Endotelial Hücre Adezyon Molekülü-1 (PECAM-1) |
| E-selektin, P-selektin |
| C Reaktif Protein (inflamasyon markeri) |

Protrombotik Faktörler

Endotel tabakası trombosit fonksiyonunu, plazma koagülasyonunu ve fibrinolizi etkiler. Endotelin fizyolojik fonksiyonu antitrombotik bir yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmasını önlemektir (215). Endotel hasarlanması durumunda koagülasyonu önleyici koruyucu etkileri azalır, protrombotik bir yüzeye dönüşür. Endotel yüzeyinde prokoagülan etki yapan faktörler NOS, okside lipidler, shear stres, inflamasyon, yaşlanma ve hormonlardır (216). Koagülasyon aktivasyonu sadece tromboz ile sonuçlanmaz, aynı zamanda inflamasyonu ve hücrel proliferasyonda uyarır. İnflamasyon koagülasyonu artırır, antikoagülan yanıtları inhibe eder ve fibrinolitik kaskadı down regüle eder (216).

Prokoagülan faktörler: Platelet aktive edici faktör (PAF), Doku faktörü (TF), F VIII (von Willebrand), Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI), Endotelin (ET), Tromboksan A₂ (TxA₂) olarak bilinir (216). Von Willebrand Faktör (vWF) vasküler homeostazda önemli rol oynayan bir glikoproteindir. Hasarlanmış endotelden salınır ve koagülasyon kaskadının önemli parçasını oluşturur. Plazmada F VIII'i stabilize eder ve taşır, fibrin ve trombositin

zengin trombüs oluşturur, subendotelial bağ dokudaki spesifik reseptörlere bağlanarak trombosit adezyonunu uyarır. Plazmada artmış vWF düzeyleri endotel disfonksiyonunun önemli bir göstergesidir. Faktör VIII-vWF artışı kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditenin güçlü göstergesidir. Faktör VIII-vWF artışı Periferik Damar hastalığı olan kişilerde de görülür (217,218).

KBY'de endotel disfonksiyonu vardır ve endotele bağımlı vazodilatasyon azalmıştır. Serum von Willebrand faktör ve adezyon molekülleri düzeyinde yükselme, inflamatuvar sitokinlerin ve CRP yükselmesiyle yakın birlikteliktir. Total vücut nitrik oksid üretimi KBY hastalarında azalmaktadır. Endotele bağımlı vazodilatasyon bozukluğu hemodiyaliz tedavisiyle düzeltilmektedir, bu da diyaliz olabilen toksinlerin kısmen rol oynadığını gösterir. Nitrik oksid sentazın endojen inhibitörlerinden biri ADMA'dır, konsantrasyonu KBY hastalarında, sınırlı böbrek hastalarında, hatta GFR'si normal olan böbrek hastalarında artmaktadır. Son yayınlarda diyaliz hastalarında ADMA konsantrasyonunun kardiyovasküler olaylar için güçlü bir gösterge olduğu rapor edilmiştir (20).

Üremik hastalarda, serumda endotel aktivasyon belirleyicileri (von Willebrand faktör gibi) artmıştır. Üremililerde hipertansiyon, akım artışı, dislipidemi, lipid peroksidasyonunda artma, hiperhomosisteinemi, malnütrisyon sonucu L-argininin azalması, NO üretim inhibitörleri bozulmuş böbrek klirensi nedeniyle vücutta birikmeleri ve NO'in oksidanlarla peroksinitrite dönüşümünde artma endotel disfonksiyonunun olası nedenleridir (20). Damar endoteli; hemodinamiktir, damarın yeniden yapılanmasını, metabolik sentez yapan, inflamatuvar, anti ve protrombojenik olaylardan sorumlu, endokrin ve parakrin fonksiyonları olan çok aktif organdır. Shear stres ve basınç gibi mekanik uyarılara ve vazoaktif maddeler gibi hormonal uyarılara çok hassastır. Yanıt olarak, vazomotor fonksiyon, inflamatuvar olaylar ve hemostaz başlaması için gerekli maddeleri salgılar. Diğer organlarda olduğu gibi, disregülasyon, disfonksiyon ve yetmezliği görülür (219–221).

KBY'de endotel disfonksiyonu olduğu rapor edilmiştir (94). İlerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalar, kalp-damar hastalıkları için birçok risk faktörüne sahiptir ve bunların çoğu endotel disfonksiyonuyla ilgilidir (214).

3.3.2.13 Arteriyal Elastikiyet

Arter sisteminin elastikiyeti azaldığında arter içinde ilerleyen nabızda hızlanma, nabız basıncında artma, sistolik kan basıncında artma ve miyokard diyastol perfüzyonunda azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu durum hemen her diyaliz hastasında vardır. Artmış nabız hızı

hemodiyaliz hastalarında mortalite için güçlü bir göstergedir. Endotel disfonksiyonu, elastin hasarlanması ve mediyal kalsifikasyon elastikiyet kaybına katkı yaparlar (20).

3.3.2.14 İnterstisiyel Miyokard Fibrozu

Hem insan hem deneysel üremi durumlarında diffüz interstisiyel miyokard fibrozu ve kapiller basınçta azalma dikkati çeker. Otopsi çalışmalarında interstisiyel fibroz derecesi diyaliz tedavisinde kalma süresiyle ilişkili bulunmuştur ve başarılı böbrek transplantasyonu yapılanlarda dahi yıllar sonra devam ettiği saptanmıştır. İnterstisiyel fibroz diyastolik kompliyansı azaltır, aritmi oluşumunu kolaylaştırır, kapiller densiteyi azaltır ve hipoksiye eğilimi kolaylaştırır (222).

3.3.2.15 Hiperparatiroidi, Fosfat Retansiyonu ve Vasküler Kalsifikasyon

Kronik böbrek hastalığı olanlarda damarlarda kalsifikasyon riski çok yüksektir. Serum fosfat düzeyi kalsifikasyon gelişiminin kuvvetli göstergesidir, bu durum hemodiyaliz hastalarında mortalite için bağımsız bir faktördür. Ancak klinik çalışmalarla KBY ve diyaliz hastalarında fosfat birikiminin hiperparatiroidi, kalp fonksiyonları, miyokard kalsiyum içeriği ve vasküler kalsifikasyon üzerindeki etkilerini göstermek zordur. Son yayınlarda diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonun inhibitörü olan Ahsg/fetuin düşük serum düzeyleri ile vasküler kalsifikasyon riskinde ve mortalitede artış birlikteliği gösterilmiştir (223). Kalsiyumlu fosfat bağlayıcıların kullanılması ve kümülatif dozu ile koroner arter kalsifikasyonu gelişimi arasında pozitif ilişki Elektron BT tarama yöntemiyle gösterilmiştir. İlk bulgulara dayanılarak kalsiyum ihtiva etmeyen fosfat bağlayıcılarının kullanımında koroner arter kalsifikasyon gelişim oranı azaltılabilmektedir. Düşük kemik turnoveri olması paratiroid aktivitesinin baskılandığını ve kalsiyum-fosfatın kemik içinde tamponlanmasında azalma yoluyla vasküler kalsifikasyon oluşumu ile sonuçlanır. Düşük PTH düzeyleri olan diyaliz hastalarında düşük fosfat alımı ve malnütrisyon nedeniyle olduğu bilinen düşük yaşam süresi olmaktadır.

Kalsifik üremik arteriyolopati (kalsifilaksi) çok sık görülmektedir ve muhtemel nedeni kalsiyum ihtiva eden fosfat bağlayıcılarının yaygın kullanımınıdır. Diğer risk faktörleri kadın cinsiyet, hiperfosfatemi ve hipoalbuminemi (20).

3.3.2.16 Primer Hiperoksalüri

KBY hastalarında plazma kalsiyum oksalat supersaturasyonu sürekliliğinde primer hiperoksalüri ortaya çıkar. İntensif diyaliz yoluyla korunmadıkça veya erken transplantasyon

yapılmadıkça sistemik oksalozda kalsiyum oksalat kristallerinin retinada, damarların mediya tabakasında ve miyokardta depolanması ile periferik gangrenler, kardiyomiyopati ve kalp blokları meydana gelir (20).

3.4 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıkta Klinik

3.4.1 Sol Ventrikül Hipertrofisi

ABD renal Data Sistemi ve İtalyan hemodiyaliz kayıtlarına göre; HD hastalarındaki mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıktır. HD hastalarının büyük bir çoğunluğunda SVH mevcuttur ve uzun bir dönemde kardiyak miyozit apoptozisi, fibrozis, kapiller hasar ve sonuçta iskemik kalp hastalığı ile sonuçlanmaktadır (224). SVH, hastanın sağ kalımı ile koreledir ve regresyonu, düzelmiş bir kardiyak outcome ile ilişkilidir (222). HT ve SVH arasında güçlü bir ilişki vardır ve patogenezleri bir seri nedene bağlıdır, bu nedenler: Aşırı sıvı ve tuz yüklenmesi, AV fistül ve anemiye sekonder hiperkinetik akım, hiperparatiroidizm, artmış glikasyon son ürünlerine bağlı ileri ateroskleroz, oksidatif stres ve hiperhomosisteinemi (28). HT ve SVH gelişiminde aşırı sıvı yüklenmesinin rolüne rağmen bu olasılık tanı ve klinik takip ile test edilmemiştir (225).

SVH böbrek replasman tedavisi altındaki hastalarda erken ölüm açısından güçlü bir göstergedir (20). İlerleyen böbrek hastalığı sürecinde SVH erkenden teşekkül eder, ekskretuar fonksiyonlar henüz normal iken dahi saptanabilir. Polikistik böbrek hastalığı olup normotansif seyreden hastalarda SVH varlığı özellikle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, endotelin sistemi ve sempatik aktivite artışı gibi nöroendokrin faktörlerin önemini gösterir. Böbrek fonksiyonlarının progresif kaybında anemi, volüm yüklenmesi ve hiperparatiroidi durumları birlikte SVH oluşum riskini arttırmaktadır (22). Bununla birlikte, aneminin LVH'deki rolü ile ilgili zıt bulgularda yer almaktadır. Örneğin, Foley ve ark. (226) yaptıkları çalışmada, epoietin α ile aneminin düzeltilmesinden sonra SVH' de bir regresyon olmadığını göstermişlerdir.

Sol Ventrikül Hipertrofisi duvar geriliminin normalleştirilmesi için primer adaptif yanıt olarak meydana gelir. Duvar gerilimi oranına bağlı olarak, sol ventrikül çapı ve sol ventrikül duvar kalınlığına bakılarak doğrudan hipertrofi saptanmaktadır. Hipertansiyonlu bir hastada duvar kalınlığının artması veya volüm yüklenmesi sonucu sol ventrikül dilatasyonu hastalarda duvar geriliminin normale döndürülmesi çabasının sonucudur. SVH yapan etmenlere bağlı olarak hipertrofi paterni değişik şekillerde ortaya çıkar (226).

Hipertansiyon ve büyük damarlarda komplians azalması sonucunda basınç artışı olur ve “konsantrik hipertrofiye” neden olur. Hipertrofi olmaksızın volüm yüklenmesi durumunda

sol ventrikül duvarı normale göre daha incelerken volüm yüklenmesine adaptasyon gösterir ki bu SVH'nin "egzantrik hipertofi" adı verilen bir formudur. Bir üçüncü formu ise "asimetrik hipertofi" olup, septal duvarda hipertofi olurken serbest duvarda hipertofi gelişmez, bu durum aşırı sempatik aktivite durumlarında meydana gelir. Bunların birbirinden ayrılması hipertofi nedenleri ve öyküleri açısından önemlidir. Dördüncü form "sol ventrikül dilatasyonudur" sol ventrikül hipertosifi adaptasyon yeteneği azalmış hastalar olarak kabul edilir ve kötü sonuç açısından güçlü bir gösterge olarak kabul edilir. Sol kalp boşluğu progressif olarak artar, duvar kalınlık oranı (muhtemelen kapiller basınçta azalma ve interstisiyel fibroza bağlıdır) veya basitçe SVH sonucu olduğu kabul edilir (227).

3.4.2 Diyastolik Disfonksiyon

Anormal diyastol gevşemesi sıklıkla ekokardiyografi sırasında mitral kapaktan 'e' (erken, pasif) ve 'a' (atriyal, aktif) diyastol kan akım hızlarının ölçümünde saptanır. Sol ventrikül kompliansında azalma gevşemede bozulmaya ve e/a oranında azalmaya neden olurken, bu durum SVH olan üremik hastalarda sıklıkla görülmektedir. Diyastolik disfonksiyon olanlarda diyaliz sonrasında hipotansiyon görülmesi sıktır, sol atriyal dolmada küçük miktarda azalma olması kardiyak atımı önemli derecede bozar. Hiperkalemi diyaliz hastalarında sık görülür ve diyastolik dolumda yetersizliğe neden olur. SVH olmaksızın üreminin tek başına diyastolik disfonksiyona neden olduğuna dair kanıt yoktur (20).

3.4.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Aterosklerozis

Önceden ateroskleroz öyküsü olmayan KBY hastalarının arterlerinde baskın histolojik bulgular intimada fibroz kalınlaşma, internal elastik membranda kırılmalar, mediyal kalsifikasyon ve lipid depolanmalarının olması göze çarpar. Bu lezyonlar yaşlanma durumunda görülen bozukluklara çok benzer, hatta hipertansiyondan korunan hayvanlarda da görülür. Üremik hastalarda intima medya kalınlığında artma yaşla, sigara içimiyle, serum fosfat ve/veya paratiroid hormon düzeyi ile ilişkilidir, sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte ve mortalite artışında bağımsız risk göstergesidir. Bu anatomik değişikliklerin uzunluğu arter kompliyansının azalmasının belirleyicidir (228).

Üremide arteriyel kalsifikasyon sık görülür, direkt radyografilerin incelenmesiyle saptanabilir, diyalize girme süresi, yaş, plazma fosfat ve 1,25 vitamin D konsantrasyonları arttıkça görülmesi artar. Bununla birlikte üremik hastalarda koroner arter kalsifikasyonunun prognostik önemi açık değildir (229).

Kalsifik üremik arteriyolopati (kalsifilaksi) küçük arteriyol ve venüllerde şiddetli intimal hiperplazi, sıklıkla trombozlar, rekanalizasyon komplikasyonlarıyla seyreden, sonuçta ağırlı cilt nekrozu ve periferik gangren ile biten bir sendromdur.

Hipertansif diyaliz hastalarında venöz komplians ve ven mediya tabakasında azalma saptanırken normotansif diyaliz hastalarında saptanmamıştır. Azalmış venöz komplians sodyuma duyarlı esansiyal hipertansiyon olarak tabir edilen aşırı miktarda tuz alan hastalarda görülürken, diyaliz hastalarında sodyum dengesinin venöz komplians üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. İntradiyalitik hipotansiyona katkıda bulunan nedenlerden biriside venokostriksiyon yetmezliğidir (20).

Günümüzde subklinik veya preklinik ateroskleroz(AS)'un saptanması için tam bir tanısal testin olmaması erken dönem aterosklerotik lezyonların tanısı ve izlenmesine engel olmaktadır. Subklinik aterosklerotik hastalığın tanı ve izleminde kullanılan testler şunlardır (230):

1. Ayak bileği-brakial kan basıncı indeksi (ankle-brachial blood pressure index-ABI): Alt ekstremite periferel arter hastalığı şüphesini teyit etmek için kullanılan basit, ucuz ve noninvaziv bir testtir. Koroner kalp hastalığı yüksek olan kişiler için tanısal bir test olarak kullanılır.

2. Miyokardiyal iskemi testleri: Miyokardiyal iskemiye saptayabilmek için kullanılacak testler eksersiz elektrokardiyogram, miyokardiyal perfüzyon görüntüleme yöntemleri (koroner anjiyografi, sintigrafi) ve stres ekokardiyografidir. Ancak bu testler sadece klinik şüphesi olan seçilmiş kişilerde uygulanmalıdır.

3. Aterosklerotik plak yükünün saptanmasında kullanılan testler:

a. Koroner kalsiyum skorunun saptanması: Subklinik koroner aterosklerozisin bir göstergesi koroner kalsiyumun saptanmasında “Electron beam computed tomographi” veya “spiral CT” kullanılabilir. Koroner kalsiyum miktarı koroner plak yükü ile pozitif ilişkilidir. Yüksek koroner kalsiyum skoru major koroner olaylar için güçlü bir göstergedir. Yüksek riskli kişilerde tanı aracı olarak kullanılması tavsiye edilmektedir.

b. Karotid intima-media kalınlığının (IMT) ölçülmesi: Karotid arterin intima-media kalınlığının ölçülmesinde ultrasonografi kullanılmaktadır. Karotid AS'in koroner AS'in ciddiyeti ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır.

Karotid Arter İntima Media Kalınlığı Ölçülerek Aterosklerozun Değerlendirilmesi:

Erişkinlerde yapılan çalışmalar karotid arter intima-media kalınlığının ölçümünün subklinik AS'nin saptanmasında önemli bir belirleyici olduğunu gösterilmiştir (231–236). Ardışık ana karotid arter intima-media kalınlığı ölçümünün, koroner olayların izlenmesinde muhtemel olarak önceden söyleyebilme değerine sahip olduğu ve bu tekniğin zamanla üremik hastaların izleminde de kullanışlı bir teknik olacağı düşünülmektedir (232). Benedetto ve ark. (237) SDBH'li 138 hastalık bir çalışma yapmıştır. Yaptıkları çalışmada ana karotid arterin

çapı ve IMT ölçülmüş. Bu çalışma sonucunda IMT' nin konsantrik tipte SVH ile birlikte olduğunu görmüşlerdir. IMT'nin kardiyovasküler ölüm için bağımsız bir gösterge olduğu, buna karşılık ana karotid arter internal çapının kardiyovasküler sonuçlar açısından bir önemi olmadığı bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalar HD hastalarında IMT'nin kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir (238–240). Son evre böbrek hastalarında büyük arterlerin yapısı ve fonksiyonu değişmektedir. Bu değişiklikler arasında; arteryel dilatasyon, intima-media kalınlaşması ve damarların sertliğinde artış yer almaktadır ve bu değişiklikler SDBH hastalarındaki morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar için artmış olan risk göstergeleridir (241–246). SDBH' lilerdeki büyük arter yapısı ve fonksiyonunu, vücut sıvısının dağılımının etkileyip etkilemediği halen belirsizdir (247, 248). Fagugli ve ark. (249) uzun dönem HD hastalarında ECF ve ICF oranının, büyük arterlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle kuvvetli bir ilişki halinde olduğunu bildirmiştir. Yüksek ECF-ICF oranı, HD' lilerde artmış morbidite ve mortaliteyle alakalı olduğu da çalışmalarda bildirilmiştir (241–244). Bu durum, HD hastalarında anormal vücut sıvı dağılımının büyük arter hasarında rol oynadığını göstermektedir. ECF-ICF oranı HD hastalarında büyük arter yapı ve fonksiyonlarının majör bir bağımsız belirteçidir. Nonüremik hastaların epidemiyolojik çalışmaları, artmış sodyum alımının KB seviyesi ve aterosklerozdan bağımsız olarak büyük arter yapı ve fonksiyonları değiştirdiğini göstermiştir (156). Sonuç olarak artmış ECF' nin arteriyel luminal alan dilatasyonunu ve duvar hipertrofisini indüklediği (157) ve endotelial fonksiyonları değiştirdiği ve bu sayede SDBH'lerinde vasküler yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler olduğu gözlenmiştir.

3.4.4 Otonom Disfonksiyon

KBY hastalarında yaşlanma, hipertansiyon ve volüm yüklenmesi nedeniyle barorefleks duyarlılığında azalma, damar elastikiyetinde azalma muhtemeldir, ancak gerçek nöropati varlığı açık değildir. KBY hastalarında değişen otonomik fonksiyonlar ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki rapor edilmemiştir.

Sempatik sinir deşarj artışları Mikronörografik yöntemle saptanabilmektedir. Bu durum KBY hastalarında saptanırken, önceden bilateral nefrektomi yapılan hastalarda saptanmamıştır, bu da sempatik sinir deşarjları artışında afferent yolu hastalıklı böbreklerin oluşturduğunu gösterir. Dolaşımdaki katekolaminler artarken, adrenoreseptör sayısında, α ve β stimülasyonlara pressör yanıtta down regülasyon meydana gelir. Sempatik uyarıya pressör

yanıtta down regülasyon olması, volüm çekilmesi sırasında hipotansiyon oluşumuna katkı yapabilir (20).

3.4.5 Kapak Hastalığı

KBY hastalarında mitral kapak anulusu ve aort kapak uçlarında kalsifikasyon görülmesi yaygındır. Annuler kalsifikasyona neden olan risk faktörleri hiperparatiroidi öyküsü, kalsiyum fosfat üretiminde artma, diyalize girme süresi, hipoalbuminemi ve yaşlanma olarak sayılabilir. Kalsifikasyonlar kapaklarda kaçak, hemodinamiyi bozabilen stenozlar (özellikle aort kapakta), yapısal bozukluklar ve his bandı tutulumuyla oluşan komplet kalp blokları görülür.

KBY hastalarında hipervolemi ve kapak açıklığı dilatasyonları sonucunda mitral ve aort kapaklarında fonksiyonel kaçaklar sıklıkla oluşur. Volüm fazlalığı ultrafiltrasyon ile düzeltildiğinde kapaklardaki kaçak kaybolur. Bu yöntem yapısal kalp bozukluğu ile fonksiyonel volüm yüklenmesi bozukluğunu birbirinden ayıracak tek yol gibi görülmektedir.

İnfektif endokardit KBY hastalarının %2-4'ünde görülür, özellikle damar giriş yerinden infeksiyon ajanının alınmasıyla hemodiyaliz hastalarında daha sıktır. Major neden geçici santral venöz kateterlerdir, bunlar sıklıkla birkaç haftada periferik dokulardan bakteriyel kolonizasyona uğrarlar. Dental girişimler daha az sıklıkla önem taşır. Kalsifiye kapakların infeksiyona zemin olduğu açık değildir. Aort kapak mitrale göre, sol kalp sağa göre daha sık tutulur. Diyaliz tedavisi almayan, kalp yetmezliği sonucu kapak yer değişikliği olan, erken cerrahi tedavi yapılmayan hastalarda mortalite oranı yüksektir (20).

3.5 Üremik Hastalarda Kardiyovasküler Sendromların Tedavisi

3.5.1 Aritmiler

Üremik hastalarda özellikle diyaliz tedavisi alanlarda aritmiler sık görülen bozukluklardır. KBY hastalıklarında ani ölüm mortalite nedenleri arasında önemli yer tutar. Bir yayında tüm ani ölümlerin %80'i ventriküler fibrilasyon ve buna bağlı asistoli sonucunda olduğu gösterilmiştir. KBY ve aritmi olan hastalarda ana metabolik bozukluk hiperkalemi olarak saptanmıştır ancak kalsiyum ve magnezyumun da gözden geçirilmesi gereklidir. Hiperkalemi asistolik kardiyak arrest ile sonuçlanabilir. Diyaliz hastalarında sayısız EKG anormallikleri rapor edilmiştir. Bu anormallikler yapısal kalp bozuklukları, kardiyak dolum değişiklikleri nedeniyle de olabilir ve hemodiyaliz tedavisiyle düzelebilir veya düzelmeyebilir. KBY hastalarının EKG'lerinin dikkatle yorumlanması gereklidir (Tablo 10) (20).

Tablo 10: Kronik böbrek yetmezliği hastalarında elektrokardiyografik anormallikler

| EKG alanı | Değişiklikler ve yorumlanması |
|--------------------|--|
| P-R intervali..... | Genellikle normal, diyalizin ileri dönemlerinde uzama, mitral kapak anulusu ve hiss bandı kalsifikasyonlarına bağlı kalp blokları riski gelişir. |
| Q-T intervali..... | Amplitüd: UF sırasında artabilir(SV çapı ile korele), SVH voltaj kriterleri hastaların %50'sinden fazlasında saptanır. Süresi: HD hastalarında uzar, hiperkalemide uzar. |
| ST segmenti..... | HD sırasında düşer (KAH işareti değildir), hiperkalemide düşebilir veya yükselir. |
| T dalgası..... | Hiperkalemide yükselir, Anteroseptal SVH'ta ters dönebilir. |
| Ritim..... | HD sırasında atriyal ve ventriküler aritmi riski yükselir. Risk faktörleri: SV disfonksiyonu, düşük diyalizat K düzeyleri, duvar hareket anormallikleri, bilinen KAH, Talyum redistribüsyon pozitifliği, kalp glikozitleri kullanımı. |

UF: Ultrafiltrasyon, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi, KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY hastalarında aritmilerin sık görülmesi ve inatçı seyretmesinin ana nedeni miyokarda ciddi hipertrofi olmasıdır. Hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisi, iskemik koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğine neden olarak fatal aritmiler olmaktadır (250). Bu nedenle KBY hastalarında en önemli unsur spesifik antiaritmik ilaç tedavisi kadar bu kolaylaştırıcı zeminin düzeltilmesidir. SOLVD çalışmasıyla sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda Enalapril kullanımının atriyal fibrilasyon oluşumunu %78 oranda azalttığı rapor edilmiştir (251). ACE inhibitörleri SVH'li hastalarda artmış sempatik aktiviteyi önlemeleri nedeniyle aritmileri ve kardiyak olayları azaltıldığı gösterilmiştir. Son olarak serum potasyum ve kalsiyum oynamaları önlenmesi, ani ölümlerin azaltılması bakımından β bloker ilaçları yararlı olabilir (252).

3.5.2 Pulmoner Konjesyon ve Sol Ventrikül Fonksiyonu

Nefes darlığı üremik hastalarda çok sık karşılaşılan semptomdur. Pulmoner konjesyon, akciğer infeksiyonları, dispneyle sonuçlanan damarsal ve inflamatuvar olaylar gibi değişik hastalıklarda ortak semptomdur. Kuru ağırlığı sağlamada sıvı ve tuz kısıtlanması ihmal edildiğinde hastalarda pulmoner konjesyon meydana gelebilir. Hipervolemi ile pulmoner konjesyon ve sol ventrikül disfonksiyonu arasındaki kritik ayırımı yapmak için sadece sıvı uzaklaştırılması yapılabileceği gibi ACE inhibitörleri ve venodilatör ilaçlar verilebilir. KBY hastalarında juguler ven nabzında yükselme, gallop ritim, hepatomegali ve periferik ödem gibi

klirik bulgular bu ayırımı yapılmada yardımcı olmaz. Ancak bu bulgular kötü prognozun işareti olarak kabul edilir (20).

3.5.3 Göğüs Ağrısı

Göğüs ağrısı olan üremik hastada tüm ayırıcı tanılar gözden geçirilmelidir. Bunlara ek olarak iki önemli durum olan perikardit ve koroner arter hastalığının sıra dışı klinik görünümüne dikkat edilmelidir.

Üremide iki çeşit perikardit görülür. Tedavi edilmemiş üreminin son fazında görülen üremik perikardit günümüzde nadir olarak diyaliz öncesinde saptanır. Daha sık olarak diyalize bağılı perikardit durumları görülür, hastaları %10'unda mortalite nedeni olup sıklığı azaltılabilir. Diyalize bağılı perikardit hastalarda sıkça rastlanır ve genellikle altta yatan başka durumlara bağılı olarak ortaya çıkar. Patogenezi tam açıklanamamıştır. Volüm yüklenmesi en sık olmak üzere, Sistemik lupus eritematoz gibi altta yatan hastalıklara bağılı olabilmektedir. Perikardiyal ağrı ve ateş en sık semptomlardır. Perikardiyal sürtünme sesi geçici olarak duyulabilir. Klasik EKG bulguları az bir hasta grubunda olurken, hastaların %90'ından fazlasında tanı EKO ile konulmaktadır.

Tamponad riski olan perikarditli hastaların hastanede takip edilmesi uygundur. Birçok hastada perikardiyal efüzyon haftalar içinde geriler, belki altta yatan hastalığın düzelmesiyle olmaktadır. Günlük diyaliz yapılması da seçenektir, fakat her hastada yararlı olmaz. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar ateşi azaltırken diğer komplikasyonlar üzerinde etkisizdir. Diyaliz sırasında venöz dönüşün azalması tamponadı presipite edebilir, hedef kuru ağırlıktan biraz yukarıda tutulmalıdır.

Ateş, kalp yetmezliği bulguları, hemodinamik instabilite, nötrofili ve geniş efüzyon olması perikarditin gerilemediğini gösterir. Klinik veya EKO bulgularıyla tamponad (paradoks nabız, önceki kuru ağırlıklarında hipotansiyon, EKO'da diyastolik kollaps) başlangıcı tespit edilen hastalara ileri müdahale yapılmalıdır. Genellikle perikardiyosentez ve beraberinde lokal kortikosteroid enjeksiyonu uygulanırken, tekrarlırsa endoskopik veya cerrahi perikardiektomi yapılabilir (20).

3.5.4 Anjina ve Koroner Arter Hastalığı

Değişik klinik olaylara bağılı olarak koroner damarlarda ateromatöz hastalık gelişmesi ile tipik anjina ortaya çıkar ve invaziv koroner girişim endikasyonu doğar. Hemodiyaliz hastalarında anjina sıklıkla aritmiler ve hipotansiyona bağılı olarak gelişir. Anemi yeterince tedavi edilmediğinde miyokard oksijen dağılımı yeterli olmaz ve anjina ortaya çıkar (253).

KBY hastalarında iskemik ağrı uzamış ise miyokard infarktüsü tanısı EKG ve kardiyak enzim ölçümü ile kolayca koyulabilir. Sınırdaki kreatin kinaz MB yüksekliği KBY hastalarında kalp hastalığı olmaksızın da görülen bir durum olup spesifik değeri yoktur. KBY hastalarında minör Troponin I ve Troponin T yükselmesi sıklıkla rastlanır. Özellikle Troponin T ılımlı yükselmeleri KBY hastalarında kardiyovasküler olay markeri olarak rapor edilmektedir. Troponin T minör yükselmeleri özellikle SVH olan KBY hastalarında görülmektedir, bu durum belki de altta yatan subklinik instabil koroner hastalığının gözden kaçması ile olmaktadır. KBY hastalarında tüm bu tanı araçlarının normalin 4 kat fazlası kadar artması durumunda akut koroner sendrom tanısı koyulabilirken, böbrek hastası olmayanlarda tipik ağrı öyküsü, EKG ve daha düşük enzim yükselmelerinde akut koroner sendrom tanısı konur. Miyokard infarktüsü gelişen olgularda trombolitik ilaç verilmesinin önemi kritiktir.

Hemodiyaliz hastalarında miyokard infarktüsü prognozu sıklıkla kötüdür, rutin trombolitik kullanımında bir yılda %62, iki yılda %74 mortalite rapor edilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında trombolitik ilaç kullanım oranı düşüktür, çünkü miyokard infarktüs kliniği bu hasta grubunda atipiktir ve geç fark edilir (254). Diyalize girmeyen KBH'da da prognoz kötüdür. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda akut miyokard infarktüsü prognozu diyaliz hastalarından daha iyidir, bu beklide renal transplantasyon için iyi durumdaki hastaların seçilmesinden kaynaklanmaktadır.

3.5.5 Koroner Anjiyografi

Anjiyografi; semptomatik anjina, kanıtlanmış miyokard infarktüsü, EKO'da duvar hareket bozuklukları, egzersiz sonrası veya dipiridamol sonrası anormal Talyum²⁰¹ dağılımı gibi klinik durumların varlığında endikedir. Koroner arterleri normal olsa da, KBY hastalarında şiddetli anemi, SVH, kalsifik üremik arteriyolopati gibi küçük damar hastalığı olması, endotel disfonksiyonu, kapiller düzenin bozulması, büyük damarlarda kompliyansın azalması, yüksek nabız basıncı ve diyastolik perfüzyonda azalma ile sonuçlanan yüksek anjina insidansı vardır. KBY hastalarında anjina semptomu olmaksızın şiddetli koroner arter hastalığı olması çok enderdir (253). Koroner hastalık olduğunda ise kalsifik ve yaygın olup revaskülarizasyonu zordur.

KBY nin tek başına progresif koroner ateroskleroz riski yapıp yapmadığı açık değildir. Birçok diyaliz hastası uzun yıllar diyaliz tedavisi almalarına rağmen koroner hastalık geçirmemişlerdir. Diyalize başlanılan ilk yıl koroner arter hastalığı için en yüksek risk dönemidir. Toksik akümüasyonu tolere edilebilir en yüksek düzeye ulaştığında, henüz yeni diyaliz endikasyonu alan bir KBY hastasında, koroner arter hastalık riski esasen en yüksek

konumdadır (186). Renal replasman tedavisi verilmeye başlanmasıyla üremik toksin uzaklaştırılmasıyla potansiyel kardiyovasküler riskin giderek azalması beklenir. Tekrarlayan anjiyografilerle diyaliz tedavisindeki benzer risk faktörleri olan bazı hastalarda koroner arter hastalığının progresyon gösterdiği, bazı hastalarda progresyon göstermediği çalışmalarla gösterilmiştir.

3.5.6 Koroner Revaskülarizasyon

Genel toplumda revaskülarizasyon olunca semptomlar geriler ve prognoz düzelir. Genel prognoz lezyon tutulum büyüklüğüne göre değişir, 3–4 damar hastalığı olanlarda prognoz kötü olup transplantasyon önerilirken, KBY hastalarının hangilerinde damar revaskülarizasyonu sağlandığında prognozun iyi olacağı açık değildir. Bazı ciddi çalışmalarda KBY hastalarında balon anjiyoplasti sonrası restenoz oranları çok yüksek rapor edilmiştir, bunlardaki çok kalsifiye lezyonlar saptandığından çevresel atarektomi, stent, heparinli veya rapamisinli stentlerin takılması daha yararlı olabilir kanaati oluşmuştur. Koroner kalsifikasyon durumu anjiyoplasti sırasında disseksiyon riskini arttırır.

Koroner arter baypas grefti (KABG) KBY hastalarında güvenli ve efektiftir, ancak aynı kardiyak hastalık şiddeti olan fakat böbrek hastalığı olmayanlara göre postoperatif morbiditeleri daha fazladır (mekanik ventilasyonda kalma süresi, inotropik alma, yoğun bakım ünitesinde kalma uzunluğu ve hastanede kalma süresi bakımından). Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda prognoz kötüdür. Halen açık olmayan konu 3 koroner damar tutulumu olup asemptomatik olan KBY hastalarında KABG yapılmalıdır yoksa kardiyovasküler düzenleyici ilaçlar verilip hemodiyalize devam edilerek bekletilmelidir.

Normal böbrek işlevi olanlara göre ılımlı böbrek yetmezliği olanlarda (serum kreatinin >1.4mg/dl) KABG sonrası ölüm riski 7 kat artar. Henüz diyalize girmeyen KBY hastalarına KABG yapılmasının irreversibl böbrek işlev kaybına dönüştürme riski vardır. Bu hastalarda yoğun tıbbi tedavi ile birlikte anjiyoplasti tercih edilmesi, geçici olarak yararlı olabilir. Kontrast nefropati riski de vardır. Böbrek fonksiyonları azalmış iken cerrahi revaskülarizasyon düşünülüyorsa, birkaç kez hemodiyaliz yapılmasının semptomatik ve prognostik yararı olur.

26 tip1 diyabet hastasında KABG ve tıbbi ilaç tedavileri karşılaştırılan bir çalışmada, KABG dikkat çekici olarak üstün çıkmıştır. Ancak tıbbi ilaç tedavisinde aspirin ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri verilirken, modern tedavide güncel olan lipid düşürücü ilaçlar ve β bloker ilaçlar kullanılmıştır (255).

3.6 Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Tedavisi

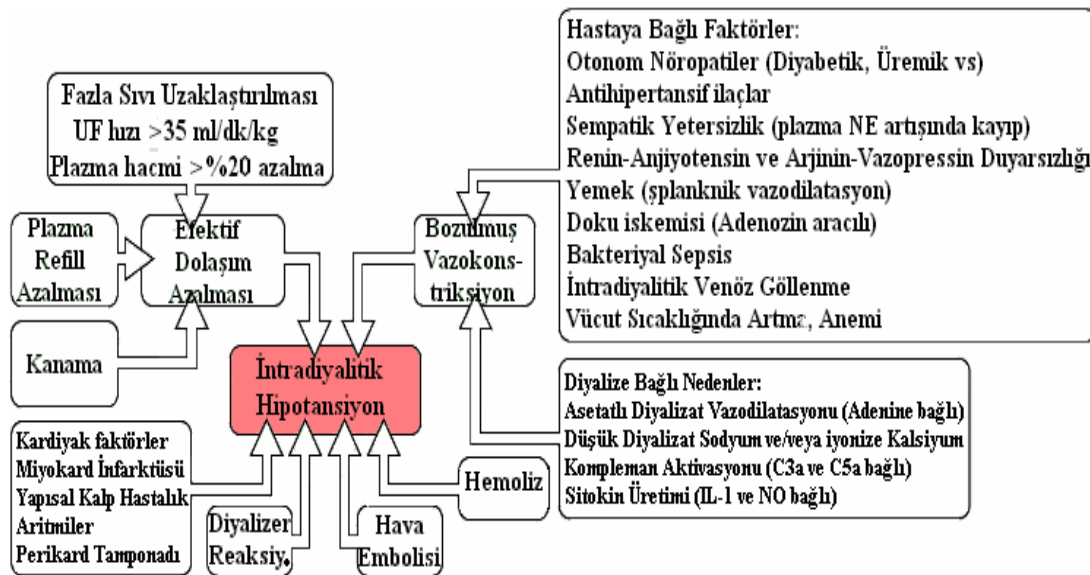
3.6.1 Geleneksel Risk Faktörleri

Böbrek hastalığı olanlarda ne yazık ki birçok kardiyovasküler riski göz önünde bulundurmamak gerekir. Kardiyovasküler hastalığı da olan böbrek hastalarının tedavisi, aynı zamanda bu risk faktörlerinin de dikkatlice saptanmasını ve spesifik tedavisini gerektirir. Genel toplumda bu risklerin tedavisindeki yararın ötesinde böbrek hastalarında bu risklerin düzeltilmesinin yararı daha belirgindir. Böbrek hastalarında kardiyovasküler olay oranı çok yüksektir, bu hastalar “en yüksek riskli” grup olarak ayrılmalı ve mutlaka tedavileri verilmelidir (256).

3.6.2 Kuru Ağırlık Metoduyla Kan Basıncı Düşürülmesi (bakınız konu 3.2)

3.6.3 Hipotansiyon

Akut semptomatik hipotansiyon hemodiyaliz sırasında görülen en sık komplikasyondur (257). Karmaşık bir patogenezi vardır, dolaşımdaki volüm değişikliği, periferik vasküler direnç, venöz tonus, miyokard kompliyansı ve kontraktilitesi, otonomik fonksiyon, gıda alımı ve vazoaaktif ilaçların alımından etkilenir (Şekil 3). Ancak hastaların çok büyük bir kısmında interdiyalitik dönemde aşırı alınan kiloların 4 saatlik seans sırasında hızlı ultrafiltrasyonu, damar elastikiyetinin ve endotel fonksiyonlarında bozulmalar olması neticesinde hipotansiyonlar olmaktadır. Az İDKA olduğunda veya uzatılmış sürede ve yavaş ultrafiltrasyon yapıldığında hipotansiyon atakları önemli ölçüde önlenmektedir.



Şekil 3: İntradiyalitik hipotansiyon nedenleri

3.6.4 Hiperlipidemi

Genel tedavi yaklaşımı içinde anormal yükselmiş olan kolesterol düzeyleri saptandığında tedavi verilmesi önerilmektedir. Böbrek hastalığı olmayanlarda HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) kullanılarak başlangıçtaki kolesterol düzeylerini düşürmek suretiyle kardiyovasküler olay riski çok belirgin oranda düşürülür. Bu başarılı sonuçlar nedeniyle böbrek hastalığı olanlarda da beraberinde egzersiz yaptırılarak, diyetlerinde obezite ve glisemi kontrolü sağlanması ve statin grubu ilaçların kullanılması tercih edilmelidir.

Daha önce ifade edildiği gibi KBY hastalarındaki dislipidemi paterni genel toplumdaki hastalardan farklı olarak birçok hastada total kolesterol düzeyleri normal sınırlarda olsa da TG yükselmiş ve kolesterol kompozisyonu bozulmuştur.

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda kolesterol düzeylerine bakılmaksızın statin kullanılmasının yararı olabilir. Özellikle LDL veya total kolesterol düzeyi yüksek hastalarda kardiyovasküler olaylardan korunmak öncelikli kullanım amacı olmalıdır. Hem genel toplumda hem böbrek hastalarında gerçek trigliserid düzeltilmesi çok az oranda başarıldığından yararı da az olmaktadır. Fibrik asit türevleri hipertrigliseridemi tedavisinde tercih edilir ancak bunların bir miktar nefrotoksitesisi olabilir (258).

3.6.5 Aspirin

Doğrudan delil olmasa da, kontrendikasyon olmamak kaydıyla 75–150 mg/gün düşük doz aspirin herhangi bir böbrek hastalığı veya kardiyovasküler hastalığı olanlara verilmesi önerilir. Düşük doz aspirinin birçok olaydan koruyucu olmakla birlikte KBY hastalarında gastrointestinal kanama riski de vardır (20).

3.6.6 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Hipertansiyonda kullanılmalarının yanında, özellikle proteinüri, hipertansiyon iskemik nedenli sol ventrikül yetmezliği, ılımlı veya şiddetli SVH bozukluğunda etkin geriletme yapması nedeniyle kullanılması önerilmektedir. Sıkı volüm metodu uygulayan hemodiyaliz hastalarında antihipertansif ilaç kullanımı önerilmez (20).

3.6.7 β -Adrenoreseptör Blokerleri

β -adrenoreseptör blokerler trombolitiklerle, aspirinle, ACE inhibitörleriyle birlikte kullanıldıklarında miyokard infarktüs sonrası mortaliteyi azaltırlar. Kontrendikasyon yoksa MI korunmasında kullanılmalıdır. Bu ilaçların yüksek riskli cerrahilerden sonra, özellikle diyaliz hastalarına böbrek transplantasyonlarından sonra kullanılması önerilir (20).

3.6.8 Trombolitik İlaçlar

Böbrek hastalığı olmayanlarda olduğu gibi böbrek hastalarında da miyokard infarktüsü geçirenlerde trombolitik ilaç kullanılması önerilir (20).

3.6.9 Egzersiz

KBY hastalarında egzersiz yapılmasının kardiyovasküler olay risklerini azalttığı ve yaşam kalitesini yükselttiği gösterilmiştir. Yapabilen tüm hastalara egzersiz önerilmelidir (20).

3.6.10 Kronik Böbrek Yetmezliğine Spesifik Risk Faktörleri

Hipervoleminin kontrolü ve tekrarlayan hipervolemilerden korunulmasının kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı henüz kesin değildir. Uzatılmış diyaliz yapılmasının tüm kardiyovasküler yararları ise tartışmalıdır. Uzatılmış diyaliz ile ilgili dikkat çekici sonuçlar Tassin sonuçlarında görülmüştür (28). Ancak bu program için uygun görülmeyen hastalar yanında uzatılmış diyalize seçilmiş hastalarda hiçbir antihipertansif ilaç kullanılmaksızın normal KB ve normal volüm durumu oluşturulmasında belirgin başarı sağlanmıştır. Kuru ağırlığın saptanmasında altın standart halen belirlenmemiş olup hastalar bireysel olarak ele alınmaktadır.

Hızlı ultrafiltrasyon yapılarak kan basıncının ani düşürülmesi, özellikle diyastolik disfonksiyonu olanlarda kardiyak iskemiye şiddetlendirebilir. Bu durum özellikle arteriyal kompliyansı azalmış kişilerde meydana gelirken, sistolik hipertansiyonlu hastalarda diyastol sırasında koroner arterlerin perfüzyonunda bozulma ile sonuçlanmaktadır. Bu sonuçlara bakılarak kısa diyaliz birçok hasta için elverişli değildir ve bunlarda konvansiyonel hemodiyaliz veya periton diyaliz tercih edilmesi önerilmektedir (20).

3.6.11 Anemi

SVH geriletilmesi veya diğer kalp hastalıkları açısından hedef hematokrit değeri net olarak belirlenmemiştir. Aneminin kısmen düzeltilmesi mutlak olarak SVH’inde gerileme sağlamaktadır ve birçok çalışmada hematokrit düzeyleri ile mortalite arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte son bir çalışmada önceden kalp hastalığı olan KBY hastalarında hematokrit düzeyi %42 olanlarda %30 olanlara göre nonfatal miyokard infarktüs insidansı daha fazla saptanmıştır (259). Bu beklenmeyen sonuç izah edilememiştir, demir destek tedavisinin fazla olması lipid peroksidasyonuna yol açarak katkı yapmış olabilir. Yüksek risk grubundaki hastalarda aneminin kısmen düzeltilmesi önerilmektedir. Kalp hastalığı olmayanlarda ise aneminin kısmen düzeltilmesi yaşam kalitesinin ve egzersiz kapasitesini yükseltmesi bakımından kabul görmektedir.

3.6.12 Hiperhomosisteinemi

KBY hastalarına ne piridoksin verilmesinin ne de folat verilmesinin kardiyovasküler riskleri azaltarak yararlı olduğu gösterilmemiştir. KBY hastalarında rutin homosistein ölçümleri tavsiye edilmemektedir (20).

3.6.13 Hiperparatiroidi

Hiperparatiroididen korunulması veya düzeltilmesi klinik kardiyovasküler hastalığı olanlarda riskleri azaltabileceği nedeniyle yararlı görülmektedir. Hiperparatiroidi, fosfat bağlayıcı ilaçların kullanılmasıyla, kalsiyum düzeylerinin optimal sınırlarda tutulmasıyla ve aktif vitamin D3 verilmesiyle normal düzeylerin 2–3 katı arasında tutularak izlenmesi prognostik açıdan tavsiye edilmektedir (20).

3.6.14 Antioksidanlar

KBY hastalarına vitamin E verilmesi lipid peroksidasyonunu sınırlı olarak azaltır. Küçük bir çalışmada vasküler hastalığı kanıtlanmış diyaliz hastalarına vitamin E verilenlerde verilmeyen gruba göre koruyucu etkileri gösterilmiştir (260). Probucol alternatif bir antioksidan ilaçtır, HDL kolesterolü düşürmesi dışında yararlı olup olmadığı açık değildir. Askorbik asit lipid oksidasyonunu azaltabilir, ancak yüksek dozlardaki bu faydası yanında hiperoksalemi komplikasyonu vardır. Ayrıca askorbik asit kullanılmasıyla demir yüklenmesi sonucu lipid peroksidasyonunun daha da arttığı sanılmaktadır (20).

3.7 Hemodiyaliz

Vücutta birikmiş üre gibi zararlı maddelerin ve suyun bir membran aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. İlerlemiş böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılan en yaygın methodur. Diyaliz tedavisi, bozulmuş böbrek işlevlerinin bir kısmını düzenleyerek yaşamın devam etmesini sağlar. 30–40 yıl önce ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalar günler-haftalar içinde kaybedilirdi. Diyaliz teknolojisinde sağlanan gelişmeler, bu hastalarda önce yaşam süresini uzatmış, daha sonra yaşam kalitesinin artmasını sağlamıştır.

Hemodiyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Hemodiyaliz tedavisinde uygun sıvı ve solüt değişimi diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensip ile yapılır. Diffüzyon, membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Ultrafiltrasyon ise, uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik ettiğinden ultrafiltrasyon solüt değişimine de katkıda

bulunur.

Hemodiyalizde, kan vücut dışına alınıp, diyalizör olarak adlandırılan bir yapı içindeki sentetik bir yarı geçirgen membran vasıtasıyla diyalizat ile karşılaştırılmakta ve diyaliz işlemini takiben kan tekrar vücut içine alınmaktadır (105, 107–109).

3.7.1 Konvansiyonel Hemodiyaliz

Haftada 3 kez ortalama 4 saat sürede standart diyaliz membranı aracılığı ile 250–350 ml/dk kan akımı ve 500 ml/dk diyalizat akımı şartlarında yapılan, tüm dünyada en yaygın kabul gören ve uygulanan hemodiyaliz yöntemidir. Diyaliz dozu Kt/V 1,2 üzerinde yapılması hedeflenen ve küçük moleküllü toksinleri başarıyla uzaklaştıran yöntemdir (105,107).

3.7.2 Kısaltılmış Hemodiyaliz

Son 30 yıl içinde A.B.D'de, daha kısa tedavi sürelerine doğru genel bir eğilim yaşanmıştır. 1960'larda 7–10 saat olan seanslar, diyaliz teknikleri geliştirilerek 1980 ve 1990'larda 2–3 saate düşmüştür (261).

3.7.3 Uzatılmış Hemodiyaliz

1960'larda 7–10 saat olan seanslarda toksin klirensi yüksek olmasa da antihipertansif ilaç kullanımına gerek kalmaksızın yeterli volüm uzaklaştırılması ve iyi kan basıncı düzeyleri sağlanıyordu. Hemodiyaliz teknikleri ve etkinliği geliştirildikçe yeterli bir hedef olarak görülen $Kt/V > 1,2$ daha kısa sürede sağlanır oldu. Ancak tüm bu başarılarla rağmen sıvı uzaklaştırılmaları bozulmuş, ya kilo fazlaları ile diyalizden çıkmalar ya da ciddi hipotansif ataklar ve diyaliz intoleransları ile sonuçlanmıştır. Ayrıca kardiyovasküler komplikasyonlarda yüksek insidans devam etmiştir (20).

3.7.4 Hemodiyaliz Dozu ve Frekans İlişkisi

3.7.4.1 Diyaliz Yeterliliği:

Diyaliz çağı başladığı günden beri üremi tedavisinin yeterliliği, en uygun diyaliz dozu ve sıklığı hep tartışma konularının başında yer almıştır. Diyaliz dozu, üremik toksinlerden biri olan kandaki üre konsantrasyonu, kısmi üre klirensi ve hemodiyaliz parametreleri kullanılarak basitleştirilmiş bir kinetik formül üzerinden hesaplanarak Kt/V birimi olarak ifade edilmesidir. İlk yıllarda diyaliz yeterliliği üremik semptomların giderilmesi ve hastalığın rehabilitasyonu olarak yeterli görülmüştür. Daha sonraları Palma diyaliz yeterliliği için hastalığın tam rehabilitasyonu, tatmin edici beslenme sağlanması, yeterli eritrosit üretimi, normal KB sağlanıp sürdürülmesi ve nöropati gelişiminin önlenmesi olarak tanımlamıştır

(261). Ancak laboratuvar parametreleri, kantitatif hesaplamalar, yeterli diyaliz dozu gibi değerler kullanılarak “objektif diyaliz yeterliliği” ifade edilmesi gereksinimi National Cooperative Dialysis Study (NCDS) alışamasının ardından ortaya çıkmıştır (262). Tartışmalar Hemodialysis Study (HEMO) sonuçları ile doruğa çıkmıştır (263).

3.7.4.2 Diyaliz lümünün temelleri:

Toksik moleküllerin tamamı tanımlanmamış olduğundan toksik solütleri temsil için çok uygun bir marker olan “üre” diyaliz yeterliliği için model olarak kullanılmıştır (F.A. Gotch, 1994). Diyaliz yeterliliğinin sayısal objektif lümü Frank Gotch ve John Sargent (bir matematikçi) tarafından 1970’li yılların başında geliştirilmiştir (264).

3.7.4.3 Diyaliz dozu seçiminde hedeflerin belirlenmesi:

Kt/V eşitliği (V: üre dağılım hacmi, t: zaman, K: üre klirensi) hesaplanarak Keshaviah tarafından yorumlanmıştır ve Kt/V <0,8 iken klinik olaylar fazla, Kt/V >1,2 iken klinik olayların dūřuk olduğu rapor edilmiştir (265). Daha sonraki yıllarda Kt/V ile mortalite arasında ilişki doğrulanmıştır. Böylece sürenin uzatılmasından ziyade Kt/V’nin yükseltilmesinin mortalite azaltılmasında daha yararlı olduğu kabul edilmiştir. Collins 1.800 hastalık başka bir retrospektif çalışmada tek havuz Kt/V nin hasta saę kalımında bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamıştır (266). Daha sonra Japon Hasta Kayıt Komitesi 50.000 hastalık seride Kt/V 1,8’ye doğru ıkartıldıķça ölüm riskinin progressif azalarak hayatta kalma şansının arttığını rapor etmiştir (267).

Diyaliz dozu için kılavuzlar: literatür raporları işığında ilk olarak Amerikan DOQI 1997, K-DOQI 2001 ve European Best Practice Guidelines 2002 kılavuzları yayımlanmıştır. K-DOQI Guidelines tek havuz için Kt/V en az 1,2 olmalı, üre azaltılma oranı %65 ten fazla olmalı şeklinde yer almıştır (268). The European Best Practice Guidelines üre için tek havuz Kt/V’yi en az 1,4 olarak daha yüksek değer kabul edilmiştir (269).

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hemodiyaliz tedavisi altında sıkı volüm kontrolü metodu uygulanan KBY hastalarında nondipper tansiyonun nedenlerinin incelenmesi ile kardiyovasküler fonksiyonlar ve endotel fonksiyonları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma dizayn edildi. Hastalara, AKBM, BIA, karotis arter Doppleri, ekokardiyografi ve biyokimyasal rutin kan tetkiklerine ilave olarak endotel fonksiyonları ile ilgili tetkikler de yapılacağı konularında bilgi verilerek sözlü hasta onayları alındı.

4.1 Hasta Seçimi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) hastanesi diyaliz merkezinde HD tedavisi alan 89 KBY hastası Mart 2005- Temmuz 2005 tarihleri arasındaki dönemde takip edildi. Çalışmaya FÜTF hastanesinde HD ünitesinde en az 3 aydır kronik hemodiyaliz tedavisi alan, sıkı volüm kontrolü yapılarak kan basıncı regüle edilmiş ve sıkı volüm kontrolünü sağlamak için ciddi anlamda (4-5gr/gün altında) tuz kısıtlanmasını benimsenmiş ve başarıyla uygulanmış olan, antihipertansif ilaç tedavisi almayan hastalar seçildi. Dışlama kriterleri arasında hastaların belirgin kalp bozukluğu, aritmi, kardiyak pace, herhangi bir bölgede femoral, vertebral vs protezinin olması, diyabetik olan hastalarda diyabetin ve kan şekeri düzeylerinin kontrol altında olmaması, belirgin aneminin olması, klinik olarak karotid arter stenozuna sahip olması yer almaktaydı. Kontrol grubu olarak ise herhangi bir sistemik hastalık tanısı olmayan, normotensif AKBM ile dipper olduğu saptanan sağlıklı bireylerden oluşan 19 olgu alındı.

4.2 Dizayn

Tüm hastalar volümetrik diyaliz cihazları ile bikarbonat-baz diyalizat ve polisülfon diyalizer kullanılarak haftada 3 kez HD'ye girdi.

Standart hemodiyaliz haftada 3 gün, 4 saatlik seans, 250–350 ml/dk kan akım hızı, 500 ml/dk diyalizat akım hızı, diyalizat sodyum konsantrasyonu 133 mmol/L, KoA 226–276 (kan akım hızı ile doğru orantılı) biyoyumlu diyalizörler kullanıldı. High-flux diyaliz grubunda haftada 3 gün, 2,5 saatlik seans, 450–500 ml/dk kan akım hızı, 800 ml/dk diyalizat akım hızı, diyalizat sodyum konsantrasyonu 133 mmol/L, biyoyumlu diyalizörler kullanıldı.

Tüm hastalarda çalışma dönemi içinde rutin hematoloji, biyokimyasal, telekardiyografi tetkikleri yanında ilaveten koagülasyon ve immünoloji testleri,

ekokardiyografi, karotis doppler yapılarak sonuçların analizi yapıldı. BIA ölçümleri diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası yapıldı.

Tüm ağırlık ölçümleri kalibrasyonu yapılmış, dijital sonuç veren hassas tek bir baskül ile yapıldı. interdiyalitik kilo alımları (İDKA) hesaplandı.

Tüm kan basıncı ölçümleri hastanın istirahat döneminde, oturur pozisyonda, kalibrasyonu yapılmış sfingomanometreler ile diyaliz merkezinde görevli deneyimli hemşire grubu tarafından (diyaliz seans girişinde, diyaliz sırasında her saat başında, diyaliz sonunda) ölçüldü. Her hastanın diyaliz seansı verileri tek tek kayıt altına alındı. Seans sırasında yapılan intravenöz 1,25 (OH) D3 vitamini ve subkutan eritropoetin ve antifosfat ilaç tedavileri not edildi.

Hastaların karotis dopplerleri ve ekokardiyografik incelemeleri HD seansı başlangıcında, kısa interdiyalitik günde deneyimli bir kardiyolog tarafından yapıldı.

Endotel fonksiyon markerleri homosistein, hsCRP ve vWF ölçümleri ile yapıldı.

Diyaliz yeterliliği (Kt/V, nPCR), vücut yüzey alanları hesaplanmaları Hypertention Dialysis and Clinical Nephrology web sitesinden (www.HDCN.com) çevrimiçi olarak hasta, diyaliz tekniği ve test sonuçları girilerek yapıldı.

4.3 Örneklerin Alınması ve Çalışılması

Tüm kan örnekleri haftanın ikinci seans günlerinde (kısa interdiyalitik günden sonra) diyaliz seansında arteriyel hat yolundan alındı. Giriş kan örnekleri seans başlangıcındaki ilk 15-20'ci saniyeler arasında 50-70ml/dk kan akımı hızında iken alındı. Diyaliz sonu kan örnekleri, seansın tamamlanmasına 2-3 dakika kala kan akım hızı 50-70 ml/dk ya düşürülüp 2-3 dk beklendikten sonra arteriyel hattan alındı. Tüm örnekler bekletilmeden hastanemiz merkez laboratuvarında örneklerin alındığı aynı günde analiz edildi. Hiçbir kan örneği saklanarak başka bir günde analiz edilmedi.

Hemodiyaliz giriş kan örnekleri her hastadan 10 ml alındı. Bu kanın 2 ml'si %7,5'lik EDTA'dan 0,04 ml içeren tüpe alınarak Hematoloji parametreleri analizi, 1,8 ml'si 0,129 Molar Sitrat içeren tüpe alınarak Koagülasyon parametreleri analizi, 2 ml kan örneği normal (katkısız) tüpe alınarak immünoloji laboratuvarına hsCRP analizine gönderildi. Kalan 4,2 ml kan örneği normal (katkısız) tüpe alınarak Biyokimyasal parametreler, paratiroid hormon (PTH) analizleri için merkez laboratuvara gönderildi. Çıkış kan örnekleri 3 ml kan örneği normal (katkısız) tüpe alınarak biyokimyasal analizler yapıldı.

Hematolojik tam kan sayımı diyagnostik otoanalizör cihazı Beckman Coulter Gen's System 2, Miami, USA ile saptandı. Bu analizden hemen sonra bu tüpteki kan Shimadzu Fluorescence Dedector, Shimadzu Corporation, JAPAN cihazında ClinRep:

Chemicals+Instruments GmbH Labortechnik Munich, GERMANY kiti kullanılarak Homosistein düzeyleri saptandı.

Koagülasyon parametreleri analizi Dade Behring Bcs, Marburg GmbH, Marburg, GERMANY analizör cihazında kendi otoanalizör kitiyle vonWillebrand faktör düzeyleri saptandı.

Biyokimyasal parametreler ve PTH testleri için ayrılan 4,2 ml kan 30 dk bekletildikten sonra sanrifüj edilerek serumu ayrıldı ve biyokimyasal parametreler Olympus Au6000, Mishima Olympus Co. Ltd, Shizuokaken, JAPAN otoanalizör cihazında test edildi. PTH düzeyleri Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA cihazında otomatik kantitatif immunassay analizi yapıldı.

High sensitif C-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri BnII, Dade Behring, GERMANY cihazında CRP Dade Behring, Marburg GmbH, GERMANY kitiyle Nefelometrik yöntemle mg/L biriminde saptandı.

Teleradyografiler tetkik gününde diyaliz öncesi çekildi.

Ekokardiyografiler ve karotis dopplerleri kısa interdiyalitik günde diyaliz öncesinde çalışma konusunda bilgilendirilmemiş deneyimli bir kardiyolog tarafından 3,5–7,0 Mhz prob ve Acuson, Sequoia 512, Minnesota, USA marka ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm ekokardiyogramlar prediyaliz uygulandı.

$$\text{Arteriyal kompliyans; } AC(\text{mm}^2/\text{kPa}) = \frac{\pi [D(s)^2 - D(d)^2]}{4[P(s) - P(d)]} / 7,6$$

D(s) : karotis sistolik çap (mm), D(d):karotis diastolik çap (mm), P(s): sistolik kan basıncı (mmHg), P(d): diastolik kan basıncı (mmHg)

Formülü ile hesaplandı.

AKBM, oskillometrik tipte, model ve numarası Sun Tech Oscar 2-Model 222, version:O2 2,53, USA marka olan cihaz ile yapıldı. Monitör hastanın fistülsüz koluna, diyalizden hemen sonra hastalar kuru ağırlık durumunda iken kilo ve boyları kaydedildikten sonra uygulandı. Bir sonraki diyaliz seansının başlangıcında son bir kilo kaydı ile uzaklaştırıldı. Monitörler, sabah saat 06.00'den itibaren 22.00'e kadar 30 dakikada bir, 22.00'den 08.00'e kadar ise 60 dakikada bir ölçüm yaptı. Kabul edilebilir geçerli bir çalışma yapmış olmak için en az saatte bir değer veren en az 36 saatlik monitörizasyon gerekmektedir. Uyku ve uyanıklık periyotları hasta notlarına göre değerlendirildi.

BIA haftanın en son dializ seansında,

1. HD'den hemen önce ve
2. HD'den sonraki 30. dakikadan sonra (Postdializ peiryot), uygulandı.

Diyaliz ve postdiyaliz esnasında hastalara yeme-içme yasaklandı.

Tek frekans BIA, aynı operatör tarafından uygulandı. BIA 101-S pletismograf (injecting 800 μ A ve 50 kHz alternating sinusoidal current) (RJL/Akern System, Florence, Italy) kullanılarak ölçümler vücudun diyaliz yolu açılmayan tarafında standart durumlarda yapıldı (Sessiz ortam, hasta en az 30 dakikalık dinlenmeden sonra sıcaklık 22–24 °C arasında tutuldu). Elektrotların doğru yerleşimi için iç duyarlı bir elektrot hastanın bileğinin dorsal yüzeyine ve dış kaynaklı elektrot 3. metacarpal kemiğin dorsal yüzeyine, 2. elektrot çifti ise ayak bileğinin anterior yüzeyine ve 3. metatarsal kemiğe yerleştirildi. Elektrotlar prediyalizden postdiyaliz periyodun sonuna dek her ölçüm için alete ve hastaya bağlı bir şekilde bırakıldı.

Takip döneminde hastaların herhangi bir nedene bağlı hastaneye yatış, özellikle enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıktan yatışlar, hastanede yatma süresi, herhangi bir nedene bağlı ölümler kayıt edildi.

4.4 Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

Çalışma döneminde AKBM ve BIA cihazlarını hastaların tolere edememesi, hastaların kendi keyfi tercihleri, atrial fibrilasyon gibi kalp ritim bozukluğu olması ve kalp pili olması, herhangi bir nedenle opere olarak vücutlarına metalik protez yerleştirilmiş olması ile sıkı volüm kontrolü metoduna uymamaları ve hipertansif olmaları halinde çalışma dışı bırakma kriteri kabul edildi. Herhangi bir nedene bağlı mortalite artışı, morbidite artışı olması çalışmayı sonlandırma kriteri olarak belirlendi.

4.5 İstatiksel Analizler

Gruplarda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 12,0 for Windows paket program kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

Gruplarda demografik özelliklerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası verilerin karşılaştırılması basit t testi ile yapıldı. Sistolik kan basıncındaki yüzde düşmesi ile korelasyon gösteren bulgular Pearson Korelasyon testi ile analiz edildi. Sistolik kan basıncındaki yüzde azalmaya etki eden faktörler Stepwise lineer regresyon analizi testi ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı.

5. BULGULAR

Çalışmaya 89 kronik HD hastası ile başlandı. Kronik HD hastalarından normotansif 7'sinin çalışmaya katılmayı kabul etmemesi; 7 hastada tuz ve volüm kontrolünün sağlanamaması ve interdiyalitik kiloyu fazla almaları (İDKA) ve rutin KB ölçümlerinde hipertansif olmaları; 3 hasta rutin diyaliz ünitesi KB takipleri normal olan ancak AKBM ile hipertansif olduklarının anlaşılması; 3 hasta kronik atrial fibrilasyon tanısının olması; 1 hasta kalıcı pace makerlı olması; 1 hasta kalp kapak hastalığı olması; 3 hasta başka bir HD ünitesine gitmeleri; 2 hasta metalik protezinin (sırasıyla omurga ve diz protezi) olması (BIA ölçümleri ile ilgili teknik bir engel); 2 hasta 15 yaşından daha genç olması; 3 hasta aktif hastalığı (multiple myelom, ülseratif kolit ve cerrahi gerektiren sekonder hiperparatroidizm) nedeniyle çalışma dışı kaldılar. Böylece 57 kronik HD hastası ile çalışma tamamlandı. Hastalarla karşılaştırmak amacıyla yaş ve cins bakımından benzer olan 19 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sıra ile 50 ± 18 , 47 ± 13 idi. İstatiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmadı (p:ns).

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve kontrol grubunun AKBM ile ölçülen parametreleri sırasıyla kaydedildi. Hastalarda ve kontrol grubunda ölçülen toplam SKB değerleri, sırasıyla 120 ± 16 mmHg ve 117 ± 9 mmHg, toplam DKB 73 ± 11 mmHg ve 71 ± 5 mmHg, toplam gündüz SKB değerleri 122 ± 16 mmHg ve 120 ± 10 mmHg, toplam gündüz DKB değerleri 75 ± 12 mmHg ve 74 ± 5 mmHg idi. Bu veriler açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Ancak, hastalarda ve kontrol grubunda ölçülen toplam gece SKB sırasıyla 115 ± 17 mmHg ve 104 ± 8 mmHg, toplam gece DKB 69 ± 11 mmHg ve 61 ± 5 mmHg ve sistolik düşme oranı $\% 6 \pm 7$ ve $\% 14 \pm 3$ olarak saptandı. Toplam gece SKB ve toplam gece DKB düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0.000$). Sistolik düşme oranı ise kontrol grubunda daha fazla idi ($p < 0.000$) (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların ve kontrol grubunun AKBM ile elde edilen sonuçları

| Parametreler | Hasta (N=57) (Ortalama ± SS) | Kontrol (N=19) (Ortalama ± SS) | P |
|------------------------|---|---|----------|
| Toplam SKB (mmHg) | 120 ± 16 | 117 ± 9 | ns |
| Toplam DKB (mmHg) | 73 ± 11 | 71 ± 5 | ns |
| Toplam gün SKB (mmHg) | 122 ± 16 | 120 ± 10 | ns |
| Toplam gün DKB (mmHg) | 75 ± 12 | 74 ± 5 | ns |
| Toplam gece SKB (mmHg) | 115 ± 17 | 104 ± 8 | 0.000 |
| Toplam gece DKB (mmHg) | 69 ± 11 | 61 ± 5 | 0.000 |
| Sistolik düşme (%) | 6 ± 7 | 14 ± 3 | 0.000 |

SS: Standart Sapma, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, NS: Non Significant

Bioimpedans ölçümleri sonucu elde edilen verilerde ECF/kg oranı hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 0.27 ± 0.04 ve 0.23 ± 0.03 olarak saptandı. Bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.000$). EKO'da hastalarda SVKİ 108 ± 27 iken kontrol grubunda 85 ± 18 ölçüldü ve bu değer hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha büyüktü ($p=0.000$). Karotis arter Doppler inceleme sonucu karotis arter intima-media kalınlığı hasta grubunda 0.78 ± 0.11 iken kontrol grubunda 0.61 ± 0.07 bulundu ve istatistiksel olarak hasta grubunda anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0.000$). Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin volüm yükünü ve buna bağlı gelişen kalp ve damar komplikasyonlarını saptamak için yapılan bioimpedans çalışması, ekokardiyografi ve karotis arter Doppler inceleme sonuçları Tablo 12'de verildi.

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubunda bioimpedans ve karotis doppler sonuçları

| Parametreler | Hastalar (N=57) | Kontrol (N=19) | P |
|--|-----------------|----------------|-------|
| ECF/Kg | 0.27 ± 0.04 | 0.23 ± 0.03 | 0.000 |
| SVKİ(gr/m ²) | 108 ± 27 | 85 ± 18 | 0.000 |
| Karotis arter İMT(mm) | 0.78 ± 0.11 | 0.61 ± 0.07 | 0.000 |
| Karotis arter AC(mm ² /kPa) | 1.2±0.6 | 1.4±0.5 | ns |

ECF: Ekstraselüler Sıvı, SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi, İMT: İntima-Media Kalınlığı, AC: Arteriyel Kompliyans

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun hemoglobin düzeyleri sırasıyla 11 ± 1.6 gr/dl ve 14 ± 1.3 gr/dl idi. Hastaların hemoglobin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü (p=0.000). Kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından önemli olduğu düşünülen homosistein ve vWF düzeyleri ise hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 27 ± 14 ve 19 ± 18, 156 ± 95 ve 145 ± 80 saptandı. Her iki parametre için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (>0.05). KBY'li hastaların izleminde inflamasyonun iyi bir göstergesi olan hsCRP düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla 3.2 ± 3.3 mg/L ve 1.51 ± 1.8 mg/L idi. CRP düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti (p=0.007). PTH düzeyleri hasta grubunda 283 ± 235 pg/ml iken kontrol grubunda 20 ± 8 pg/ml saptandı. PTH düzeyleri hasta grubunda anlamlı oranda daha yüksekti (p=0.000). Hasta ve kontrol grubunun bazı biyokimyasal ve immünolojik verileri Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13:Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal ve immunolojik parametreler

| Parametreler | Hastalar (N=58) | Kontrol (N=19) | P |
|-----------------------|-----------------|----------------|-------|
| Hemoglobin (gr/dl) | 11 ± 1.6 | 14 ± 1.3 | 0.000 |
| Homosistein (umol/l) | 27 ± 14 | 19 ± 18 | ns |
| vWF(%) | %156 ± 95 | %145 ± 80 | ns |
| hsCRP (mg/L) | 3.2 ± 3.3 | 1.51 ± 1.8 | 0.007 |
| PTH (pg/ml) | 283 ± 235 | 20 ± 8 | 0.000 |

vWF: Von Wilebrand Faktör, hsCRP: High Sensitif C-Reaktif Protein, PTH: Parathormon

Hastalar AKBM sonucu dipper veya non-dipper olmalarına göre kendi arasında iki gruba ayrıldı. Bu iki hasta grubu arasında yaş ve HD süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). VYA'ları, non-dipper olanlarda $1.6 \pm 0.2 \text{ m}^2$, dipper olanlarda $1.7 \pm 0.2 \text{ m}^2$; Kt/V oranları non-dipper olanlarda 1.46 ± 0.4 dipper olanlarda 1.45 ± 0.6 ; nPCR oranları 1.27 ± 0.37 , dipper olanlarda 1.21 ± 0.41 ; İDKA değerleri non-dipper olanlarda 1.2 ± 0.6 , dipper olanlarda 1.5 ± 0.8 saptandı; İDKA (%) oranları non-dipper olanlarda 2.2 ± 1.4 , dipper olanlarda 2.3 ± 1.3 saptandı. VYA, Kt/V, nPCR, İDKA ve İDKA (%) değerleri açısından non-dipper ve dipper hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 14).

Tablo 14: Non-dipper ve dipper hasta gruplarında demografik veriler ve diyaliz yeterliliğini gösteren testlerin sonuçları

| Parametreler | Nondipper(N=39) | Dipper (N=18) | P |
|-----------------------|-----------------|---------------|----|
| Yaş | 52 ± 20 | 47 ± 16 | ns |
| HD süre | 46 ± 48 | 40 ± 36 | ns |
| VYA (m ²) | 1.6 ± 0.2 | 1.7 ± 0.2 | ns |
| Kt/V | 1.46 ± 0.4 | 1.45 ± 0.6 | ns |
| nPCR | 1.27 ± 0.37 | 1.21 ± 0.41 | ns |
| İDKA | 1.2 ± 0.6 | 1.5 ± 0.8 | ns |
| İDKA(%) | 2.2 ± 1.4 | 2.3 ± 1.3 | ns |

HD: Hemodiyaliz, VYA: Vücut Yüzey Alanı, nPCR: National Protein Catabolisma Rate, İDKA: İnterdiyalitik Kilo Artışı

Hastaların HD girişi ve çıkışında manuel olarak ölçülen KB'ları değerlendirildi. Girişte non-dipper grupta SKB 118 ± 17 mmHg iken dipper grupta 105 ± 13 mmHg ölçüldü. Bu değer non-dipper grupta dipper gruba göre anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0.002$). Giriş DKB'ları sırasıyla non-dipper grupta 72 ± 14 mmHg, dipper grupta 66 ± 12 mmHg ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Çıkış SKB'ı non-dipper ve dipper gruplarda sırasıyla 96 ± 20 mmHg ve 97 ± 22 mmHg ölçüldü ve istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Çıkış DKB'ı non-dipper ve dipper gruplarda sırasıyla 61 ± 15 mmHg ve 58 ± 15 mmHg ölçüldü ve istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Non-dipper ve dipper hastalarda manuel ölçümlerin sonucu elde edilen verilerin karşılaştırılması Tablo 15'de gösterilmiştir. Toplam SKB non-dipper grupta 122 ± 17 mmHg, dipper grupta 116 ± 13 mmHg ölçüldü. Bu değerler her iki grupta istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$). Benzer şekilde toplam DKB'ları sırasıyla non-dipper grupta 74 ± 10 mmHg, dipper grupta 71 ± 13 mmHg idi ve istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$). Gündüz ölçülen toplam SKB değerleri non-dipper grupta 123 ± 17 mmHg, dipper grupta 121 ± 14 mmHg ölçüldü ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Benzer şekilde gündüz ölçülen toplam DKB değerleri non-dipper grupta 75 ± 11 mmHg, dipper grupta 75 ± 14 mmHg ölçüldü ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Toplam gece SKB non-dipper grupta 120 ± 17 mmHg iken dipper grupta 105 ± 12 mmHg ölçüldü ve non-dipper grupta

istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.001$). Benzer şekilde toplam gece DKB non-dipper grupta 71 ± 11 mmHg iken dipper grupta 63 ± 10 mmHg ölçüldü ve non-dipper grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.008$). SKB'ndaki düşme oranı non-dipper grupta $\%2.4 \pm 4.4$ iken dipper grupta $\%13.2 \pm 3.1$ idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$). Non-dipper ve dipper hastalarda AKBM ile manuel ölçümlerin sonucu elde edilen verilerin karşılaştırılması Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15: Non-dipper ve dipper hastalarında manuel ve AKBM ile ölçülen KB sonuçları

| Parametreler | Non-Dipper (N=39) | Dipper(N=18) | P |
|--------------------------|-------------------|----------------|-------|
| Giriş SKB (mmHg) | 118 ± 17 | 105 ± 13 | 0.002 |
| Giriş DKB (mmHg) | 72 ± 14 | 66 ± 12 | ns |
| Çıkış SKB (mmHg) | 96 ± 20 | 97 ± 22 | ns |
| Çıkış DKB (mmHg) | 61 ± 15 | 58 ± 15 | ns |
| Toplam SKB (mmHg) | 122 ± 17 | 116 ± 13 | ns |
| Toplam DKB (mmHg) | 74 ± 10 | 71 ± 13 | ns |
| Toplam gündüz SKB (mmHg) | 123 ± 17 | 121 ± 14 | ns |
| Toplam gündüz DKB (mmHg) | 75 ± 11 | 75 ± 14 | ns |
| Toplam gece SKB (mmHg) | 120 ± 17 | 105 ± 12 | 0.001 |
| Toplam gece DKB (mmHg) | 71 ± 11 | 63 ± 10 | 0.008 |
| SKB'nda düşme oranı (%) | 2.4 ± 4.4 | 13.2 ± 3.1 | 0.000 |

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı

Non-dipper hasta grubunda ECF/kg oranı 0.28 ± 0.04 iken dipper grupta bu değer 0.25 ± 0.03 idi ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$). Benzer şekilde ECF/kg² oranı non-dipper grupta 0.25 ± 0.04 iken dipper grupta 0.22 ± 0.03 hesaplandı. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$). SVKİ non-dipper grupta 114 ± 28 , dipper grupta ise 95 ± 21 saptandı. SVKİ non-dipper grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0.007$). Karotis arter intima-media kalınlığı sırasıyla non-dipper grupta 0.79 ± 0.12 , dipper grupta 0.73 ± 0.07 olarak ölçüldü. Bu değerler istatistiksel olarak non-dipper grupta anlamlı

derecede yüksekti ($p=0.01$). Arteryal kompliyans değerleri ise non-dipper ve dipper grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($p>0.05$). Non-dipper ve dipper gruplarında bioimpedans, ekokardiyografi ve karotis arter doppler sonuçları Tablo 16’de gösterilmiştir.

Tablo 16: Non-dipper ve dipper gruplarında bioimpedans, ekokardiyografi ve karotis arter doppler sonuçları

| Parametreler | Non-Dipper(N=39) | Dipper (N=18) | P |
|---------------------------------|------------------|-----------------|-------|
| ECF/Kg (giriş) | 0.28 ± 0.04 | 0.25 ± 0.03 | 0.01 |
| ECF/Kg (çıkış) | 0.25 ± 0.04 | 0.22 ± 0.03 | 0.01 |
| SVKİ (gr/m^2) | 114 ± 28 | 95 ± 21 | 0.007 |
| Karotis arterİMT(mm) | 0.79 ± 0.12 | 0.73 ± 0.07 | 0.01 |
| Karotis arter (ACmm2/kPa) | 1.12 ± 0.58 | 1.28 ± 0.68 | ns |

ECF: Ekstraselüler Sıvı, SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi, İMT: İntima-Media Kalınlığı, AC: Arteryal Kompliyans

Non-dipper grupta hemoglobin düzeyleri dipper gruba oranla anlamlı oranda daha düşüktü (sırasıyla 10.5 ± 1.6 ve 11.5 ± 1.2 gr/dl , $p=0.01$). vWF düzeyleri non-dipper grupta 173 ± 100 iken dipper grupta 118 ± 70 bulundu ve non-dipper grupta anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.02$). Serum PTH, homosistein, CRP, Ca, fosfor, Ca x fosfor ve albumin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$, Tablo 17).

Tablo 17: Non-dipper ve dipper gruplarında bazı biyokimyasal ve immunolojik parametreler

| Parametreler | Non-Dipper (N=39) | Dipper (N=18) | P |
|----------------------|-------------------|---------------|------|
| Hemoglobin (gr/dl) | 10.5 ± 1.6 | 11.5 ± 1.2 | 0.01 |
| PTH (pg/ml) | 309 ± 265 | 227 ± 144 | ns |
| Homosistein (umol/l) | 27 ± 16 | 25 ± 9 | ns |
| hsCRP (mg/L) | 3.7 ± 3.6 | 2.3 ± 2.1 | ns |
| vWF (%) | %173 ± 100 | %118 ± 70 | 0.02 |
| Ca (mg/dl) | 8.8 ± 1.1 | 8.9 ± 1.2 | ns |
| Fosfor (mg/dl) | 4.8 ± 1.2 | 5.1 ± 1.7 | ns |
| Ca X Fosfor | 43 ± 12 | 46 ± 19 | ns |
| Albumin (gr/dl) | 3.9 ± 0.4 | 4.1 ± 0.4 | 0.03 |

PTH: Parathormon, hsCRP: High Sensitif C-Reaktif Protein, vWF: Von Willebrand Faktör, Ca: Kalsiyum

SKB'ındaki düşme ile ilişkili parametreleri saptamak amacıyla yapılan Pearson korelasyon testi sonucu SKB'ındaki düşme oranının yaş, SVKİ, ECF/kg, ECF/kg², hsCRP ve karotis arter intima-media kalınlığı ile negatif ilişki gösterdiği saptandı (Tablo 18).

Tablo 18: Hastalarda bazı parametrelerin SKB'ındaki düşme oranıyla gösterdiği ilişki

| Parametreler | R | P |
|--------------------------|-------|-------|
| Yaş | -0.23 | 0.032 |
| SVKİ(gr/m ²) | -0.39 | 0.003 |
| ECF/kg | -0.41 | 0.001 |
| ECF/kg ² | -0.38 | 0.004 |
| hsCRP(mg/L) | -0.32 | 0.016 |
| Karotis arter İMT(mm) | -0.39 | 0.002 |

SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi, ECF: Ekstraselüler Sıvı, hsCRP: High Sensitif C-Reaktif Protein, İMT: İntima-Media Kalınlığı

Sistolik kan basıncındaki yüzde azalmaya etki eden faktörler Stepwise lineer regresyon analizi ile incelendi ECF/kg, hsCRP, CCA IMT ile ilişkili olduğu saptandı (Tablo 19).

Tablo 19: a Dependent Variable: Sistolik kan basıncındaki yüzde azalmaya etki eden faktörler.

Test: Stepwise lineer regresyon analizi

| Model | | Unstandardized | | Standardized | t | Sig. |
|-------|------------|----------------|------------|--------------|--------|------|
| | | Coefficients | | Coefficients | | |
| | | B | Std. Error | Beta | | |
| 1 | (Constant) | 25,489 | 5,923 | | 4,303 | ,000 |
| | ECF/KG | -73,584 | 21,986 | -,411 | -3,347 | ,001 |
| 2 | (Constant) | 26,665 | 5,668 | | 4,705 | ,000 |
| | ECF/KG | -70,850 | 20,996 | -,396 | -3,375 | ,001 |
| | hsCRP | -,584 | ,229 | -,299 | -2,544 | ,014 |
| 3 | (Constant) | 34,864 | 6,776 | | 5,146 | ,000 |
| | ECF/KG | -59,454 | 21,110 | -,332 | -2,816 | ,007 |
| | hsCRP | -,475 | ,229 | -,243 | -2,077 | ,043 |
| | IMT | -14,921 | 7,196 | -,251 | -2,073 | ,043 |

ECF: Ekstraselüler Sıvı, Hscrp: High Sensitif C-Reaktif Protein, İMT: İntima-Media Kalınlığı

6. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği farklı birçok etiyolojik hastalığın ortak son bozukluğu olup renal replasman yöntemleri ile tedavi edilmektedir. Türkiye ve Dünya’da en sık uygulanan renal replasman yöntemi HD’dir. Modern tekniklerin kullanılmasına rağmen HD hastalarında ortalama yaşam süresi malign hastalığı olanlardan daha kısa olarak rapor edilmektedir. Hemodiyaliz toplumunda bu erken ölümlerin nedenleri incelendiğinde kardiyovasküler hastalıkların tüm dünyada en önde geldiği görülmektedir (28). Ölüme yol açan kardiyovasküler hastalıklar miyokard infarktüsü, aritmiler, konjestif kalp yetmezliği, inme ve iskemik kalp hastalığı olarak belirlenmektedir. KBY hastalarında tüm bu kardiyovasküler ölüm nedenlerinin HT temelinde oluşan remodelling sonucunda meydana geldiği gösterilmiştir. KBY’de GFR azalması sıvı ve elektrolit atılmasını bozmakta, vücutta sodyum ve sıvı tutulumu olmakta, volüm yüklenmesiyle beraber HT, endotel disfonksiyonu, sistemik inflamasyon, yaygın ateroskleroz ve erken kardiyovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. HT’nun hem genel hem diyaliz popülasyonunda ölüm riski ile ilişkisi irdelenmiş diyaliz öncesi sistolik (7, 31, 121–124) ve diyastolik (270) KB yüksekliğinin kardiyovasküler ölüm riskini arttırdığı saptanmıştır.

Epidemiyolojik bir perspektiften, HT’ nin doğru tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesi ayrı bir önem taşımaktadır. HD popülasyonundaki HT’ nin etkilerini inceleyen çalışmalarda, HT tanısının doğruluğunun tam olmamasından kaynaklanan çelişkili sonuçlar mevcuttur (10, 11, 31–33). Canella ve ark.’da (34); aslında hipertansif olan bireylerin yanlışlıkla normotansif olarak sınıflandırılmasının, arteriyel HT ve SVH arasındaki bağıntının kaçırılmasına neden olduğunu söylemektedir. HT tanısının doğru yapılması, gelecekteki çalışmalara, bu önemli kardiyovasküler risk faktörünün analizinin önceden yapılabilmesi şeklinde katkıda bulunacaktır.

HD ünitesinden alınan KB ile AKBM arasındaki ilişki, serum Cre konsantrasyonu ile GFR arasındaki ilişkiye benzer. Yükselmiş bir serum Cre değeri, bozulmuş bir GFR’i gösterir, ama GFR’nin tam doğrulukla değerini gösteremez. HD ünitesindeki KB’nin artışı, HT’u işaret eder, ama ambulatuvar KB’nin tam doğrulukla değerini gösteremez (38).

Literatür bilgilerinin ışığında, AKBM’nunun HT’u saptamada en iyi yöntem olduğunu kabul ederek bu çalışmada hasta ve kontrol grubunun KB değerleri AKBM ile ölçüldü. Hastalarda AKBM ile diyaliz seansları arasındaki 48–72 saatlik süre içinde KB’ındaki değişiklikleri incelenmiş oldu.

Hipertansiyon tedavisinde antihipertansif ilaç kullanan merkezler üçlü veya dörtlü ilaç kombinasyonu yapmalarına rağmen hastaların ortalama %75’inde başarılı olamadıklarını rapor ederlerken (9), tuz ve sıkı volüm kontrolü metodu uygulayan merkezler hiçbir antihipertansif ilaç kullanmadan %90 üzerindeki hastada normal kan basıncı sağladıklarını rapor etmektedirler (2). Kontrolsüz HT diyaliz hastalarında iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, aritmi ve ölüm için güçlü bir gösterge olan SVH gelişmesine neden olur (271,272). Sıkı tuz ve volüm kontrolünü benimseyen çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da AKBM ile saptadığımız toplam SKB, toplam DKB, toplam gündüz SKB ve toplam gündüz DKB’nın hasta grubunda kontrol grubu ile aynı olması hastalardaki sıkı sıvı ve tuz kısıtlamasının yararlı etkisi olarak yorumlandı.

KBY ve SDBH’lı hastalarda HT ve KB’nin sirkadiyen ritminde değişikliklerin meydana geldiği iyi bilinmektedir (47, 50, 51, 64–71). HT ve renal hastalığı olmayan hastalarda KB’nin normal sirkadiyen ritmi, ortalama uyku KB’lerinin en az %10 ile %15 arasında ortalama gündüz KB’lerinden daha düşük olmasıyla sonuçlanmaktadır. Uyku esnasında SKB ve DKB da %10 veya üstünde düşüş gösteren hastalar dipper olarak isimlendirilirken %10’dan daha az düşüş gösteren hastalar nondipper olarak isimlendirilir (72). AKBM, göstermiştir ki, HD hastalarında genellikle KB seviyeleri, geceleri azalmamaktadır ve bunlarda yüksek bir “nondipping” prevalansı mevcuttur (49, 64, 78, 79). Bu fenomen (nondipping), diğer KB değerlendirmeleri incelenememekte ve AKBM kardiyovasküler sistem üstünde “KB yükü” adı verilen, bu durumun tahminini tam doğrulukla mümkün kılmaktadır. Çalışmamızdaki HD hastalarında sistolik düşme oranı sağlıklı kontrol grubuna oranla daha düşük kaldı. Bunun yanında toplam gece SKB ve DKB’ları kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı. Bu durum literatürde bildirildiği gibi KBY’li hastaların non-dipping özellik taşımalarına yani KB’ları normal olsa bile gece düşmelerin olmamasına bağlandı. Bu nedenle hastalar non-dipper ve dipper olarak iki gruba ayrıldığı zaman hasta ile kontrol grubu arasındaki ilişkiye benzer bir ilişki non-dipper ile dipper hasta grupları arasında gözlemlendi.

Kardiyovasküler mortalite sol ventrikülün yapısal, fonksiyonel veya perfüzyon bozukluğu sonucu meydana gelmektedir. Sol ventrikül bozukluğu sonucu pulmoner ödem, koroner arter perfüzyon bozukluğu sonucu miyokard infarktüsü veya anjina semptomları meydana gelir. Semptomatik kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı bulguları erken ölüm için birbirinden ayrı risklerdir (273) ve bu iki durumun kalp yetmezliği riskini arttırdığı bilinmektedir (274).

1980'li yıllarda Fransa'da London ve Fabiani HD hastalarını incelemiş ve %38 oranda SV dilatasyonu ve %20 sistolik disfonksiyon saptamışlar (275). 10 yıl sonra aynı diyaliz hastalarının %75'inde SVH ve %12'sinde EF düşüklüğü saptamışlar.

Yapılan çalışmalarda KBY hastalarında uzun dönemde SVKİ takibi yapılmış, anemi ve hipertansiyon şiddetlendikçe ve hemodiyaliz fistül debisine bağlı olarak SVKİ' nin arttığı rapor edilmiştir (275–278). Hemoglobın değerleri her 1 g/dl azaldığında SVKİ' nin 10 g/m² arttığı saptanmıştır. Debisi 1 L/dk'nın üzerinde olan fistüller kalp üzerinde olumsuz etki göstermektedirler. Ancak bu araştırmacılar volüm yüklenmesi hususuna dikkat etmemişlerdir.

M-mod ekokardiyografi SV hipertrofisi, dilatasyonu, sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu hatasız ölçen tanı yöntemidir (236). SV kitle indeksi, SV volüm indeksi ve diyaliz hastalarındaki SV volüm oynamaları hesaplanabilir (276). Bazı yayınlarda (46) KB ile SVKİ arasındaki ilişkinin en iyi AKBM ile belirlenebildiği bildirildiğinden, biz de çalışmamızda AKBM ile elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırabilmek için hasta ve kontrol grubunda EKO ile SVKİ'lerini ölçtük. Literatürde, esansiyel HT'lu hastalarda, nondipping durumun; sol ventrikül hipertrofisi, inme ve KVS morbidite ve mortalitesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. HD hastalarında ise nondipping durumun; azalmış arteryel distansiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (86). Nondipperlerin LVH ve inme gibi endorgan hasarı açısından yüksek risk taşıdıkları da rapor edilmiştir (72, 73). Bizim çalışmamızda da SDBH'lı HD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre, non-dipper grupta da dipper gruba göre SVKİ'nde artış saptandı. Bu nedenle HD hastalarındaki SVKİ'deki artışın daha çok non-dipper hastalardan kaynaklandığı düşünüldü. Çalışmada yer alan tüm hastalar normal KB değerleri taşıdığı ve antihipertansif kullanmadıkları halde SVKİ'nde artışın olması ve bunun daha fazla non-dipper grupta olması dikkate değer bir bulgudur. Aynı zamanda bu artışın olduğu gruplarda BİA ile saptadığımız ECF/kg oranının da daha fazla olması sıvı kontrolünün SDBH'lı hastalar için önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmalarda Üremik hastalarda karotis arterde IMT'de artma B-mod ultrason ile gösterilebildiği, yaşla, sigara içimiyle, serum fosfat ve/veya paratiroid hormon düzeyi ile ilişkili olduğu, sol ventrikül hipertrofisi ile birlikteliği ve kardiyovasküler mortalite artışında bağımsız risk göstergesi olduğu bildirilmiştir. Bu anatomik değişikliklerin uzunluğu arter kompliyansının azalmasının belirleyicidir (228). Karotid intima-media kalınlığının ölçülmesi subklinik aterosklerotik hastalığın tanı ve izleminde kullanılan testlerden birisidir (230). Ultrasonografik karotid arter IMT ölçümünün kardiyovasküler risk faktörlerini tanımlamayı amaçlayan çalışmalarda kullanılabilirlik sağlam bir araç olduğu düşünülmektedir (235).

London ve ark. (236) ilk kez IMT'nin posterior duvar kalınlığı ve SVKİ ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Biz de çalışmamızda HD hastalarındaki kardiyovasküler risk durumunun anlaşılması ve karotis IMT'nin hipervolemi ve inflamasyon ile olan ilişkisini saptamak amacıyla karotis arter intima-media kalınlıklarını ve arteriyal kompliansını Doppler ultrasonografi ile ölçtük. Çalışma sonunda literatürde bildirilen çalışmalarda olduğu gibi karotis arter intima-media kalınlığı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda artmış saptandı. Ancak karotis arter intima-media kalınlığının nondipper hastalarda dipper hastalara oranla anlamlı şekilde artmış olması hastalardaki genel artışın daha çok non-dipper hastalara bağlı olduğunu düşündürdü. Arteriyal kompliansın ise hasta ve kontrol gruplarında farklılık göstermemesi çalışmadaki hastaların volüm kontrollerinin iyi olması ile ilişkilendirildi. Benedetto ve ark.'nın (237) çalışmasında bildirdiği gibi nondipper hasta grubunda, karotis IMT'nin fazla olması, bu grubun kardiyovasküler ölüm riskinin yüksek olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Biyoimpedans analizi, vücut su kompozisyonunun bir analiz yöntemi olup HD hastalarındaki değişik parametrelerin değerlendirilmesinde ucuz ve basit bir metottur (137, 138). Böbrek hastalarında yapılan birçok çalışmada HT ile sıvı ve tuz yüklenmesi arasındaki ilişkiler BIA ile incelenmiştir. Blumberg ve ark. (127) yaptıkları çalışmada böyle bir ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Chen ve ark. (129) BIA'nin, HD hastalarında KVA'nın değerlendirilmesinde faydalı olduğunu, HD seansları esnasında oluşan ESV redüksiyonu, ultrafiltrat atılımı ve vücut ağırlığındaki değişikliklerle önemli ölçüde korale olduğunu, ESV'deki azalmanın HD hastalarında KB'nin normale dönmesine yol açtığını gösterilmişlerdir

Bu çalışmada da hasta ve kontrol grubuna BIA uygulandı. Hasta grubunda ECF/kg oranı kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksekti. Bu bulgu KBY'de sıkı sıvı ve tuz kontrolüne rağmen ECF miktarının sağlıklı kişilere göre arttığını gösterir. Bu nedenle KBY'li hastalarda KB'nda gece beklenen düşmenin olmamasının sebebi ECF miktarının fazla olması olarak yorumlanabilir. Bu yorumu destekleyen bir bulgu da non-dipper hastalarda ECF/kg oranının dipper hastalara göre daha yüksek olmasıdır.

SDBH'lilerdeki büyük arter yapısı ve fonksiyonunu, vücut sıvısının dağılımının etkileyip etkilemediği halen belirsizdir. Fagugli ve ark. (249) uzun dönem HD hastalarında ECF ve ICF oranının, büyük arterlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle kuvvetli bir ilişki halinde olduğunu bildirmiştir. Vücut sıvı kompartıman parametreleri arasında, büyük arterlerin yapısal ve fonksiyonel parametreleri ile en önemli korelasyonu ECF-ICF oranı göstermiştir. Bu durum, HD hastalarında anormal vücut sıvı dağılımının büyük arter hasarında rol oynadığını göstermektedir. ECF-ICF oranı HD hastalarında büyük arter yapı ve

fonksiyonlarının majör bir bağımsız belirteçidir (157). Çalışmamızda ortaya çıkan HD hastalarında sağlıklı kontrol grubundan ve nondipper HD hastalarında dipper HD hastalarından karotis IMT fazlalığı olması ile birlikte ECF'nin de yüksek bulunması literatürde bildirildiği gibi artmış ECF' nin arteriyel luminal alan dilatasyonunu ve duvar hipertrofisini indüklediği ve endotelial fonksiyonları değiştirdiği ve bu sayede SDBH'larında vasküler yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Genel toplumda aterogenez ve major kardiyovasküler komplikasyon patogenezinin temelinde yatan diğer önemli bir faktör kronik inflamasyondur (279). İnflamasyon, arterlerin intima tabakasına inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna ve intimanın proliferasyonuna yol açarak ateroskleroz ve arteriyoskleroza neden olur (164). Kronik sistemik inflamasyon KBY hastalarında çok yaygın ve neredeyse genelleşmiş sıklıkta görülür. Diyaliz hastalarında CRP değerleri ölüm ve kardiyovasküler komplikasyonlar için güçlü bir gösterge olarak kabul edilir (280). İnflamasyon durumu CRP ölçümü ile saptanabilir. Hipervolemi vücutta inflamasyona neden olup, endotel disfonksiyonuna yol açabileceği ve ilk kez konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda gösterilmiştir. Volüm fazlalığı, C-reaktif protein ve interlökin-6 artışıyla vücutta mikroinflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyon sonucu açığa çıkan sitokinler, hastalarda malnütrisyona, endotel hasarına bağlı hızlanmış ateroskleroza neden olmaktadır. Ayrıca ortaya çıkan bu inflamasyon hastalardaki artmış oksidatif strese de neden olur. Sonuçta kaslarda erime, albümin sentezinde azalma ve aterosklerotik olaylarda artma görülmektedir.

Çalışmamızda CRP değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptandı. Fakat non-dipper ve dipper hasta grupları arasında ise farklılık gösterilemedi. KBY hastalarında inflamasyon multifktöriyel nedenlidir, bunu tetikleyen başlıca neden üremik zemin, volüm yüklenmesi ve yaygın ECF genişlemesidir. Bu çalışmada ise çok iyi volüm kontrolü sağlandığı halde ve hastalardaki CRP artışı açıklanamayan başka faktörlere bağlı olabileceği veya üremik durumla ilişkili olabileceği düşünüldü. Aynı zamanda çalışmamızdaki HD hastalarında ECF sağlıklı kontrollere göre yüksek bulundu. Bu durumda hsCRP'deki yüksekliğin nedeninin hipervoleminin yol açtığı mikroinflamasyon olabileceği düşünüldü.

Serum albümin düzeyi inflamasyonun önemli bir indirek göstergesidir. Düşük albümin düzeyleri diyaliz hastalarında önemli bir mortalite göstergesidir. Ayrıca albümin önemli bir doğal antioksidandır. İnflamasyon sırasında açığa çıkan sitokinler, özellikle IL-6, karaciğerde direkt olarak albümin sentezini engellemektedir (197-200). Hipoalbüminemi KBY hastalarında belki de mortalite sonuçlarını etkilediği en yaygın kabul edilen risk faktörüdür.

Albümin her 1 g/dl azaldığında bağımsız olarak yeni kalp yetmezliği, İKH, kardiyak ölüm ve genel ölüm ile ilişkili sebep olarak kabul edilmiştir (168). Hipoalbümineminin kardiyak risk oluşturma patogenezi tam olarak açıklanamasa da malnütrisyon, yetersiz diyaliz, protrombotik durum, dislipidemi, kronik inflamasyon veya vitamin eksikliği yolu ile kalp üzerinde risk yaratan nedenlerin bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir (168, 281). Albumin düzeyi 2,5–3 olanlarda 4,0 g/dl üzerinde olanlara göre mortalite 7 kat daha fazla bulunmuştur (282).

Çalışmamızda albümin düzeyini indirekt inflamasyon belirleyicisi olarak kullandık. Albumin hastalar non-dipper ve dipper olarak ayrıldıklarında non-dipper grupta dipper gruba oranla anlamlı derecede düşük saptandı. Aynı zamanda negatif akut faz reaktanı olan albüminin hastalarda normal düzeylerde olması infamasyonu dışlarken, toksin uzaklaştırılmasının iyi olduğunu, iştahın baskılanmadığını, beslenme bozukluğunun olmadığını, hatta sıkı volüm kontrolü metodunun aç ve susuz kalma gibi bir eziyet durumu olmadığını kanıtlamaktadır. Ancak dipper grupta non-dipper gruba oranla daha yüksek olması ya albuminin inflamasyonu önlemesi yanında KB kontrolünde yararlı etki gösterdiğini ya da dipper durumun inflamasyonu önleyerek albumin seviyesini arttırdığını düşündürmektedir.

Normalleştirilmiş protein katabolizma hızı (nPCR) hasta beslenme durumunu yansıtır, yüksek olması proteinden zengin diyet aldığını, düşük olması proteinden fakir diyeti, malnütrisyonu ve kötü prognozu gösterir. Çalışmamızda nPCR normal aralıkta saptandı ve iyi beslenme durumlarını temsil etmektedir. Aynı şekilde nPCR non-dipper ve dipper hastalarda da farklılık göstermedi. Bu sonuçlar albumin düzeyleri ile de karşılaştırılınca hastalarımızın iyi beslendiğini söyleyebiliriz.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, kanamaya eğilim ve tromboembolik olaylar şeklinde ortaya çıkan hemostaz problemleri oldukça sık görülmektedir. Tromboembolik olaylar bu hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu hastalarda koagülasyona eğilimi arttıran en önemli faktörler arasında; hemodiyaliz membranının platelet agregasyonunu uyarması, hipertansiyon, hipervolemi, oksidatif stres, homosistein ve dislipidemiye bağlı endotel disfonksiyonunun ortaya çıkıp plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve vWF düzeyinin artması, fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri, tromboplastin, fibrinopeptid-A'nın artıp, protein C'nin azalması sonucu ortaya çıkan defektif fibrinoliz sayılabilir. (20, 216–218). Çalışmamızda endotel fonksiyonları markeri olarak plazma vWF düzeyleri seçildi. Plazma vWF düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermedi. Çalışmamızdaki hastalara sıkı volüm kontrolü tedavisi uygulanması nedeniyle normovolemik olmaları sağlandığı için plazma vWF düzeylerinin kontrol grubu ile farklılık göstermediği düşünüldü. Fakat hastalar non-dipper ve dipper olarak 2 gruba ayrıldığı

zaman vWF düzeyleri non-dipper grupta dipper grubuna göre anlamlı oranda daha yüksekti. Bu durum endotel fonksiyonlarının non-dipper grupta hipervolemi ve inflamasyon nedeniyle bozulmuş olduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir.

Homosistein düzeylerinin KBY hastalarında veya normal sağlıklı bireylerde plazmada artması, miyokard enfarktüsü, inme ve tromboembolik olaylar gibi kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen bir risk faktörüdür (20). Hemodiyaliz hastalarında hiperhomosisteinemi prevalansı %80-95'lere kadar çıkmaktadır. Sonuçta endotel toksisitesi ortaya çıkar ve aterosklerozun öncü lezyonları olan vasküler düz kas hücre proliferasyonu, platelet agregasyonu, koagülasyonun uyarılıp fibrinolizisin baskılanması ortaya çıkmaktadır (202–205). Çalışmamızda endotel fonksiyonları markeri olarak bakılan plazma homosistein düzeyleri literatürde bildirilenin aksine hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermedi. Çalışmamızda hastalara sıkı volüm kontrolü tedavisi uygulanması nedeniyle normovolemik olmaları sağlandığı için plazma homosistein düzeylerinin kontrol grubu ile farklılık göstermediği düşünüldü. KBY hastalarında hiperhomosisteinemi yüksek prevalansları genelleşmiş bir bozukluk olarak kabul edilirken sıkı volüm kontrolü tedavisinden olumlu etkilendiği görüşü ortaya atılabilir.

Böbrek hastalarında yapılan birçok çalışmada HT ile sıvı ve tuz yüklenmesi arasındaki ilişkiler incelenmiştir. (107, 111, 127–131, 135). Bu çalışmalarda bildirilen sonuçlara göre; KBY'li hastalarda hipertansiyonun yaygın nedeni hipervolemidir. Hipervolemik hastalar hipertansif veya normotansif bile olsalar damar içindeki akım artışıyla, endotel disfonksiyonu meydana gelmektedir. Endotel fonksiyonlarındaki bu bozulma, takip eden günlerde kan basıncını daha da yükseltmekte ve kontrolünü zorlaştırmaktadır. Sonuçta kalp-damar sistemi hastalıklarına bağlı ölümler artmaktadır. Antihipertansif ilaçların ikili, üçlü ve dördü kombinasyonlarına rağmen, hipervolemi durumu devam ederken, hipertansiyon ve endotel fonksiyonlarındaki bozulma düzelmemektedir. Çünkü antihipertansif ilaçlar esas olarak arterlerde vazodilatasyon yaparak kan basıncını düşürürken, hipertansiyonun ana nedeni olan hipervolemi devam etmektedir. İlaç öncesi hipertansif dönemde, hipertansiyona bağlı damar içi hidrostatik basınç artışı endoteli olumsuz etkilerken, ilaç sonrası normotansif dönemde ise vazodilatasyona bağlı damar içindeki kan akım hızının artması endoteli bozmaktadır.

Bu çalışmaların sonuçlarına göre önerilenler ise; Sıkı volüm kontrolüyle normotansiyon sağlamak, etkinliği net olarak ortaya konmuş olmasına rağmen, çok daha az başvurulan bir yöntemdir. Çünkü çok yoğun hekim ilgisi ve hasta uyumu gerektirmektedir. Yiyeceklerle alınan sodyum vücutta fazla sıvı tutulmasına ve bunun sonucunda kalp debisini arttırarak kan basıncının yükselmesine en fazla neden olan faktördür. Hasta ne kadar fazla tuz

(sodyum klorür) alırsa vücutta o kadar fazla sıvı birikecek, bu da kan basıncını daha da arttıracaktır. Sıkı volüm kontrolünün temelini, hastaların diyetlerindeki tuzu tamamen kesmeleri, sadece yiyeceklerin içindeki doğal sodyum miktarı ile yetinmeleri, iki diyaliz arası ağırlık artışını en alt düzeyde tutmaları ve kan basıncı normale gelinceye kadar hastalardan diyalizle sıvı çekmek oluşturmaktadır. Bu yöntemle hastalardaki fazla sıvı etkin bir şekilde vücuttan uzaklaştırılmakta, bunun sonucunda kalp debisi azaltılarak hem kan basıncı hem de damar içindeki akım artışı normale getirilmekte ve endotel fonksiyonları korunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda SDBH'lı hastalarda sıkı volüm kontrolü ile normotansif KB sağlansa da, KB için nondipper durumun varlığında, kardiyovasküler nedenli mortalite ve morbiditede artmış riskin devam ettiği bildirilmiştir (62, 79, 86). Nondipper KB nedenlerine yönelik olarak; SVKİ, karotid arter intima-media kalınlığı, karotid arter damar kompliansı, inflamasyon göstergesi olan hsCRP, endotelial fonksiyonlarla ilgili vWF ve homosistein düzeyleri ile aşırı sıvı yüklenmesi arasındaki potansiyel ilişkileri BIA ölçümleri ile incelemek üzere bir çalışma yaptık.

Özet olarak; Hastaların SKB için dipper olanlarının oranının, ECF/kg, karotid arter İMT ve hsCRP düzeylerinin artışı ile negatif ilişkili olduğunu gözledik. SKB' deki düşme oranı (%) ile SVKİ, ECF/kg, ECF/kg², hsCRP ve karotid arter İMT' deki düşme arasında negatif ilişki vardı. Nondipper KB ile vWF, ECF/kg, hsCRP düzeyleri ve SVKİ arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptadık. ECF/kg, hsCRP ve karotid arter İMT fazlalığının nondipper tansiyonun nedenleri olduğunu saptadık. Literatürde bildirildiği gibi kronik HD hastalarında KB' nin kontrol edilmesinde tuzdan kısıtlı, sudan kısıtlı olmayan bir diyet ve sıkı volüm kontrolünün gerekli olduğunu gözledik. Ancak hastaların sıkı volüm kontrolü ile normotansif olmalarının KVS mortalitesini ve morbiditesini azaltmada yeterli olmadığını, normotansif olmalarının yanı sıra, nokturnal KB yönünden dipper olmaları gerektiğini de gözledik.

Saptadığımız ölçümler sonucunda cevaplanması gereken dikkatimizi çeken diğer bir konu ise nondipper HD hastalarındaki hsCRP yüksekliği ECF'nin fazlalığının bir sonucu mu? hsCRP ölçümleri ile somutlaştırılan mikroinflamasyon nondipper durumun nedeni mi? Sıkı volüm kontrolü uygulanması sonucu kronik mikroinflamasyonun önlenebileceği ve KBY hastalarının kardiyovasküler olaylardan bu yolla korunabileceği söylenebilir mi? Bu soruların yanıtı için daha fazla çalışma gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Türk nefroloji derneği merkez bilgileri dönem 2004, www.tsn.org.regisry 2004.pdf.
2. Charra B, Calemard E, Ruffet M. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286–1291.
3. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji el kitabı. Nobel Kitabevi 1999, 2. baskı
4. United States Renal Data System. USRDS 2002 annual data report, primer hastalık insidans verileri tablosu.
5. Ritz E, Strumpf C, Katz F: Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension* 1985; 7: 118–124.
6. Dhakal M, Sloand JA, Schiff MJ: Prevalence of hypertension and adequacy of blood pressure control in hemodialysis patients in the 90's. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1444.
7. Salem MM: Hypertension in hemodialysis population: A survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 461–468.
8. Arık N. Nefroloji: Deniz matbaacılık İstanbul 2001.
9. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, Benz R, Cheung AK; HEMO Study Group. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol*. 2001; 21: 280–288.
10. Charra B. Control of blood pressure in long slow hemodialysis. *Blood Purif*. 1994; 12: 252–258.
11. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int*. 2002; 61: 717–726.
12. Lopez-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 1998; 68:S92–98.
13. Koomans HA, Geers AB, Boer P: A study on the distribution of body fluid after rapid saline expansion in normal subjects and in patients with renal insufficiency: preferential intravascular deposition in renal failure. *Clin Sci*. 1983; 64: 153–160.
14. Charra B, Chazot C: Volume control, blood pressure and cardiovascular function. *Nephron Physiol*. 2003; 93: 94–101.
15. Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980
16. Kim KE, Onesti G, Swartz C: Hemodynamics of hypertension in chronic end-stage renal disease. *Circulation* 1972; 46: 456–461.
17. Ahmad S, Kenny MA, Scribner BH: Hypertension and digoxin-like substance in the plasma of dialysis patients: possible marker of natriuretic hormone. *Clin Phys Biochem* 1986; 4: 210–216.
18. Ahmad S, Dennis MB, Jensen WM, Chow JL, Kenny MA: Natriuretic effect of digoxin-like immunoreactive substance on dog kidney. *Clin Phys Biochem* 1987; 5: 1–8.
19. Osani T, Naoto F, Saitoh M, Sasaki S, Tomita H, Nakamura M, Osawa H, Yamabe H, Okumura K: Relationship between salt intake, nitric oxide and asymmetric dimethylarginine and its relevance to patients with end stage renal disease. *Blood Purif* 2002; 20: 466–468.
20. Feehally J, Johnson R. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby 2002; 14: 887–904
21. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR. Prevalence of hypertension in 1.795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28: 811–21.
22. Blumberg A, Hegstrom RM, Nelp WB: Extracellular volume and exchangeable sodium in chronic hypertensive renal disease. In: Kerr DNS. Pro-ceedings of the European Dialysis Transplant Association. Newcastle Upon-Tyne, UK: Scheltema and Holima, 1964:192–203.
23. Massry SG, Iseki K, Campese VM: Serum calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. *Am J Nephrol* 1986; 6: 19–28.
24. Kennedy BP, Farag NH, Ziegler MG: Relationship of systolic blood pressure with plasma homocysteine: Importance of smoking status. *J Hypertens* 2003; 21: 1307–1312.

25. Odar-Cederlof I, Ericsson F, Theodorsson E, Kjellstrand CM: Is neuropeptide Y a contributor to volume- induced hypertension? *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 803–808.
26. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal- independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101–1106.
27. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV, Prakash R, Adrogué HJ: Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 321–326.
28. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002;39: 227–244.
29. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 720–724.
30. Locatelli F, Manzoni C. Duration of dialysis sessions—was Hegel right? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 560–563.
31. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY, Young EW. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 507–517.
32. Luk JK, Wong EF, Sun A, Wong NL. Cyclic guanosine monophosphate responses to atrial natriuretic factor, brain natriuretic peptide, but not C-type natriuretic peptide, and the characterization of their receptors in rat medullary thick ascending limb. *Metabolism.* 1994; 43: 1531–1535.
33. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int.* 2000; 58: 2147–2154.
34. Cannella G, Paoletti E, Ravera G, Cassottana P, Araghi P, Mulas D, Peloso G, Delfino R, Messa P. Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58: 260–268.
35. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon ve Takip Klavuzu 2000; Kan basıncının ölçümü ve klinik değerlendirme.
36. Peixoto AJ, Santos SF, Mendes RB, Crowley ST, Maldonado R, Orias M, Mansoor GA, White WB. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 983–990.
37. Imai Y, Sekino H, Fujikura Y, Munakata M, Minami N, Hashimoto J, Sakuma H, Watanabe N, Misawa S, Nishiyama A, et al. Pressor effect of recombinant human erythropoietin: results of ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure measurements. *Clin Exp Hypertens.* 1995; 17: 485–506.
38. Rajiv Agarwal Assessment of Blood Pressure İn Hemodialysis Patient Seminars in Dialysis. 2002; 15, 299–304
39. Agarwal R. Role of home blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 682–687.
40. Townsend RR, Ford V. Ambulatory blood pressure monitoring: coming of age in nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 2279–87.
41. Peixoto AJ, Sica DA. Ambulatory blood pressure monitoring in end-stage renal disease. *Blood Press Monit.* 1997; 2: 275–282.
42. Mansoor GA, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring is a useful clinical tool in nephrology. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30: 591–605.
43. Redon J, Oliver V, Zaragoza MD, Galindo MJ. Ambulatory blood pressure during diseases of the kidney. *Blood Press Monit.* 1999; 4: 267–274.
44. Ritz E, Schwenger V, Zeier M, Rychlik I. Ambulatory blood pressure monitoring: fancy gadgetry or clinically useful exercise? *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1550–1554.
45. Schomig M, Schwenger V, Ritz E. Circadian rhythm of blood pressure in renal disease. *Curr Hypertens Rep.* 2000; 2: 490–494.

46. Erturk S, Ertug AE, Ates K, Duman N, Aslan SM, Nergisoglu G, Diker E, Erol C, Karatan O, Erbay B. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11: 2050–2054.
47. Lingens N, Soergel M, Loirat C, Busch C, Lemmer B, Scharer K: Ambulatory blood pressure monitoring in paediatric patients treated by regular haemodialysis and peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9: 167–172.
48. Luik AJ, Gladziwa U, Kooman JP, van Hooff JP, de Leeuw PW, van Bortel LM, Leunissen KM: Influence of interdialytic weight gain on blood pressure in hemodialysis patients. *Blood Purif*. 1994; 12: 259–266.
49. Kooman JP, Gladziwa U, Bocker G, Wijnen JA, Bortel L, Luik AJ, de Leeuw PW, van Hoff JP, Leunissen KM: Blood pressure during the interdialytic period in haemodialysis patients: Estimation of representative blood pressure values. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7: 917–923.
50. Pejcić I, Peco-Antic A, Parezanovic V, Popovic-Rolovic M, Kostic M, Stojanov V, Jovanovic I, Jovanovic O, Kruscic D: Continuous blood pressure monitoring over a 24-hour period in children with terminal renal failure treated with hemodialysis [Crylic]. *Srp Arh Celok Lek*. 1996; (suppl 1) 124: 94–96.
51. Huisman RM, de Bruin C, Klont D, Smit AJ: Relationship between blood pressure during haemodialysis and ambulatory blood pressure in between dialyses. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10: 1890–1894.
52. Rodby RA, Vonesh EF, Korbet SM: Blood pressures in hemodialysis and peritoneal dialysis using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Kidney Dis*. 1994;23: 401–411.
53. Mancia G, Frattola A, Gropelli A, Omboni S, Parati G, Ulian L, Villani A: Blood pressure reduction and end organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1994; Suppl 12:S35-S42.
54. Siche JP, Schwebel C, Longere P, Tremel F, De Gaudemaris R, Comparat V, Mallion JM: Left ventricular hypertrophy and blood pressure variability during rest and ambulatory monitoring in the hypertensive patient [French]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994;87: 1005–1009.
55. Pai PY, Chou HT, Tsou SS, Wang TF: The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in untreated mild-to-moderate hypertensive patients: Correlation with echocardiography. *Zhonghua Yi Xue Zhi (Taipei)*. 1994; 54: 93–99.
56. Zeier M, Geberth S, Schmidt KG, Mandelbaum A, Ritz E: Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1993;3: 1451–1457.
57. Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP: Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: Further analyses. *J Hypertens*. 1989 Suppl 7:S3-S10.
58. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990; 81: 528–536.
59. White WB, Schulman P, McCabe EJ, Dey HM: Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA*. 1989; 261:873–877.
60. White WB, Dey HM, Schulman P: Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J*. 1989; 118:782–795.
61. White WB: Hypertensive target organ involvement and 24-hour ambulatory blood pressure measurement, in Waeber B, O'Brien E, O'Malley K, Brunner H (eds): *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*. New York, NY, Raven, 1994, pp 47–60
62. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ, Salvador M, Chamontin B. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000; 57: 2485–2491.
63. Covic A, Goldsmith DJ, Covic M. Reduced blood pressure diurnal variability as a risk factor for progressive left ventricular dilatation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 617–23.
64. Baumgart P, Walger P, Gemen S, von Eiff M, Raidt H, Rahn KH: Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron*. 1991; 57: 293–298.

65. Portaluppi F, Montanari L, Massari M, Di Chiara V, Capanna M: Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens.* 1991; 4: 20–26.
66. Cugini P, Palestini M, Di Palma L, Riggio MU, Cavallini M, Leone G: Overall biostatistical approach to the 24-h behavior of arterial blood pressure in chronic uremic normotensive patients [Italian]. *Recenti Prog Med.* 1990; 81: 252- 258.
67. Timio M, Lolli S, Verdura C, Monarca C, Merante F, Guerrini E: Circadian blood pressure changes in patients with chronic renal insufficiency: A prospective study. *Ren Fail.* 1993; 15: 231–237.
68. Nakamura I, Tsuzuki K, Ito S: Twenty-four-hour monitoring of blood pressure and heart rate in patients with chronic renal failure or renal transplant recipients: Analysis by the cosinor method. *Acta Paediatr Jpn.* , 1995; 37: 52–57.
69. Baumgart P, Walger P, Gerke M, Dorst KG, Vetter H, Rahn KH: Nocturnal hypertension in renal failure, haemodialysis and after renal transplantation. *J Hypertens.* , 1989 Suppl 7:S70-S71.
70. Cottone S, Panepinto N, Vadala A, Zagarrigo C, Galione P, Volpe V, Cerasola G: Sympathetic overactivity and 24-hour blood pressure pattern in hypertensives with chronic renal failure. *Ren Fail.* 1995; 17: 751–758.
71. Elisaf M, Pappas H, Kalaitzidis R, Katopodis K, Theodorou J, Siamopoulos KG: Ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *J Hum Hypertens.* 1996; (suppl 3) 10: S43-S47.
72. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and nondippers. *Lancet.* , 1988; 2: 397.
73. Campbell NR, McKay DW, Chockalingam A, Fodor JG: Errors in assessment of blood pressure: Blood pressure measuring technique. *Can J Public Health.* 1994; (suppl 2) 85:S18-S21.
74. Hebert LA, Agarwal G, Ladson-Wofford SE, Reif M, Hiremath L, Carlton SG, Nahman NS, Falkenhain ME, Agarwal A: Nocturnal blood pressure in treated hypertensive African Americans compared to treated hypertensive European Americans. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 2130–2134.
75. Gretler DD, Fumo MT, Nelson KS, Murphy MB: Ethnic differences in circadian hemodynamic profile. *Am J Hypertens.* 1994 7: 7–14.
76. Mayet J, Chapman N, Li CK, Shahi M, Poulter NR, Sever PS, Foale RA, Thom SA: Ethnic differences in the hypertensive heart and 24-hour blood pressure profile. *Hypertension.* 1998; 31: 1190–1194.
77. Harshfield GA, Alpert BS, Willey ES, Somes GW, Murphy JK, Dupaul LM: Race and gender influence ambulatory blood pressure patterns of adolescents. *Hypertension.* 1989; 14: 598–603.
78. Rosansky SJ. Nocturnal hypertension in patients receiving chronic hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1991; 114: 96.
79. Jones MA, Sharpstone P, Dallyn PE, Kingswood JC. Reduced nocturnal blood pressure fall is similar in continuous ambulatory peritoneal dialysis to that in hemodialysis and undialysed end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 1994; 42: 273–275.
80. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001; 6; 103:1245–1249.
81. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM, Owen WF Jr. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA.* 2002; 287:1548–1555.
82. De Lima JJ, Lopes HF, Grupi CJ, Abensur H, Giorgi MC, Krieger EM, Pileggi F. Blood pressure influences the occurrence of complex ventricular arrhythmia in hemodialysis patients. *Hypertension.* 1995; 26: 1200–1203.
83. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996; 49: 1379–1385.
84. Savazzi GM, Cusmano F, Bergamaschi E, Vinci S, Allegri L, Garini G. Hypertension as an etiopathological factor in the development of cerebral atrophy in hemodialyzed patients. *Nephron.* 1999; 81: 17–24.

85. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 394–401.
86. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Lenfant V, Conte JJ, Chamontin B. Influence of nycthemeral blood pressure pattern in treated hypertensive patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 1997; 51: 1863–1866
87. Devereux RB, Pickering TG, Harsfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, Pregibon D, Jason M, Kleiner B, Borer JS, Laragh JH: Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983;68: 470–476
88. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga A, Kimura S, Ozawa T: Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 875–878.
89. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi G, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G: Ambulatory blood pressure. An independent predictor prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
90. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K: Relation between nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensives: Advanced silent cerebrovascular damage in extreme –dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130–135.
91. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C: Sex, cardiac hypertrophy and diurnal blood pressure variation in essential hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 683–692.
92. Hoshida S, Korio K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, Ojima T and Shimada K: Associations Between Nondipping of Nocturnal Blood Pressure Decrease and Cardiovascular Target Organ Damage in Strictly Selected Community- Dwelling Normotensives. *Am J Hypertens* 2003; 16: 434–438
93. Kramer P, Broyer M, Brunner FP et al. Combined report on one agent. An equal distribution of ACE inhibitors regular dialysis and transplantation in Europe, XIV, 1983. Proc and Ca channel blockers were used in both groups EDTA-ERA 1985; 21: 2–65
94. Amann K, Ritz E. Microvascular disease-the cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1493–503.
95. Mac Gregor GA: Sodium is more important than calcium in essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7: 628–640.
96. Hofman A, Hazebroek A, Valkenburg HA: A randomized trial of sodium intake and BP in newborn infants. *JAMA* 1983; 250: 370–373.
97. Ball CO, Meneely GR: Observations on dietary, sodium chloride. *J Am Diet Assoc* 1957 ; 33: 366–370
98. National Survey on Circulatory Disorders. Kosheisho, Japan: Ministry of Health and Welfare, 1980
99. Joossens JV, Geboers J: Salt and hypertension. *Prev Med* 1983; 12: 53– 59.
100. Beretta-Piccoli C, Weidman P, de Chatel R, Reubi F. Hypertension associated with early end-stage kidney disease. *Am J Med* 1976; 61: 739–747.
101. Mitch W, Wilcox CS: Disorders of bodily fluids, sodium and potassium in chronic renal failure. *Am J Med* 1982; 72: 536–550.
102. Weidmann P, Reubi F. Renal hypertension *Schweiz Med Wochenschr.* 1976 Dec 11; 106(50):1778–90.
103. Powis DA, Donald DE: Involvement of renal alpha and beta adrenoceptors in release of rennin by carotid baroreflex. *Am J Physiol.* 1979; 236: 580–585
104. Koomans HA, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ: Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure: evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension* 1982; 4: 190–197.
105. Vertes V, Cangiano JL, Berman LB: Hypertension in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1969; 280:978 – 981.
106. Charra B, Calemard E, Cuhe M: Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1983; 33: 96–99.
107. Ozkahya M, Toz H, Unsal A, Dorhout Mees EJ: Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration: role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis* 2001; 34: 218–221.

108. Gunal AI, Duman S, Ozkahya M, Toz H, Akcicek F, Basci A: Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 588–593.
109. Charra B: “Dry weight” in dialysis: the history of a concept. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1882 – 1885.
110. Chazot C, Charra B, Vo VC: The Janus-faced aspect of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 121–124.
111. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ: Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 369–375.
112. Lins RL, Elseviers M: Importance of volume factors in dialysis related hypertension. *Clin Nephrol* 1997; 48: 29–33.
113. Ozkahya M, Toz H, Ozerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, Mees EJ: Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2003; 15: 655–660.
114. Tonbul Z, Altintepe L, Sozlu C, Yeksan M, Yildiz A: The association of peritoneal transport properties with 24-hour blood pressure levels in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 46–52.
115. Rocha J, Davidson RC, Milutinovic J, Scribner BH: The concept of basal sodium excretion in the management of hypertension of primary renal disease. In: Onestie G, Kim KE, Moyer JH (eds). *Hypertension: Mechanisms and Management*. New York: Grune & Stratton. 1973; 791–803
116. Rigby-Mathews A, Scribner BH, Ahmad S: Control of interdialytic weight gain (IDWG) without water restriction in hemodialysis patients [abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: A1348.
117. Ates K, Nerzgezoglu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Erturk S, Duman N, Karatan O, Ertug AE: Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*. 2001; 60: 767–776.
118. Scribner BH: Adequate control of blood pressure in patients on chronic hemodialysis [editorial]. *Kidney Int*. 1992; 41: 1286.
119. Izzo JL Jr, Levy D, Black HR: Clinical advisory statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35: 1021–1024.
120. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
121. Rahman M, Dixit A, Donley V, et al: Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 498–506.
122. Fishbane S, Natke E, Maesaka JK. Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 257–261.
123. Dorhout Mees EJ. Hypertension in haemodialysis patients: who cares? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 28–30.
124. Salem MM. Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 125–128.
125. Guyton AC, Hall JE, Coleman G, Manning DR. The dominant role of the kidneys in the long-term regulation of arterial pressure in normal hypertensive states. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York, NY: 1990: 1029–1052.
126. Wizemann V, Kramer W: Short-term dialysis long-term complications: Ten years experience with short-duration renal replacement therapy. *Blood Purif*. 1987; 5: 193–201.
127. Blumberg A, Nelp WB, Hegstrom RM, Scribner BH. Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *The Lancet* 1967; 2: 69–73
128. Rahman M, Fu P, Sehgal AR, Smith MC. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 257–265
129. Chen YC, Chen HH, Yeh JC, Chen SY. Adjusting dry weight by extracellular volume and body composition in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 92: 91–96

130. Charra B, Chazot C, Jean G, Laurent G. Long, slow dialysis. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 391–396
131. Cavalcanti S, Cavani S, Santoro A. Role of short-term regulatory mechanism on pressure response to hemodialysis-induced hypovolemia. *Kidney Int* 2002; 61: 228–238
132. Wu CC, Lin YP, Yu WC, Lee WS, Hsu TL, Ding PY, Chen CH. The assessment of fluid status in haemodialysis patients: usefulness of the Doppler echocardiographic parameters *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 644–651
133. Zucchelli P, Santoro A. Dry weight in hemodialysis: volemic control. *Semin Nephrol* 2001; 21: 286–290
134. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 392–403
135. Spiegel DM, Bashir K, Fisch B. Bioimpedance resistance ratios for the evaluation of dry weight in hemodialysis. *Clin Nephrol* 2000; 53: 108–114.
136. Ronco C, Brendolan A, Milan M. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency. *Kidney Int*. 2000; 58: 800–808.
137. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, Lew NL, Ling J, Leboff MS, Gottlieb MN, Huang W, Zebrowski B, et al. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 75–81
138. Cooper BA, Aslani A, Ryan M, Zhu FY, Ibels LS, Allen BJ, Pollock CA. Comparing different methods of assessing body composition in end stage renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 408–416
139. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. Body fluid overload and bioelectrical impedance analysis in renal patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1996; 22: 76–78.
140. NIH Consensus Statement: Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. *Nutrition*. 1992; 12: 749–759.
141. Scharfetter H, Monif M, Laszlo Z, Lambauer T, Hutten H, Hinghofer-Szalkay H. Effect of postural changes on the reliability of volume estimations from bioimpedance spectroscopy data. *Kidney Int*. 1997; 51: 1078–1087.
142. Di Iorio BR, Terracciano V, Bellizzi V. Bioelectrical impedance measurement: errors and artifacts. *J Ren Nutr*. 1999; 9: 192–197.
143. Dumler F, Kilates C. Use of bioelectrical impedance techniques for monitoring nutritional status in patients on maintenance dialysis. *J Ren Nutr*. 2000 10: 116–124.
144. Woodrow G, Oldroyd B, Smith MA, Turney JH. The effect of arteriovenous fistulae in haemodialysis patients on whole body and segmental bioelectrical impedance. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 524–527.
145. Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr*. 1992; 11: 199–209.
146. Piccoli A. Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. The Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis (HD-BIA) Study Group. *Kidney Int*. 1998; 53: 1036–1043.
147. Di Iorio BR, Scalfi L, Terracciano V and Bellizzi V. A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session *Kidney International*. 2004; 65: 2435–2440
148. Chamney PW, Kramer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V: A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int*. 2002; 61: 2250–2258.
149. Fisch BJ, Spiegel DM: Assessment of excess fluid distribution in chronic hemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy. *Kidney Int*. 1996; 49: 1105–1109.
150. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, et al: Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2001; 103: 820–825.
151. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, et al: Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension*. 2001; 38: 429–433.

152. Giltay EJ, Lambert J, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD: Arterial compliance and distensibility are modulated by body composition in both men and women but by insulin sensitivity only in women. *Diabetologia*. 1999; 42: 214–221.
153. Lin YP, Chen CH, Yu WC, Hsu TL, Ding PY, Yang WC: Left ventricular mass and hemodynamic overload in normotensive hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 62: 1828- 1838.
154. Lin YP, Yu WC, Hsu TL, Ding P YA, Yang WC, and Chen CH. The Extracellular Fluid-to-Intracellular Fluid Volume Ratio Is Associated With Large-Artery Structure and Function in Hemodialysis Patients *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 990–999.
155. Flanigan MJ: Role of sodium in hemodialysis. *Kidney Int*. 2000; Suppl 76: S72-S78.
156. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A: Pressure- independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2000; 46: 269–276.
157. London GM: Alterations of arterial function in endstage renal disease. *Nephron*. 2000; 84: 111–118.
158. Earthman CP, Matthie JR, Reid PM, Harper IT, Ravussin E, Howell WH: A comparison of bioimpedance methods for detection of body cell mass change in HIV infection. *J Appl Physiol*. 2000; 88: 944–956.
159. James HM, Dabek JT, Chettle DR, et al: Whole body cellular and collagen nitrogen in healthy and wasted man. *Clin Sci (Lond)*. 1984; 67: 73–82.
160. Beddoe AH, Streat SJ, Hill GL: Hydration of fat-free body in protein-depleted patients. *Am J Physiol*. 1985; 249: E227-E233.
161. Marckmann P: Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 1988; 29: 75–78.
162. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, et al: Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Kidney Int*. 1998; 53: 773–782.
163. Bistrrian BR: Interaction between nutrition and inflammation in end-stage renal disease. *Blood Purif*. 2000; 18: 333–336.
164. Ludewig B, Zinkernagel RM, Hengartner H: Arterial inflammation and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12: 154–159.
165. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Ma L, Lowrie EG: Bioimpedance norms for the hemodialysis population. *Kidney Int*. 1997; 52: 1617–1621.
166. Steinman TI: Serum albumin: Its significance in patients with ESRD. *Semin Dial*. 2000; 13: 404–408.
167. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int*. 1999; 55: 1945–1951.
168. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 728–736.
169. Scribner BH: A personalized history of chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 6: 511– 519
170. Charra B, Laurent G, Chazot C: Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 16–19.
171. Fishbane SA, Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients. *Semin Dial* 2002; 15: 144–145.
172. Krautzig S, Janssen U, Koch KM, Granolleras C: Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 552–553.
173. Ozkahya M, Ok E, Cirit M: Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1489–1493.
174. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Jost CM, et al: Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90: 1657–1665.

175. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D: Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 659–664.
176. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, Beberashvili I, Sharist M, Averbukh Z, Golik A, Weissgarten J. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1023–1029.
177. Abuelo JG. Large interdialytic weight gains: causes, consequences, and corrective measures. *Semin Dial.* 1998; 11: 25–32.
178. Leypoldt JK, Cheung AK, Delmez JA, Gassman JJ, Levin NW, Lewis JA, Lewis JL, Rocco MV. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 2002; 61: 266–275.
179. Mittal SK, Kowalski E, Trenkle J, McDonough B, Halinski D, Devlin K, Boylan E, Flaster E, Maesaka JK. Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. *Clin Nephrol.* 1999; 51: 77–82.
180. Agarwal R. Supervised atenolol therapy in the management of hemodialysis hypertension. *Kidney Int.* 1999; 55: 1528–1535.
181. Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, Murakami B, Hiwada K. Beneficial effect of beta-adrenergic blockade on left ventricular function in haemodialysis patients. *Clin Sci (Lond).* 2001; 101: 219–225.
182. De Cavanagh EM, Fraga CG, Ferder L, Inserra F. Enalapril and captopril enhance antioxidant defenses in mouse tissues. *Am J Physiol.* 1997; 272: R514–518.
183. De Cavanagh EM, Ferder L, Carrasquedo F, Scrivo D, Wassermann A, Fraga CG, Inserra F. Higher levels of antioxidant defenses in enalapril-treated versus non-enalapril-treated hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 445–455.
184. Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, Seliger S, Ball A, Stehman-Breen C. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2002; 61: 2157–2164.
185. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet.* 2000; 356: 147–152.
186. Mailloux IU, Bellucci AG, Wilkes BM. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis.* 1991; 18: 326–335.
187. Savage T, Clarke AL, Giles M. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 2004–2012.
188. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340: 115–126
189. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood purif* 2001;19: 1953–1961
190. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation-is there a link? *Nephron Dial Transplant* 2001;16: 1968–1971
191. Rohde LEP, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 1018–1022.
192. AHA/CDC Release Guidelines for hs-CRP as a Risk Factor for CVD. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
193. Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR. Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 573
194. Stenvinkel P. Inflammation in end stage renal failure: could it be treated? *Nephron Dial Transplant* 2002; (Suppl 8):33–38.
195. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140:9–17.
196. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1549–1557.
197. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 80 (suppl): 99–102.

198. Yagi K. Assay of blood plasma or serum for lipid peroxide level and its clinical significance. *Methods in Enzymology* 1984; 105: 224–241.
199. Yeun JA, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S118–125.
200. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–658
201. Ortega O, Gallar P, Munoz M, Rodriguez I, Careno A, Ortiz M, Molina A, Lozano L, Vigil A. Association between C-reactive protein levels and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pre-dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 1993; 58: 589–91.
202. Moustapha A, Gupta A, Robinson K. Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kid Int* 1999; 55: 1470–1475.
203. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C. Homocysteine in uremia. *Am J Kidney Dis*, 2003; 41: 123–126.
204. Ishikawa M, Namiki A, Kubota T. Effect of hyperhomocysteinemia on endothelial activation and dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 1203–1205
205. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int*, 2003; 63: 137–140.
206. Welch GN, Loscaizo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1988; 338: 1042–1050.
207. Ismail N, Becker BN, Hakim RM. Water treatment for hemodialysis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 60–72.
208. Brunet P, Berland Y. Water quality and complications of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 578–580.
209. Baz M, Durand C, Ragon A, Jaber K, Andrieu D, Merzouk T, Purgus R, Olmer M, Reynier JP, Berland Y. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 681–685.
210. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53–61.
211. Murphy SW, Foley RN, Parfrey PS. Screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 184–199.
212. Lucher TF. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *J Myocard Ischemia*. 1995; 7: 15–20.
213. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22: 1–4.
214. Scott T, Morris AG, Jardine. The vascular endothelium in chronic renal failure. *Journal of Nephrology* 2000; 13: 96–105.
215. Cines DB, Pollak ES, Buck CA. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527–3561.
216. Esmen CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S. Inflammation, sepsis and coagulation. *Hematologica* 1999; 84: 254–259.
217. Lip GY, Blann A. Von Willebrand factor: A marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res*. 1997; 34: 255–265.
218. Mannuci PM. Von Willebrand Factor. A marker of endothelial damage? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1359–1362.
219. Endemann HD, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983–1992.
220. Galle J, Quaschnig T, Seibold S. Endothelial dysfunction and inflammation: What is the link? *Kid Int*. 2003; 63: 45–49.
221. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kidney Int*, 2000; 58: 1360–1376.
222. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 912–916.

223. Ketteler M, Bongartz P, Westenfield R. Cardiovascular mortality in dialysis patients: low Ahsg/fetuin serum levels may be a critical factor. *Lancet*. 2003; 361.
224. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1079–1084
225. Lewin NW, Zhu F, Keen M. Interdialytic weight gain and dry weight. *Blood Purif* 2001; 19: 217–221
226. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1325–1335
227. London GM. Heterogeneity of left ventricular hypertrophy - does it have clinical implications? *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 17–19.
228. London GM, Druecke T. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1997; 1: 1678–95.
229. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1478–83.
230. Grundy SM, Becker D, Clark LT. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
231. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Atheroscler Thromb*. 1991; 11: 1245–1249
232. Blankehorn D, Hodis H. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Atheroscler Thromb*. 1994; 14: 177–192,
233. Bots M, Hofman A, Grobbee D. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis *Atheroscler Thromb*. 1994; 14: 1885–1991
234. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health study collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22
235. Blankehorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of colestipolnicin therapy on the common carotid artery: Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; 88: 20–28
236. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600–608
237. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima-media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2458–2464
238. Papagianni A, Kalavoulos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 113–119
239. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morri H. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820–826
240. Pascazio L, Bianco F, Giorgini A, Gali G, Curri G, Panzetta G. Echo color doppler imaging of carotid vessels in hemodialysis patients: Evidence of high levels of atherosclerotic lesions. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 713–720.
241. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; 99: 2434–2439.
242. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001; 38: 938–942.
243. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001; 103: 987–992.
244. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001; 38: 434–438.
245. US Renal Data System: Causes of death. *Am J Kidney Dis*. 1997; (suppl 1) 30: S107–S117.

246. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG: Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999; 55: 1553–1559.
247. Barenbrock M, Spieker C, Laske V, et al: Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1994; 45: 1397–1400.
248. Tycho Vuurmans JL, Boer WH, Bos WJ, Blankestijn PJ, Koomans HA: Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of hemodialysis patients. *JAm Soc Nephrol.* 2002; 13: 177–183.
249. Fagugli R M, Pasini P, Quintaliani G, Pasticci F, Ciao G, Cicconi B, Ricciardi D, Santirosi P V, Buoncristiani E, Timio F, Valente F and Buoncristiani U. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 2332–2338
250. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003, 41: 218–223.
251. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunctions. *Circulation* 2003, 107: 2926–2931
252. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, Bonanno G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Seminara G, Cataliotti A, Stancanelli B, Malatino LS. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with ESRD. *Circulation* 2002; 105: 1354–1359.
253. Goldsmith DJ, Covic A. Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis and therapy. *Kidney Int.* 2001; 60: 2059–78.
254. Herzog CA. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 7–10.
255. Manske CL, Wang Y, Rector T. Coronary revascularisation in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet* 1992; 340: 998–1002.
256. Levey AS, Beto JA, Coronado BE. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 853–906.
257. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int.* 1991; 39: 233–246.
258. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int.* 1995; 48: 188–198.
259. Besarab A, Bolton WK, Browne JK. The effects of normal as compared to low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998; 339: 584–590.
260. Boaz M, Smetana S, Weinstein T. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000; 356: 1213–1218.
261. De Palma JR, Bolton CF, Baltzan MA. Adequate hemodialysis schedule. *N Engl J Med* 1971; 285: 353–354.
262. Lowrie E, Laird N. Cooperative dialysis study. *Kidney Int* 1983; 23: 1–122.
263. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010–2019.
264. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML. Individualized, quantified dialysis therapy of uremia. *Proc Clin Dial Transpl Forum* 1974, 1: 27–37.
265. Keshaviah P. Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 1993; 43: 28–38.
266. Collins AJ, Ma JZ, Umen A. Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 272–282.
267. Shinzato T, Nakai S, Akiba T. Survival in long-term hemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 884–888
268. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 7–64.

269. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section II. Hemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 16–31.
270. Ronco C, et al. *Membranes and filters for hemodialysis 2001*. Basel: Karger, 2001
271. Stack AG, Saran R: Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1202–1210.
272. Tucker B, Fabbian F, Giles M: Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724–728.
273. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD. Outcome and risk factors of ischaemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428–1434.
274. Foley RN, Culeton BF, Parfrey PS. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 1997; 40: 1207–1312.
275. London GM, Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: echocardiographic insights. *Cardiac Dysfunction in Chronic Uremia*. Kluwer Academic, Boston, MA: 1992: 17–138.
276. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11: 1277–1285.
277. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1720–1725.
278. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125–134.
279. Gordon SM, Oettinger CW, Bland LA, Oliver JC, Arduino MJ, Aguero SM, McAllister SK, Favero MS, Jarvis WR Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high-efficiency or high-flux hemodialysis treatments with bicarbonate dialysate containing high concentrations of bacteria and endotoxin. *Int Soc Nephrol* 1992; 2:1436-1444.
280. Lonnemann G. Should ultrapure dialysate be mandatory? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 55–59.
281. Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease and mortality an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 834–841.
282. Bergström J, Lindholm B, Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 1993; 43: 39–50.

9. ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Malatya'nın Hekimhan ilçesinde doğdum. İlköğretim ve liseyi Malatya'da tamamladım.

Tıp Fakültesini 1990 – 1996 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi'nde tamamlayarak 1996 yılında Tıp doktoru oldum.

Malatya ve Ankara illerinde Çalışma Bakanlığı'na bağlı hizmet, eğitim ve ihtisas hastanelerinde 6 yıl görev yaptıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2002 yılında uzmanlık eğitimine başladım.

Evliyim ve bir çocuğum var.

Yayınlanan bilimsel çalışmalarım aşağıdadır.

1. Serum bFGF levels in patients with asthma. European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2002 Volume 57 Supplement 73: PS/Asthma–1065
2. C5a levels before and after specific immunotherapy in the patients with allergic bronchial asthma. European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2002 Volume 57 Supplement 73. PS/ Immunotherapy–153
3. Serum IL–7 levels in patients with allergic rhinitis. European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2002 Volume 57 Supplement 73. PS/Rhinitis–761
4. Serum prolactin levels in patients with allergic rhinitis. European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2002 Volume 57 Supplement 73. PS/Rhinitis–762
5. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Nondipper Kan Basıncı Nedenleri. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2006 Oct; Volume 15, Supplement 2: PS/HT–046
6. Renal Osteodistrofi ve Tedavide Yenilikler. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. (Kabul edildi)(Yazının kodu: A–2006/10).
7. Hemodiyaliz Hastalarında Sıvı Durumunun Değerlendirilmesi: Biyoelektrik İmpedans Ölçümünün Kullanılması. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. (Kabul edildi)(Yazının kodu: A–2007/1).
8. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Kan Basıncının Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. (Kabul edildi)(Yazının kodu: A–2007/2).

Dr. Fadime ERSOY DURSUN