

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

**KRONİK HEMODİYALİZ OLGULARINDA  
SIKI VOLÜM KONTROLÜNÜN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR,  
OKSİDATİF STRES ve İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNE  
OLAN ETKİLERİ**

**İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi  
Dr. Murat GÜLER**

**Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN**

**ELAZIĞ 2006**

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU** \_\_\_\_\_

**Dekan**

**Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.**

**Prof. Dr. Emir DÖNDER** \_\_\_\_\_

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

**Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden**

**Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

**Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN** \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

Bu tez; Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 1114 no'lu proje ile desteklenmiştir.

*Biricik oğlum CEMAL ATA' ya*

## **TEŐEKKÖR**

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan baŐta Prof. Dr. Emir Dönder olmak üzere tüm değerli İç Hastalıkları hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, bu tezi hazırlamamda katkılarından dolayı öncelikle tez hocam Doç. Dr. Ayhan Doğukan'a, Doç. Dr. Bilal Üstündağ' a ve Doç. Dr. Tahir YoldaŐ' a Őükranlarımı sunarım. Ayrıca fedakarlıklarından dolayı değerli eŐim Ebru Güler ve aileme teŐekkür ederim.

**Dr. Murat Güler**

## İÇİNDEKİLER

KONU	SAYFA NO
1. Özet .....	1
2. Abstract .....	3
3. Giriş ve Amaç .....	5
4. Genel bilgiler .....	7
4.1 Kronik böbrek yetmezliği.....	7
4.2 Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyon ve hipervolemi.....	7
4.3 Renal replasman tedavileri.....	9
4.4 Hemodiyaliz .....	10
4.4.1 Hemodiyalizin prensipleri.....	10
4.4.2 Hemodiyaliz membranları.....	10
4.5 Bilişsel fonksiyonlar.....	11
4.5.1 Bilişsel fonksiyonlarla ilişkili uyarılmış potansiyeller ve olaya ilişkin uyarılmış potansiyeller.....	11
4.5.2 Olaya ilişkin uyarılmış potansiyeller (P300, P3) .....	12
4.5.3 P300' ü etkileyen durumlar.....	14
4.5.4 P300' ün klinik kullanımı.....	15
4.6 Oksidatif stres .....	16
4.6.1 Oksidatif stres kaynakları .....	16
4.6.2 Oksidatif stres belirteçleri .....	19
4.6.3 Antioksidan savunma sistemleri.....	21
4.7 Kronik böbrek yetersizliğinde oksidatif stres ve antioksidanlar.....	23
4.8 Kronik böbrek yetersizliğinde oksidatif stres artışının sonuçları .....	24
4.8.1 Oksidatif stres ve inflamasyon ilişkisi .....	25
4.8.2 Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz.....	27
5. Gereç ve yöntem .....	32
5.1 Hastalar ve çalışma yöntemi.....	32
5.2 Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi .....	33

	5.3	Ekokardiyografilerin yapılması.....	33
	5.4	Laboratuvar analizi.....	34
	5.5	İstatistik yöntemi.....	34
6.		Bulgular .....	36
7.		Tartışma .....	42
8.		Kaynaklar .....	56
9.		Özgeçmiş .....	68

## TABLO LİSTESİ

	TABLO NO	SAYFA NO
1.	Tablo 1	Diyaliz membranlarının sınıflandırması..... 11
2.	Tablo 2	Oksidatif stres ve antioksidan belirteçleri..... 20
3.	Tablo 3	Son dönem böbrek yetersizliği olanlarda potansiyel inflamasyon sebepleri ..... 26
4.	Tablo 4	Endotelyal bozuklukla ilişkili durumlar..... 30
5.	Tablo 5	Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri..... 36
6.	Tablo 6	Çalışma gruplarının Ekokardiyografik bulguları..... 37
7.	Tablo 7	Çalışma gruplarının P300 latans ve amplitüd bulguları..... 38
8.	Tablo 8	Çalışma gruplarının oksidatif stres ve antioksidan belirteçlerinin karşılaştırılması..... 39
9.	Tablo 9	Çalışma gurupları arasında inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması..... 40
10.	Tablo 10	KB>140/90 mmHg olan hastalar çıkarıldıktan sonraki bulguların karşılaştırılması..... 41



## ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL NO		SAYFA NO
1. Şekil 1	Oksidatif stres belirteçleri havuzunu etkileyen etmenler.....	17
2. Şekil 2	Reaktif oksijen türlerinin oluşumu.....	19
3. Şekil 3	Ateroklerozun başlangıcında endotel disfonksiyonunun rolü.....	29

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>BAEP:</b>	Kısa latanslı beyin sapı işitsel potansiyelleri	<b>NOS:</b>	Nitrik oksit sentaz
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein	<b>O<sub>2</sub>:</b>	Süperoksit radikalleri
<b>DNA:</b>	Deoksiribonükleikasit	<b>OH*:</b>	Hidroksil radikalleri
<b>EEG:</b>	Elektroensefalogram	<b>OİEP:</b>	Olaya ilişkin endojen potansiyeller
<b>EF:</b>	Ejeksiyon fraksiyonu	<b>ok-LDL:</b>	Oksidize düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>EMG:</b>	Elektromiyografi	<b>OS:</b>	Oksidatif stres
<b>GSH:</b>	Glutasyon	<b>RNS:</b>	Reaktif nitrojen ürünleri
<b>GSH-Px:</b>	Glutasyon peroksidaz	<b>ROO*:</b>	Peroksit radikalleri
<b>GSSG:</b>	İndirgenmiş gulutasyon	<b>ROT:</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>HD:</b>	Hemodiyaliz	<b>SAİ:</b>	Sol atrium indeksi
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:</b>	Hidrojen peroksit	<b>SDBY:</b>	Son dönem böbrek yetersizliği
<b>HT:</b>	Hipertansiyon	<b>SEP:</b>	Duysal uyarılmış potansiyeller
<b>İL:</b>	İnterlökin	<b>SOD:</b>	Süperoksit dismutaz
<b>KAT:</b>	Katalaz	<b>SSS:</b>	Santral sinir sistemi
<b>KB:</b>	Kan basıncı	<b>SVDSİ:</b>	Sol ventrikül diyastol sonu indeksi
<b>KBY:</b>	Kronik böbrek yetmezliği	<b>SVH:</b>	Sol ventrikül hipertrofisi
<b>KTO:</b>	Kardiyo-torasik oran	<b>SVK:</b>	Sol ventrikül kütlesi
<b>Kt/V<sub>üre</sub>:</b>	Diyaliz doz birimi	<b>SVKİ:</b>	Sol ventrikül kütle indeksi
<b>MDA:</b>	Malondialdehid	<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Tümör nekroz faktör alfa
<b>NADPH:</b>	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat	<b>UP:</b>	Uyarılmış potansiyeller
<b>NO:</b>	Nitrik oksit	<b>VEP:</b>	Görsel uyarılmış potansiyeller

## 1-ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Kronik böbrek yetmezliği genellikle hemodiyaliz tedavisi gerektiren bir hastalıktır. Hemodiyaliz hastalarında en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hipertansiyon ve hipervolemi sonucu gelişen sol ventrikül hipertofisi mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyonun başlıca nedeni olan hipervolemi sıkça karşılaşılan bir durum olup, tam bir normovolemi sağlanmadan antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmeye çalışıldığından bu hastalarda sol ventrikül hipertofisi gelişimi kaçınılmazdır. Bu çalışmanın amacı, sıkı volüm kontrolü uygulanan hemodiyaliz hastalarında bu tedavi şeklinin bilişsel fonksiyonlar, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerini nasıl etkilediğini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma grupları, hemodiyalize giren ve sıkı volüm kontrolü uygulanan hasta grubu (n=22), hemodiyalize giren ve antihipertansif tedavi ile normotansif olan hasta grubu (n=24) ve sağlıklı gönüllülerden oluşturulan kontrol grubu (n=20) olmak üzere 3 gruptan oluşturuldu. Altı aylık takip sonunda grupların tansiyonları kabul edilebilir düzeylere geldiğinde çalışma başlatıldı. Hasta gruplarının ekokardiyografileri ve bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan P300 kayıtlamaları, kısa interdiyalitik günde yapıldı. Tüm gruplarda MDA, SOD, GSH-Px, ok-LDL, NO, CRP, TNF- $\alpha$ , İL-1, İL-6 ve rutin biyokimya değerleri bakıldı.

**Bulgular:** Antihipertansif tedavi ile normotansiyon sağlanan hemodiyaliz grubunun interdiyalitik kilo alımı, sıkı volüm kontrolü uygulanan gruba göre anlamlı olarak yüksek olmasına karşın ( $p<0.001$ ), kan basınçları kabul edilebilir düzeydeydi. Sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta ekokardiyografik bulgulardan KTO, EF, SVKİ ve SVDSİ, hemodiyaliz ilaç grubuna göre anlamlı şekilde daha iyiydi ( $p<0.05$ ). P300 latans ve amplitüdlere bakıldığında, sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta daha iyi olmasına karşın istatistiksel olarak anlamsızdı. Oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerine bakıldığında, antihipertansif ilaç kullanan gruba göre sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta bu değerler anlamlı olarak daha düşük düzeylerdeydi. Sıkı volüm kontrolü grubunda antioksidan

sistem daha iyi korunmuştur. Nitrik oksit düzeyleri ise her iki grupta da birbirine yakın değerlerdeydi.

**Sonuç:** Hemodiyaliz hastalarında kan basıncı kontrolü için antihipertansif ilaç kullanımını yerine sıkı volüm kontrolü uygulanması kardiyak fonksiyonları daha iyi korumakta, bununla birlikte hastaların daha az oranda oksidatif stres ve inflamasyona maruz kalmasını sağlamakta olup bilişsel fonksiyonları da kısmen olumlu yönde etkilemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hemodiyaliz, Sıkı volüm kontrolü, Bilişsel fonksiyonlar, Oksidatif stres, İnflamasyon

## 2-ABSTRACT

### **The Effects Of Strict Volume Control On Cognitive Functions, Markers Of Oxidative Stress And Inflammation In Chronic Hemodialysis Patients**

**Introduction:** Chronic renal failure is usually needed to hemodialysis treatment. Cardiovascular disease is the major cause of death in dialysis patients. Left ventricular hypertrophy, which develops as a result of hypertension and hypervolemia, one of the cause of mortality in patient with chronic renal failure. Hypervolemic hypertension is common in hemodialysis patients and left ventricular hypertrophy usually develops if it is treated by antihypertensive drugs without establishing normovolemia. In this study, our aim was to evaluate the effect of strict volume control on cognitive functions, oxidative stress and inflammation markers in hemodialysis patients.

**Material and Method:** The study was composed of groups; strict volume control with normotensive hemodialysis patients (n= 22), antihypertensive drugs with normotensive hemodialysis patients (n= 24) and healthy control (n= 20). The study was started when blood pressures were reached acceptable range at the end of six month follow up period. Echocardiography and P300 recordings which was used in cognitive evaluation of patient groups was done in short interdialytic day. MDA, SOD, GSH-Px, ok-LDL, NO, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 and routine biochemical parameters were studied in all patients.

**Results:** Although the interdialytic weight gain of the hemodialysis patients using antihypertensive drugs was higher than hemodialysis patients applied strict volume control ( $p < 0.001$ ), blood pressure of the drug users was within the acceptable levels. Echocardiographic parameters such as KTI, EF, LVMI and LVEDI were significantly lower in strict volume control group ( $p < 0.05$ ). Although P300 latency and amplitudes were better in strict volume control group, it was not reached statistical significance. Oxidative stress and inflammation markers were also significantly lower in strict volume control group than antihypertensive drug group. Anti-oxidant system was protected better in strict volume control group. NO levels were similar in both groups.

**Conclusion:** Strict volume control instead of antihypertensive drugs protects cardiac functions better, exposes patients to less oxidative stress and inflammation, and positive effect on cognitive functions partially in hemodialysis patients.

**Key words:** Hemodialysis, Strict volume control, Cognitive functions, Oxidative stress, Inflammation

### 3-GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik diyaliz ya da transplantasyon ile tedavi gerektiren, böbrek fonksiyonlarının kalıcı kaybıdır. KBY'li hastalar, uygulanacak renal replasman tedavisiyle sosyal yönü ağır, uzun süreli, maliyeti yüksek, sürekli morbidite ve mortaliteye açık ve aile bireylerinin sürekli desteğine ihtiyaç duyulacak bir yaşam süreci içine girerler. Türkiye'de hastalara en çok uygulanan renal replasman yöntemi hemodiyaliz (HD) olmuştur (1).

Son 10 yılda, tüm dünyada diyaliz hastalarında tedavi yöntemlerinin başarısı artmış olup ölüm oranları azalma göstermektedir. Ancak, toplum genel ölüm hızına kıyasla diyaliz ölüm hızı hala çok yüksektir. 2000 yılı Türkiye böbrek kayıt merkezi raporlarına göre, düzenli hemodiyaliz tedavisine giren hastaların %14'ü ölmüştür. Mortalite nedenleri incelendiğinde kardiyovasküler nedenlerin ön planda (%45) olduğu görülmektedir (1). Son yıllarda HD hastalarının hipervolemiye daha çok maruz kaldığını ve bunun da sol ventrikül hipertrofisine (SVH) yol açarak kardiyak fonksiyonların bozulması sonucu mortaliteye katkıda bulunduğunu ileri süren çalışmalar artmakta ve sıkı volüm kontrolü uygulanması görüşü gün geçtikçe daha ağır basmaktadır (2,3).

Hemodiyaliz KBY'li hastalarda yaygın morbiditeye neden olması yanında, hastaların iş yapma becerilerinde ve bilişsel (kognitif) fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır. HD ve anemi birlikteliği KBY'li hastalarda kognitif fonksiyonları bozduğundan, Eritropoietin alfa kullanımı anemiyi düzelttiği gibi kognitif fonksiyonları da iyileştirmektedir (4). Olaya ilişkin uyarılmış potansiyellerden P300, kognisyonun spesifik göstergesi olarak bilinir. P300, saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlamalarda santral ve parietal alanlarda orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşan pozitif dalga olup olaya ilişkin uyarılmış potansiyellerin en iyi bilinenidir (5). Bu nedenle bilişim işlevini ve işlev bozukluklarının derecesini değerlendirmede kullanılır (6). Diyaliz hastalarında kognitif fonksiyonlar ile ilişkili az sayıda çalışma yayınlanmasına karşın, HD hastalarında volüm durumunun kognitif fonksiyonlara etkisine yönelik çalışma yoktur.

Kronik böbrek yetmezliği, sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir. Son dönem KBY hastalarında uygulanan

replasman tedavilerinden birisi olan HD de oksidatif stresi (OS) arttırıcı etki göstermektedir (7,8). HD sırasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı, kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lökositlerdir (9,10). OS'in yanında, HD hastalarında devamlı bir mikroiinflamasyon durumu da söz konusudur. Plazma C-reaktif protein (CRP) ve İnterlökin (IL)-6 düzeyleri mortalite için önceden haber verici değerli belirteçlerdir (11,12). Kronik HD hastalarında yapılan bir çok çalışmada (12,13,14) CRP düzeyleri kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Diyaliz hastalarında hipervoleminin inflamasyonu ve oksidatif stresi artırdığına ilişkin çalışmalar da kısıtlıdır. Bu olayların endotel disfonksiyonuna yol açarak mortaliteye katkıda bulunduğu görüşü de önem kazanmaktadır (15).

Bu çalışmamızda, sıkı volüm kontrolü uygulanan hemodiyaliz hastaları ile, sıkı volüm kontrolü uygulanmayan hastaların kardiyak fonksiyonları, bilişsel fonksiyonları ve oksidatif stres/inflamasyon durumlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.



## 4- GENEL BİLGİLER

### 4.1 Kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak glomerüler filtrasyonun azalması sonucu, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir şekilde kaybı ile karakterize, böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozukluk olan bir hastalıktır. Nedenleri arasında; glomerülonefrit, diabetes mellitus, hipertansiyon, ürolojik nedenler, polikistik böbrek hastalığı, analjezik nefropatisi, pyelonefrit, intersitisyel nefrit ve nedeni bilinmeyenler sayılmaktadır. KBY sürecinde, sıvı-elektrolit ve asit-baz metabolizmasında dengesizlikler gelişir. Hastalarda sistemik olarak; anemi ve trombosit disfonksiyonu gibi hematolojik bozukluklar, hipertansiyon, hipervolemi ve myokard fonksiyon bozukluğu gibi kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli gastroenterolojik, endokrinolojik, nörolojik ve dermatolojik sorunlar gelişir (16).

Böbrek hastalarında, ilk ve erken bulgular genellikle hipertansiyon ve idrar-kan anormallikleridir. Hastalık ilerleyince semptom ve bulgular ortaya çıkar ve bir çok kez tanı hastalık ilerledikten sonra konur. Glomerül filtrasyon değerinin ölçülmesi en önemli tanı yöntemlerinden olup, normal değeri 70-145 ml/dakikadır. Kan üre azotu ve kreatinin düzeylerindeki yükselme ya da kreatinin klirensindeki azalma böbrek yetmezliği tanısını kolaylıkla koydurabilir. İdrar incelemesi, radyolojik yöntemler, kanın biyokimyasal incelemesi ve diğer laboratuvar incelemeleri böbrek yetmezliğinin nedenini anlamaya yöneliktir. KBY tanısında pratikte en çok kullanılan yöntemlerden birisi, böbrek ultrasonu ile böbreklerin küçük olduğunun ve parankim kalınlığında azalmanın gösterilmesidir (17).

### 4.2 Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyon ve hipervolemi

Hipertansiyon, çok yaygın önemli morbidite ve mortalite nedeni olan toplumsal bir sorundur. Hastaların büyük bir kısmının kan basıncı yüksekliğinin farkında olmaması, hipertansiyonun morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Tuz tüketiminin fazla olduğu toplumlarda, kan basıncı yüksekliği daha sıktır.

Hipertansiyonun hedef organlarda (kalp, beyin, böbrek, retina ve damarlar) oluşturduğu hasar, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Son yıllarda, hipertansiyona bağlı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) sıklığı giderek artmaktadır. İyi kontrol edilemeyen hipertansiyon, böbrek yetmezliğine ya neden olmakta ya da gelişimini hızlandırmaktadır (17). Türk Nefroloji Derneği verilerine göre, SDBY'nin yaklaşık % 10'u hipertansiyona bağlıdır (1). SDBY'ne ilerleyen hastaların yaklaşık % 80-90'ında kan basıncının yüksek olduğu tespit saptanmıştır (18,19).

Kronik böbrek yetmezliğinde oluşan hipertansiyon olgularının %90-95'inden volüm fazlalığı sorumlu tutularak, reninin sekonder bir role sahip olabileceği ileri sürülmektedir. Hipertansiyon prevalans hızı, daha iyi volüm kontrolü ve yeterli diyaliz ile, diyalizin birinci yılı sonunda %20-25 azalmaktadır (18). Volüm artışı, diyaliz hastalarında hipertansiyonun gelişmesinde en önemli faktördür. Volüm fazlalığı, önce kardiyak outputu daha sonra da sistemik damar direncini artırarak kan basıncında yükselmeye yol açmaktadır. Sistemik damar direncindeki artışı açıklamaya yönelik iki mekanizma ileri sürülmüştür (20):

1- Tüm vücut otopregülasyonu: Dokuların gereksinimleri kadar kan ile perfüze edilmelerini sağlayan mekanizma otopregülasyondur. Böbrek ve beyinde çok etkin olan bu mekanizma, bir bütün olarak dolaşımın tüm segmentlerinde etkilidir ve hipervolemi durumundaki hipertansiyondan sorumludur. Başlangıçta, kardiyak output artarken sistemik damar direnci azalır, bu ise değişik dolaşım segmentlerinin hiperperfüzyonuna neden olur; tüm vücut otopregülasyon sistemi aktive olur, periferik vazokonstriksiyon ile birlikte kardiyak output tedricen normale döner. Olayın başlangıcında, hipertansiyondan volüm fazlalığı sorumlu iken, daha sonra sistemik damar direnci artımı ön plana çıkar.

2- Damar ve sinir hücrelerinin artmış reaktivitesi. Volüm artışına eşlik eden hipertansiyondaki artmış vasküler reaktiviteden, bir natriüretik hormon sorumlu tutulmaya başlanmıştır. Bu substratın, KBY'li hastalarda distal tübülde Na-K-ATPaz pompasını bloke ederek, sodyum reabsorbsiyonunu önleme yoluyla yüksek fraksiyonel sodyum atılımına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Söz konusu pompanın blokajı ile hücre içi kalsiyumu artmaktadır. Bu ise kas hücresi göz önüne alındığında, sistemik damar direncinin artmasını, sinir hücresi bazında

ise artmış nöronal reaktiviteyi ve katekolamin hipersekresyonuna ikincil, nörojenik orijinli sistemik damar direncinin artmasını açıklamaktadır.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda hipertansiyon patogenezinin sorumlu tutulan diğer faktörler (20,21): Sempatik sinir sisteminin aktivitesinin artması, endotel kaynaklı vazokonstriktörlerde artış ya da endotel kaynaklı vazodilatörlerde azalma, prostaglandinler/bradikininler, eritropoietin alımı, nefron sayısı, intrasellüler kalsiyum artışı, arteriyel sistemin kalsifikasyonu, hipertansiyonun önceden var olması ve renal vasküler hastalıklardır.

Hipervolemi, alınan su ve tuzun, renal ve ekstrarenal kayıpların toplamından fazla olduğu durumlarda ortaya çıkar. Total vücut sodyumu ve suyu artmıştır. Tekrarlayan volüm artışları, sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ve sonuçta erken ölümlere yol açmaktadır. Tekrarlayan hipervoleminin önlenmesi, kalp-damar hastalığı morbidite ve mortalitesini azaltacaktır. Hipervoleminin kontrolü ve uzun süren diyaliz seansları ile, antihipertansif tedavi yapılmadan, normotansif ve normovolemik durum sağlanmaktadır (17,21).

### **4.3 Renal replasman tedavileri**

Böbreklerin en önemli görevi, vücudumuzdaki zararlı ve atık maddeleri (üre, kreatinin, ürik asit vb.) süzerek vücuttan idrar yolu ile atmaktır. Diğer önemli görevleri, bazı minerallerin (tuz, potasyum, fosfor, kalsiyum, magnezyum), suyun, glukozun ve proteinlerin dengede tutulmasını sağlamaktır. Değişik hormonlar salgılayarak tansiyonu dengede tutma, kan yapımı ve D vitamininin kullanılmasında da önemli rolü vardır. Böbrek yetmezliğinde, tüm bu dengeler bozulmaya başlar. Hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, sabah bulantısı, ağızda ve nefesinde kötü koku şikayetleri olur. Bu belirtilerin hepsine üremi denir. Böbrek yetmezliği tedavisindeki amaç, bu zararlı maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır. KBY'de renal replasman tedavilerine aşağıdaki durumlarda başlanmalıdır:

- Diüretiklere dirençli volüm yüklenmesi, akciğer ödemi
- Antihipertansif tedaviye yeterli yanıt vermeyen hipertansiyon
- Perikardit
- Üremik ensefalopati

- Üremik kanama diyatezi
- İnatçı bulantı ve kusma
- Plazma kreatinin klirensinin 10 mg/dl altında olması.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda uygulanan üç adet renal replasman tedavisi bulunmaktadır. Bunlar HD, periton diyalizi ve böbrek naklidir.

## **4.4 Hemodiyaliz**

### **4.4.1 Hemodiyaliz prensipleri**

HD; hastadan alınan kanın, bir membran aracılığı ile ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyalizde, kan vücut dışına alınıp, diyalizör olarak adlandırılan bir yapı içindeki sentetik bir yarı geçirgen membran aracılığıyla diyalizat ile karşılaştırılmakta ve diyaliz işlemi takiben kan tekrar vücut içine alınmaktadır. Hastanın durumuna göre haftada 2-3 kez uygulanmaktadır ve her seans 4-5 saat sürmektedir. Bu işlem için hastaya arteriyovenöz fistül açılmalı veya hastanın büyük bir toplar damarına geçici kateter konulmalıdır. Yeterli düzeyde bir kan akımı sağlanarak, suda eriyebilen, plazma proteinlerine bağlı olmayan düşük moleküler ağırlıklı maddelerin HD ile vücuttan uzaklaştırılması sağlanmaktadır (17).

Diyaliz, azotlu atıkları uzaklaştırır ve böbrek yetersizliği ile ilişkili sıvı elektrolit ve asit-baz dengesini sağlar. Fakat böbrek yetmezliğinin endokrin bozukluklarını ve kardiyak komplikasyonlarını engellemez (22).

### **4.4.2 Hemodiyaliz membranları**

Hemodiyalizde kullanılan membranlar selüloz, modifiye selüloz veya sentetik maddeden üretilmişlerdir. Modifiye selüloz, doğal selülozun hidroksil gruplarına çeşitli kimyasal maddeler bağlanarak oluşturulur. Modifiye selüloz membranlar düşük ya da yüksek akımlı, biyo-uyumlu (selüloz triasetat) ya da uyumsuz olabilir. Selüloz membranlar, kompleman ve lökosit aktivasyonuna yol açarlar. Selüloz membranlar düşük akımlıdır. Sentetik membranlar daha çok kullanılır. Sentetik membranların biyoyumluluğu yüksektir; düşük ya da yüksek akımlı olabilirler ancak hepsi biyoyumludur.

Sentetik ve modifiye selülozik membranların solütleri temizlemesi benzerdir. Ancak, beta-2 mikroglobulin klirensi sentetik membranlarla daha yüksektir. Bunun klinik önemi, transplantasyon yapılmayacak ve yaşam beklentisi uzun olan hastada, beta-2 mikroglobulin birikiminin azaltılması ve daha az diyaliz amiloidi anlamına gelmesine karşın henüz belirgin değildir (22). Diyaliz membranlarının sınıflandırması tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo1.** Diyaliz membranlarının sınıflandırılması

	<b>Materyal</b>	<b>Alternatif isim</b>
<b>Selülozik</b>	Kupramonyum ipek Kupramonyum selüloz Yeni nesil selüloz	Kuprofan
<b>Modifiye selüloz</b>	Selülosetetik Selüloz asetat Selüloz diasetat Selüloz triasetat Selüloz hidrat	Hemofan  Diafan
<b>Sentetik</b>	Polisulfon Poliakrilnitrit Polimetilmetakrilat Poliamid Polikarbonat	Biosulfan, PS PAN, AN69, SPAN PMMA  Gambran

#### **4.5 Bilişsel fonksiyonlar**

Bilişsel fonksiyonlar dikkat, beklenti, şaşırma, bellekteki bilgilerin depolanması gibi ya da yeniden gözden geçirilmesi gibi çok sayıda psikolojik kavramı içine alır.

##### **4.5.1 Bilişsel fonksiyonlarla ilişkili uyarılmış potansiyeller ve olaya ilişkin uyarılmış potansiyeller**

Bilişsel işlevlerle ilgili uzun latanslı uyarılmış potansiyellere (UP), bilişsel UP’ler veya olaya ilişkin endojen potansiyeller (OİEP) denir. Endojen uyarılmış potansiyeller sensoriyel, bilişsel ve motor olaylar sonucu yüzeysel elektrot kayıtlamaları ile elde edilen, küçük fazlı potansiyellerdir. Endojen veya olaya bağlı olarak adlandırdığımız potansiyeller, dıştan gelen bir uyarana veya olaya yanıt olarak kaydedilirler. Bu potansiyel değişiklikleri, deneğin uyarana olan

seçici dikkati ile hedef uyarının, hedef olmayan uyarandan ayırt etmesinin gerekli olduğu durumlarda ortaya çıkarlar. Bu nedenle, olaya bağlı uyarılmış potansiyeller uyarana bağımlı olmayıp, kişinin dikkat, bilinç ve bilişsel durumuna bağlıdır (23-25). Bu potansiyellerin, beynin işlevsel çalışması ile ilgili nöronal aktiviteyi yansıttığı düşünülmektedir (5).

Uyarılmış potansiyeller, santral sisteminde dış uyarana karşı oluşan elektriksel potansiyelleri kayıtlamada yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Klinik uygulamalarda, kısa latanslı beyin sapı işitsel potansiyelleri (BAEP), duysal uyarılmış potansiyel (SEP) ve görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) kayıtlanır. Böyle ekzojen ve uyarana ilgili potansiyeller, kişinin uyarana ilgisi olmaksızın üretilirler. Örneğin, BAEP, SEP ve flash VEP'ler hasta uyurken veya komada olduğu durumlarda bile kaydedilebilirler (25).

Endojen uyarılmış potansiyeller ile kısa latanslı (eksojen) uyarılmış potansiyeller arasında önemli farklar vardır. Endojen potansiyel, uyarının yoğunluğundan ve sıklığından etkilenmez. Endojen potansiyellerin latansları uzun, amplitüdüleri büyük ve SEP'lere göre frekansları düşüktür. Latans ve amplitüdüleri; psikolojik durum, dikkat, beklenti ve hastanın önceki deneyimlerinden etkilenir (23).

Uzun latanslı uyarılmış potansiyeller, beyin sapının üstünden üretilen bir dizi pozitif ve negatif dalgadan oluşur. Negatif (N) ya da pozitif (P) dalgalar, dalga formundaki yerine göre sıralanarak isimlendirilebilir. Örneğin, ortalama 300 milisaniye civarında görülen pozitif dalga P300 olarak adlandırılır (23). Olaya bağlı uyarılmış potansiyellerin birçok değişik komponenti tanımlanmıştır. Bu dalgaların en iyi bilineni P300 veya P3' tür. Bu kategoriye sokulan diğer dalgalar ise N1, P2, N2, CNV (contingent negative variation–beklentisel negatif değişim) ve PINV (post imperative negative variation-buyruk sonrası negatif değişim)'dir.

#### **4.5.2 Olaya ilişkin uyarılmış potansiyeller (P300, P3)**

1965'de Sutton ve ark. tarafından tanımlanan P300 ( ya da P3 ), saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlamalarda santral ve parietal alanlarda orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşan, latansı 250-600 milisaniye arasında değişebilen pozitif bir dalga olup, olaya ilişkin uyarılmış potansiyellerin en iyi bilinenidir (5,23,26,27).

P300 elde edilmesinde değişik uyaran modaliteleri kullanılabilmesine karşın, en sık kullanılan "oddball pradiğması" (şaşırtmalı uyaran dizisi)'dir. Bu yöntemde, deneğin sık yineleyen uyaranlar arasından daha az sıklıkta ve gelişigüzel düzende yineleyen seyrek uyaranları sayması veya bir düğmeye basması istenir (23,24,28). P300 dalgası, hastanın hedef uyarana yanıtıyla elde edilir (23,29). Bu yanıt, aynı denekte aylar sonra aynı uyaranla denendiğinde amplitüd ve latans açısından sabit bulunmuştur. Bu yanıtın P3 komponenti, seyrek-hedef uyarının başlangıcını izleyen yaklaşık 300-400 milisaniye latanslı bir tepe noktasına sahiptir ve amplitüdü saçlı derinin santral ve parietal bölgeleri üzerinde maksimumdur (24).

P300 latansı; uyaran değerlendirme zamanı, amplitüdü ise; dikkat, beklenti ve uyarının önemi ile ilişkili bilişsel işlevleri yansıtır (30). P300 dalgası, yanıt oluşturma ve uygulama süreçlerinden bağımsız olarak, uyarının değerlendirilme ve sınıflandırılma hızı ile ilişkilidir. Olaya bağlı uyarılmış potansiyeller ve özellikle P300 komponenti; bellek süreçleri, seçici dikkat ve uyarının geçerliliğinin 'beyin değerlendirmesi' gibi bilişsel işlevlerle yakından ilişkilidir. P300'ün latans ve amplitüdü bilişsel performans yeteneğini yansıtabilir (24,30).

P300 dalgasının kesin olarak hangi yapılardan kaynaklandığı bilinmemekte olup bunu oluşturan birden fazla yapı olduğu düşünölmektedir. Derin elektrodlarla, medial temporal lobtan yapılan kayıtlamalarda, P300'e benzer potansiyeller kaydedilmiştir (31). Magneto-Elektroensefalogram (EEG) ve EEG kombinasyonu ile olan N2-P3 kayıtlamalarında, P300'ün medial temporal orjinli olduğu öne sürölmüştür (5,32). Fakat, dirençli epilepsi nedeniyle temporal lobektomili hastalardan elde edilen P300 dalgasının önemli derecede etkilenmediği saptanmıştır (23,33). P300'ün anatomik ve fizyolojik temelini inceleyen ve tartışan birçok araştırma vardır (23). Bu çalışmalarda hipokampal ve neokortikal bölgeler, özellikle inferior parietal lob ve posterior superior temporal bileşke olası jeneratör bölgeler olarak bildirilmiştir (34). Tek taraflı talamik hemorajili hastalarda yapılan bir çalışmada P300 latansında uzama saptanmış ve bunların talamus kaynaklı olabileceği ileri sürölmüştür. Konuya ilişkin başka çalışmalarda hipokampus, talamus ve mezensefalik, retiküler formasyonun P300'ün olası jeneratörü olduğu düşünölmektedir (23,31,35). Bunun

yanında, kafa derisinden kayıtlanan P300'ün, kaynağının tek bir yapı değil de, kortikal ve subkortikal yerleşimli dağınık ve yaygın yapılar olduğunu ileri süren yayınlar da vardır (23,35). Halgren ve ark. (31) 6 epileptik hastada intrakranial ERPC çalışmasına dayanarak hipokampal bölgenin P300 için jeneratör bölge olduğunu belirtmektedirler. Yingling ve ark. (35) P300 jeneratörünün talamusta olabileceğini, Enoki ve ark. (36) ise frontal lobda olabileceğini vurgulamışlardır. Bütün bu çalışmalar göstermektedir ki; saçlı deriden kaydedilen P300 birçok farklı odağın aktivitelerinin toplamını yansıtır ve hipokampus önemli bir odak olarak düşünülmelidir.

Özetle, saçlı deriden kayıtlanan P300 dalgası bilişsel işlevleri önemli ölçüde destekleyen, yüksek derecede entegre olmuş kortikal ağın senkronize aktivitesinin bir sonucudur (34). En yüksek amplitüd, seyrek uyarının %10-20 ortalama ile oluşması sonucunda meydana gelir. Birey seyrek uyarının ne zaman geleceğini önceden tahmin edebilirse P300 amplitüdü azalacaktır. Bu nedenle, rastlantısal yöntemin kullanılması önemlidir. Ödev zorlaştıkça P300 latansı uzar (23). Beklenen ama karşılaşılmayan uyarımlarla oluşan P300 latansı daha uzundur. Normal bireylerden elde edilen P300 latansları 250-600 milisaniye gibi geniş bir aralıkta dağılım gösterir (5).

#### 4.5.3 P300' ü Etkileyen durumlar

*Yaş ve cinsiyet;* P300 latansının yaş ile pozitif ilişkisi vardır. 20 yaşından sonra ortalama latans yılda 1-1.5 milisaniye olarak artar (23). Çocuklarda P300 latansı yaşın ilerlemesi ile giderek azalır. Yapılan bir çalışmada, gençlerin yaşlılara oranla daha büyük P300 amplitüdü, daha kısa P300 latansı gösterdikleri kanıtlanmıştır (37). Cinsiyetin olaya bağlı uyarılmış potansiyelleri etkilemediği düşünülmeye karşın, kadınlarda P300 amplitüdü daha büyüktür (24).

*İlaçlar;* Antipsikotik ve antidepresan ilaçlar P300 latans ve amplitüdlerini etkileyebileceğinden, bu değişiklikleri ayırt etmek oldukça önemlidir. Yüksek ve düşük doz fenotiazinlerle tedavi edilen şizofrenik hastalarda, P300 latansı ve amplitüdü açısından fark olmadığı saptanmıştır (24). Trisiklik antidepresan ilaç kullanan hastalarla, kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında, ilaç kullanmayan hastalarda sadece P300 amplitüd düşüklüğü saptanmıştır (38,39). Antikolinergik



ilaçların P300 latansında uzama, amplitüdünde ise azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir. Antiserotonerjik ilaçların ise P300 yanıtını etkilemedikleri saptanmıştır (24). Terapötik dozlarda karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin kullanan epileptik hastalarda yapılan bir çalışmada, P300 latans ve amplitüdünde değişiklik saptanmamıştır (40). Sağlıklı deneklerde yapılan bir araştırmada (41), terapötik dozlarda klonezapamın P300 amplitüdünü azalttığı bulunmuştur.

*Uyku;* Uyku olma ve dikkatsizlik amplitüdü azaltır, ya da dalgayı yok eder. Uyanıklığın P300 amplitüdünü hafifçe arttırdığı öne sürülmektedir (24). Uyarının frekansı azalırken, amplitüdü artar (23).

*Diğerleri;* Ayrıca tokluk, beden ısısı ve günün belli saatlerinin de P300 yanıtlarını etkileyebileceği ileri sürülmüştür (24). P300, uyarının şiddeti, modalitesi, yinleme sıklığı, randomizasyonu ve monitörizasyonu gibi teknik faktörlerden etkilenmektedir. Kişisel faktörler olarak da menstrual siklus, kalp hızı, aktivite zamanı, egzersiz, yorgunluk, zeka düzeyi, cinsiyet, kafein, alkol ve nikotin alımının da P300 yanıtlarını etkileyebileceği bildirilmiştir (5,23,42-45).

#### **4.5.4 P300' ün klinik kullanımı**

P300 bağımlı potansiyeller, bilişsel fonksiyonların objektif ölçümünde kullanılan bir yöntemdir. P300, bilimsel çalışmalarda bilişsel disfonksiyonu belirlemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. P300 temel olarak uyarının fiziksel özellikleri ile değil; dikkat, karar verme-yapma, uyarın değerlendirme zamanı, belirsizliğin çözümü, bellek, santral sinir sistemi (SSS)'ne giren bilgi süreci gibi deneğe özgü olan bilişsel süreçler ile ilişkilidir. Bu nedenle, P300 ve diğer uzun latanslı UP'ler bilişsel işlevi ve işlev bozukluklarının derecesini değerlendirmede ve nöro-davranışsal sendromların patofizyolojilerini araştırmada kullanılmaktadır (42-44,46,47). P300'ün amplitüdündeki değişimler enformasyon işleminin derecesini yada kalitesini yansıtırken; latans bilişsel yetenek, dikkat ve anlık hafıza kapasitesi ile ilgilidir (23,42-44).

P300 bağımlı uyarılmış potansiyellerin amplitüdündeki değişikliklerin ölçümü, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar olan demans, multiple skleroz (48), epilepsi (49), dejeneratif santral sinir sistemi hastalıkları (24), şizofreni ve depresyon (50), çeşitli metabolik ve infeksiyöz ensefalopatiler (51), kronik renal

yetmezlik (52), alkol intoksikasyonu ve bağımlılığı (24), çeşitli ilaçların alımı sırasında (24,41) bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilir.

#### 4.6 Oksidatif Stres

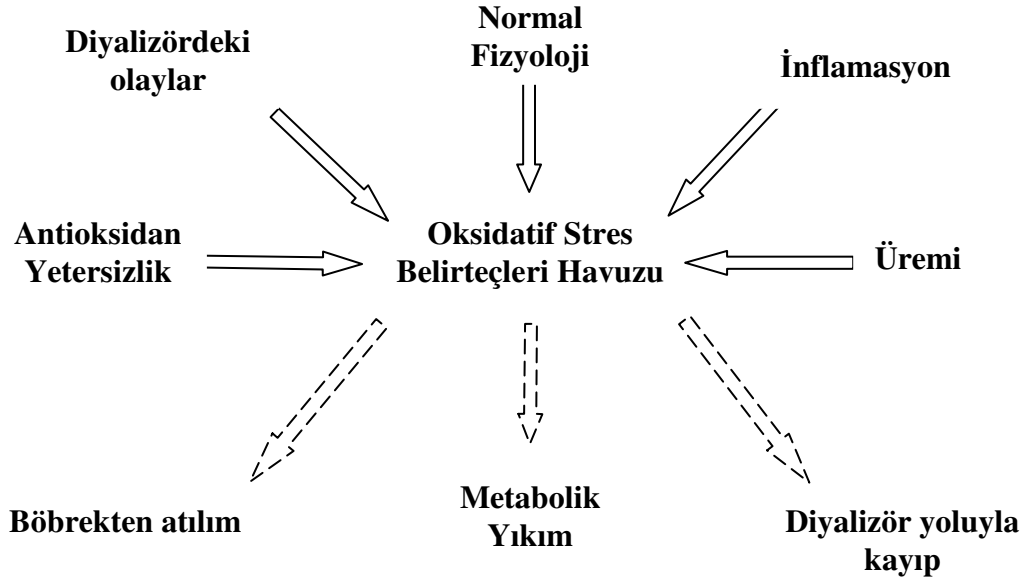
Oksidatif stres (OS), pro-oksidan bileşiklerin oluşumuyla birlikte, yetersiz antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin oksidan bileşiklerin lehine artması sonucu ortaya çıkan doku hasarı olarak tanımlanmaktadır (53). Pro-oksidanlar reaktif ürünler olup, reaktif nitrojen ürünleri (RNS) ve reaktif oksijen türleri (ROT) olarak iki gruba ayrılırlar. ROT; süperoksit radikalleri ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), nitrik oksit (NO), peroksit radikalleri ( $ROO^*$ ), hidroksil radikalleri ( $OH^*$ ) ve hypoklorus radikallerini kapsar ve bunlar hücrede normal metabolik bir olayın ürünüdürler (54).

Oksidatif bileşiklerin oluşumu, fizyolojik şartlarda inflamasyon ve doku tamiri sürecinde önemli bir basamaktır. Bu oluşum doku iyileşmesi ve yeniden oluşumuna katkısı yanında malin hücrelere ve vücuda giren mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmasının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. OS; ateroskleroz, hipertansiyon, nörodejeneratif değişiklikler, yaşlanma ve malinite gelişmesi ile ilişkii bulunmuştur. Diğer taraftan, uygunsuz veya uyumsuz bir şekilde oksidatif süreç başlamasına, hücre ve doku hasarına neden olan üremi gibi bir takım kronik patolojik durumlar da söz konusu olabilir (55). Oksidatif stresi etkileyen faktörler şekil 1’de gösterilmiştir.

##### 4.6.1 Oksidatif stres kaynakları

Hidrojen peroksit veya hipoklorik asit gibi ROT ve  $O_2^-$ , hidroksil radikal ve NO gibi serbest radikallerin *in vivo* olarak oluştuğu kabul edilmektedir (56). ROT’nin oluşumu şekil 2’de gösterilmiştir. Ancak OS varlığını yalnızca ROT ile açıklamak yeterli değildir. OS, antioksidan savunma mekanizmasının zayıflaması ile birlikte, ROT’nin oluşumu ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik sonucunda ortaya çıkar. Böbrekten kaynaklanan ROT makrofajları, vasküler hücreleri, çeşitli glomerüler hücreleri harekete geçirir. ROT’nin oluşumu ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge; süperoksit dismutaz

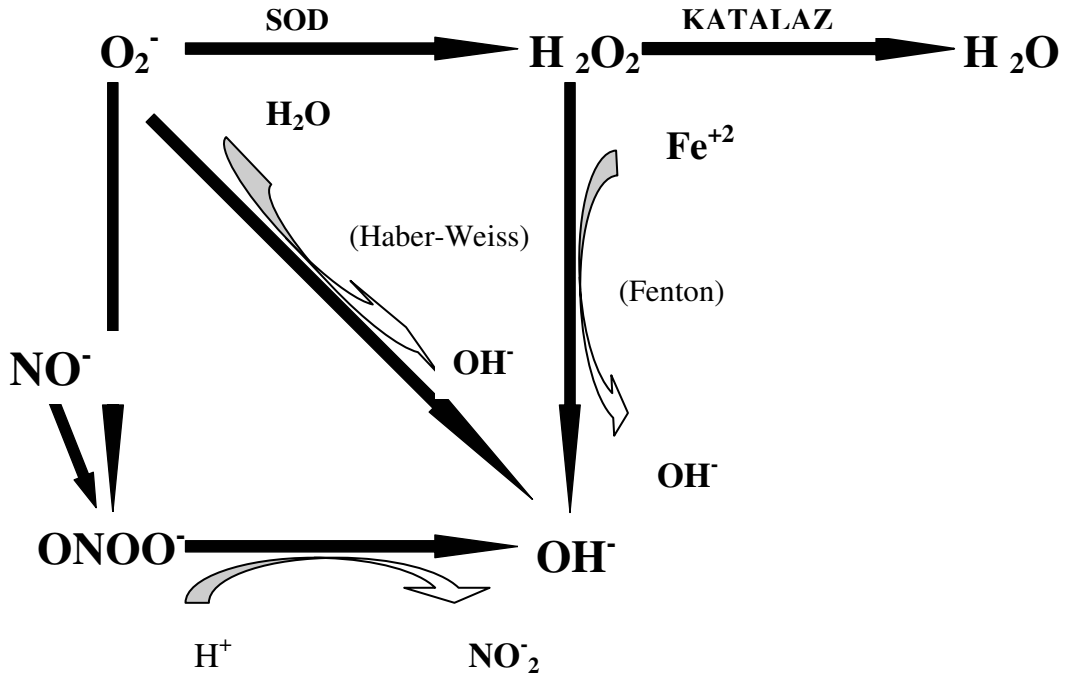
(SOD), katalaz (KAT), NO sentaz (NOS) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi bazı enzimlere bağılı olarak gerçekleşir. Bu denge, kırılğan olduğu gibi aynı zamanda çevresel olaylarla da sıkı bir ilişki içerisinde (57).



**Şekil 1.** Oksidatif stres belirteçleri havuzunu etkileyen faktörler

Mitokondriyal solunum zinciri, vücuttaki en güçlü hücresel oksidan kaynağı olarak görünmekte ve oksidatif süreç belirgin olarak mitokondrilerde gerçekleşmektedir. Mitokondriyal SOD enzimi, insan oksijen metabolizmasının %90'ından sorumludur. Bu enzim oksijen ile reaksiyona girerek, dört adet elektron transferini sağlayıp, sonuç olarak iki molekül su oluşumuna neden olur. Bu karmaşık enzim, herbiri bir elektron içeren dört redoks merkezine sahiptir. Dört redoks merkezinin tamamı indirgendiği zaman, daha sonraki dört elektronun oksijen molekülüne transferi bir takım belirlenemeyen ara basamaklar sonucunda gerçekleşir. Böylece, aradaki reaktif oksijenlerin oluşumu sınırlanır. Bununla birlikte, %1-2 oranında küçük bir kısım serbest radikallerin oluşumuna neden olan ara basamaklardan geçer. Bu problemin çözümüne yönelik olarak; oluşan ara ROT'nin, hücrelerin hayati yapı taşlarına ve hücre fonksiyonuna yönelik oksidatif hasarını ortadan kaldırmak amacıyla yağda ve suda çözünebilir serbest radikal temizleyicileri ve enzim sistemleri gibi çok sayıda hücre içi antioksidan sistemler

vardır (58). Fagositler vücudun savunmasını sağlamak amacıyla yüksek düzeylerde oksijen tüketimi gerçekleştirirler. Fagosit oksidan üretim sistemi, ROT'nin oluşumu yoluyla ortaya çıkan tek değerlikli moleküler oksijenin indirgenmesine bağlıdır. Tek değerlikli moleküler oksijen oluşumunu izleyerek, hem polimorfonukleer nötrofillerin hem de monosit-makrofajların aktivasyonu gerçekleşir ve oksijen tüketimi artar. Buna “solunumsal yanma” (*respiratory burst*) denir. Fagositlerin gerçekleştirdiği bu solunumsal yanmada, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, SOD, NOS ve myeloperoksidaz kullanılarak yabancı mikroorganizmaları ortadan kaldırmak amacıyla, sırasıyla süperoksit anyon, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve hipoklorik asiti oluşturulur. NADPH oksidaz enzim sistemi, hücresel membranlara bağlanarak oksijeni  $O_2^-$  indirger.  $O_2^-$ , ileri derecede kararsız bir anyondur. Bir kez  $O_2^-$  oluştuğunda SOD aktivasyonu ile hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) çevrilir.  $H_2O_2$ , yeterli KAT varlığında  $H_2O$  ve oksijen gibi zararsız bileşiklere çevrilir.  $H_2O_2$  oluşur oluşmaz  $H_2O$ 'ya dönüşür. Hem  $O_2^-$  hem de  $H_2O_2$  daha güçlü oksidanların açığa çıkmasında önemli rol oynarlar.  $O_2^-$ , daha etkili ROT'ni oluşturmak için NO ile etkileşime girer (nitrozatif stres). Bu sırada,  $H_2O_2$  hücre içi demir ile tepkimeye girerek hidroksil radikalleri oluşturur. Hidroksil radikalleri, hücre membranındaki lipidlerin indirgenmesine, proteinlerin toplanmasına ve deoksiribonükleik asitin (DNA) hasara uğramasına neden olur.  $H_2O_2$ , klorlanmış oksidanların üretiminde, myeloperoksidaz substratı olarak rol alır. Myeloperoksidaz  $H_2O_2$ 'yi hipoklorik asite çevirir. Bu, lipidleri, proteoglikanları ve diğer membranöz veya hücre içi içerikleri, kısmen de tiol grubu içeren membran proteinlerini oksidize etme yeteneğinde olan güçlü bir bileşiktir. Ek olarak, endojen aminlerle, kloraminleri oluşturmak amacıyla tepkimeye girebilir. ROT, pro-inflamatuvar sitokinlerle, oksidan oluşumunu artırmak amacı ile birlikte salınırlar (59,60).



Şekil 2. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu

#### 4.6.2 Oksidatif stres belirteçleri

Oksidanlar, yarı ömürleri saniyeler olan ve yüksek derecede tepkime veren reaktif bileşiklerdir. Bu nedenle, *in vivo* olarak değerlendirilmeleri uygun değildir. Aksine, oksiradikaller tarafından modifiye edilen lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerin yarı ömürleri saatlerden haftalara kadar değişen bir uzama gösterir. Bu durum, oksidatif stresin değerlendirilmesinde, bunların değerli belirteçler olmasına olanak sağlamaktadır (61). OS ve antioksidan belirteçleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Lipit peroksidasyonunda; doymamış yağ açıl kısımlarının peroksil radikal bağımlı zincirleme reaksiyonlarıyla, kararsız hidroperoksitler oluşur. Akrolein, malonildialdehid gibi aldehidler, 4-hidroksinonenal veya tiobütirikasit reaktif maddeler,  $F_2$ -izoprostanlar gibi küçük ve kararlı bileşiklere dönüşürler.

$F_2$ -izoprostanlar, araşidonik asit oksidasyonunun birincil ürünleridir. *In vivo* olarak, hücre membran fosfolipidlerinin serbest radikallerce etkilenmesinin dengeli bir belirteci olarak ortaya çıkabilirler (8). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda;  $F_2$ -izoprostanların, aynı yaş ve cinsiyette olan normal bireylerle

kıyaslandığında, HD hastalarında 2-4 kat daha yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda, C-reaktif proteinle (CRP) de sıkı bir ilişkisinin olduğu ortaya konmuştur (62). Bu ailenin uç reaktif elektrofillerinden bir diğeri ise izolevoglândinlerdir ve araşidonik asitin serbest radikaller tarafından oksidasyonu sonucunda oluşur. Bunlar F<sub>2</sub>-izoprostanlar gibi plazmada bulunmazlar. İleri derecede reaktif olduklarından proteinlere bağılı olarak taşınırlar (58). Ayrıca, ileri lipit oksidasyon son ürünlerindeki artış, oksidize düşük yoğunluklu lipoproteine (ok-LDL) karşı gelişen özgün antikorların varlığı, artmış OS'in gösterilmesi için yararlı belirteçler olarak gösterilebilir (8).

**Tablo-2.** Oksidatif stres ve antioksidan belirteçleri

<b>OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ</b>	<b>ANTI-OKSİDAN BELİRTEÇLERİ</b>
<b>Lipit peroksidasyonu</b>	<b>Enzimatik</b>
Akrolein	Süperoksit dismutaz
Malondialdehid	Katalaz
4-hidroksinenal	Glutasyon peroksidaz
Tiyobarbutirik asit reaktif maddeler	<b>Enzimatik olmayan</b>
F <sub>2</sub> -izoprostanlar	Glutasyon
İleri lipit oksidasyon ürünleri	Vitamin E
<b>Protein oksidasyonu</b>	Vitamin C
İleri oksidasyon protein ürünleri	Ferritin
Karbonhidrat oksidasyonu	Transferin
İleri glikasyon son ürünleri	Albümin
Nükleik asit oksidasyonu	
8-hidroksi-2-deoksiguanozin	

Proteinlerin proteolize dayanıklı olmasını sağlayan çapraz bağlar ve agregasyon ürünleri, oksidan bağımlı hasarda seçkin hedeflerdir. Bununla birlikte, protein oksidasyonunun belirteçlerini tespit etmek güçtür (59). Oksidatif olarak değişime uğramış olan plazma proteinleri ve aminoasitleri, aynı zamanda *in vivo* olarak önemli birer OS biyokimyasal belirteçlerdir. Nispeten çoğu proteinlerin plazma yarı ömürlerinin uzun olması, protein ve aminoasit oksidasyonunun iyi

tanımlanmış biyokimyasal yollarının olması, plazma lipitleri ile kıyaslandığında belirlenebilen daha spesifik OS yollarının bulunması; plazma proteinlerinin ve aminoasitlerinin daha kabul edilebilir örnekler olmasını sağlamıştır. Örneğin, proteinlerin aminoasitlerinin oluşturduğu zincirde aminoacil ucunun oksidasyonu, ilgi çeken bir oksidasyon reaksiyon belirteçidir. Tirozin artıklarının oksidasyonunun tespiti, özel oksidatif yolların son ürünlerinin ortaya konması açısından daha duyarlı ve daha özgündür. Tirozin artıklarının oksidasyona uğraması sonucu, sırasıyla hakim olan oksidasyon türlerinden hipoklorik asit, reaktif nitrojen türlerine veya hidroksil iyonu gibi serbest radikale bağlı olarak 3-klorotirozin, 3-nitrotirozin veya ditirozin oluşur. Bunlardan 3-klorotirozin, HD hastalarında daha yüksek düzeylerde saptanmıştır (58,63).

Üremik hastalarda oksidasyona uğramış proteinler araştırılmış ve ileri oksidize protein ürünleri, olarak adlandırılan bu ürünler karakterize edilmiştir (64). İleri oksidize protein ürünleri monositlerin aktivasyon belirteçleri ile sıkı ilişki içerisinde olup inflamasyon mediyatörleri olarak yer alabilirler. Oksidasyona bağlı hasarın belirtisi olan, ditirozin ve ileri glikasyon son ürünü pentozidin plazma konsantrasyonu ile korelasyon gösterirler. İleri oksidize protein ürünleri ile ileri glikasyon son ürünleri arasındaki güçlü bağların varlığı, ileri glikasyon son ürünlerinin varlığında, glikasyonla birlikte oksidasyonun olduğu karbonil stresi düşündürmektedir (59).

Sonuçta, oksidatif bileşikler nükleik asitle tepkimeye girerek mutageneze ve onkogeneze neden olmaktadır. KBY'li hastalarda, lökosit nükleik asitlerinin oksidatif hasara uğradıkları yeni ortaya konulmuştur. Lökosit DNA hasarını değerlendirmek amacı ile yüksek performanslı sıvı kromatografisinde 8-hidroksi-2-deoksiganin düzeyi araştırılmış ve KBY'de düzeyinin arttığı, SDBY'de ise daha yüksek düzeylerde olduğu belirlenmiştir (65).

#### **4.6.3 Antioksidan Savunma Sistemleri**

Oksidanları ortadan kaldıran, oluşmalarını engelleyen ya da etkilerine karşı koyabilen bileşik ve tepkimelere antioksidanlar denir. ROT'nin zararlı etkilerinden korunmak amacıyla, hem enzimatik hem de enzimatik olmayan antioksidan sistemler mevcuttur ve serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesinde

rol oynarlar. Enzimatik yolla antioksidan savunmada anahtar görevi üstlenen enzimler SOD, KAT, GSH-Px'dir. SOD,  $O_2^-$ 'nin  $H_2O_2$ 'ye dönüşümünü hızlandırarak ilk basamak antioksidan savunmasını meydana getirir. KAT,  $H_2O_2$ 'yi suya indirger. Selenyum içeren GSH-Px tüm organik lipid peroksitleri indirger. Bunu yaparken hem  $H_2O_2$ 'ye hem de önemli bir hücre içi hidrojen vericisi olan glutatyona (GSH) ihtiyaç duyar (8,66).

Enzimatik olmayan antioksidanlar arasında en önemlisi glutatyondur. Glutasyon,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$  ve klor içeren oksidanları temizlemekle görevli bir bileşiktir. İndirgenmiş glutasyonun, oksidize glutatyona oranı oksidatif stresin bir belirteçidir. Diğer enzimatik olmayan antioksidanlar ise, Vitamin E ve C'dir. Vitamin E yağda çözünebilir ve düşük düzeyde tepkime veren radikal tokoferoksil oluşturarak hücre zarını lipid peroksidasyonuna karşı koruyan ilk savunma hattıdır. Diğer önemli görevi ise, LDL'yi oksidasyondan korumaktır. E vitamini vücuttan selenyum kaybını da önler. Vitamin C, doğrudan  $O_2^-$  ve hidroksil radikalini yakalayarak ortadan kaldırır. Aynı zamanda, vitamin E'nin radikal formunun düzelmesini de sağlar. Flavenoidler de (birincil vitamin A ve öncül bileşiği olan beta karoten) yağda çözünebilir antioksidanlardır ve vitamin E gibi lipid membranlarını oksidatif hasara karşı korurlar. Selenyum'da GSH-Px'in bir yapı taşı olduğundan antioksidan olarak değerlendirilebilir. Ferritin, transferin ve albümin gibi inflamatuvar proteinler enzimatik olmayan antioksidan etkilerle iletide rol alan metal iyonlarını biriktirirler. Eritrositlerde intakt hemoglobin, SOD, KAT, GSH-Px içerdiklerinden antioksidan deposu olarak değerlendirilebilirler (8,66).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların antioksidan kapasitelerinin gerçekçi ölçümlerinin yapılması yararlı olacaktır. Ancak, diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında tüm peroksil radikal kapanın antioksidan potansiyelini belirlemek, SDBY'lilerde plazma ve LDL antioksidan kapasitesini değerlendirmede yeterli bir parametre olmaktan uzaktır (67). Bundan dolayı, KBY'li hastaların antioksidan durumlarını tespit etmek hem plazmada hem de hücrede çok sayıda farklı oksidan bileşiklerin ortaya konması ile mümkündür. Standartların olmamasına ve karmaşık sonuçların olmasına rağmen, vitamin C ve GSH-Px'in plazma seviyelerinin belirlenmesi, eritrositlerdeki SOD, GSH, GSH-



Px'in ve vitamin E'nin içeriğinin belirlenmesi, KBY'li hastaların antioksidan savunmasını ortaya koyar.

#### **4.7 Kronik böbrek yetersizliğinde oksidatif stres ve antioksidanlar**

Kronik böbrek yetmezliği sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen OS ile seyreden klinik tablolardan birisidir. KBY'li hastalarda, oksidan ve antioksidan kapasite arasındaki denge OS lehine bozulmuştur. OS belirteçleri arasında, thiobarbiturik asit-reaktif maddelerinde artma ve artmış lipid peroksidasyon belirleyicisi olan malondialdehid'in (MDA) periferik mononükleer hücrelerde, trombosit, eritrosit ve plazmada konsantrasyonunda artma gösterilmektedir. KBY'li hastalarda, lipid hidroperoksit ve indirgenmiş glutatyon (GSSG) düzeylerinin artması, GSSG/GSH oranının artması ve LDL'nin oksidasyonuna karşı direncin azalması görülmektedir. Tüm bu belirleyiciler, KBY'li hastalarda, hücreSEL ve sistemik oksidatif stresin varlığını ve antioksidan sistemin yetersizliğini göstermektedir (54,68). KBY hastalarında antioksidan savunma mekanizmalarının farklı öğeleri için bir takım yetersizlikler olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bunlar arasında; hiperkalemiyi önlemek amacı ile taze sebze ve meyve tüketiminin azaltılması ve serum vitamin A düzeylerinde bir artış gözlenmesine karşın diyaliz esnasında kayıpla meydana gelen vitamin C eksikliği, hücre içi vitamin E düzeylerinde azalma, selenyum miktarında azalma ve glutatyon temizleme sisteminde yetersizlik oluşumu sayılabilir (8,60). Eritrositlerdeki indirgenmiş glutatyonda artış olmasına rağmen, plazma ve eritrosit SOD, KAT ve GSH-Px aktivitelerinde azalma bildirilmiştir (69). Plazma ve eritrositlerdeki lipid peroksid düzeylerindeki artış toplam OS'in kabaca artışını gösterir. Enzimatik ve enzimatik olmayan tanımlamaların net sonucu prooksidan aktiviteyi gösterir (8). KBY'de prooksidan aktivite artmaktadır. Prooksidan faktörlerin oluşumu ile ilgili nedenler, ileri yaş, diabetes mellitus, üreminin kendisi, kronik inflamasyon ve böbrek hastalığı tedavisine ikincil gelişen faktörler olarak sıralanabilir. KBY'li hastaların kaçınılmaz tedavilerinden biri olan HD de OS'i arttırıcı etki göstermektedir (7,8). HD'de biyolojik olarak uyumsuz membranların kullanılması ve kontamine diyalizat sıvıları, İL-1, İL-6 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açarak, OS'in sürekli ve tekrarlayan

bir şekilde ortaya çıkmasına neden olur (70,71,72). OS artışındaki diğer bir faktör ise lipit peroksidlerdir. Lipit peroksidlerin HD ile klirensi gösterilmesine karşın, diyaliz aralıklarındaki artış üretimindeki artıştan ziyade atılımındaki bozukluğa bağlanmıştır (73).

Pro-oksidan ve oksidanlar arasındaki bu değişiklikler KBY sürecinin erken dönemlerinde ortaya çıkmasına rağmen, diyaliz hastalarındaki durum daha sık olarak ifade edilmektedir. Tüm bunları göz önünde bulundurduğumuzda; düzenli olarak diyaliz tedavisinin bu durumu iyileştirdiği veya daha da kötüleştirdiği yönündeki tartışmalar halen devam etmektedir. Bu dengesizliğin neticesinde, KBY'li olgularda OS belirteçlerinde artış gözlenir. HD sırasında ROT'nin kan seviyelerinde artış gösterilmiştir (74). Üremik hastaların nötrofillerinin uyarı oluşturması sonucunda aşırı derecede ROT çıkardığı gözlenmiştir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda bir kısım lipit ve protein oksidasyon ürünlerinde artış vardır. OS, glikoz seviyesinden bağımsız olarak ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna da neden olur. Son zamanlarda ortaya konmuş olan karbonil stres ürünleri de OS'in artışı neticesinde olabilir. Bunlara ek olarak, plazma membran proteinlerinin oksidasyonunun, membran esnekliğini ve eritrosit ömrünü azaltması ile birlikte hemolizin derecesi de OS'i dolaylı olarak yansıtmaktadır.

#### **4.8 Kronik böbrek yetersizliğinde oksidatif stres artışının sonuçları**

Oksidatif stres, hastalardaki morbiditeden muhtemelen de mortaliteden sorumlu bir olaydır. En önemli olan nokta ise, endotel fonksiyonlarında bozukluğa ve ateroskleroza yol açarak kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmasıdır. HD hastalarındaki LDL nitelik olarak bir kısım değişiklikler geçirmesi neticesinde, ok-LDL seviyelerinde ve antioksidize LDL antikorlarının titresinde yükselme bulunabilir. HD'e bağlı amiloidoz da OS ile ilişkili bulunmuştur. Kötü beslenme, hastaların prognozu açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu durumun nasıl olduğu ve hangi yolla veya yollarla bu ilişkiyi yansıttığı bilinmemesine rağmen OS'in öncül belirteçleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarla ilgili veriler hipertansiyon patogenezinde de OS'in rol oynadığını göstermektedir (59).

Hemodiyaliz hastalarında OS'in bir belirteci olan MDA ile ateroskleroz arasında bir ilişkinin var olduğu yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur (75). Bununla beraber, OS ve hastaların durumu ile ilişkili ileriye dönük epidemiyolojik bir çalışma yapılmamıştır. OS'in artışı neticesinde gerçekleşen bu olaylar zincirine alt başlıklar halinde değinilecektir.

#### **4.8.1 Oksidatif stres ve inflamasyon ilişkisi**

Oksidatif streste artış ve inflamasyon, KBY'li olgularda birlikte gözlenen olaylardır. Her iki durum arasında bir ilişki olduğu yönünde görüşler olduğu gibi bu olayların endotelial bozuklukla da ilişkili oldukları yönünde fikirler bulunmaktadır (76). İnflamasyon, KBY'li hastalarda sıkça karşılaşılan bir durumdur. Diyaliz öncesi dönemde, HD ve peritoneal diyalizi uygulanan hastaların %30-50'sinde inflamatuvar cevabın artmış olduğu yönünde bulgular mevcuttur. KBY'li olgularda kronik inflamasyona bağlı olarak akut faz proteinlerinde (CRP gibi) ve sitokinlerde (IL-6 gibi) yükseklik tespit edilmiştir (77,78). Kronik HD hastalarında yapılan bir çok çalışmada CRP düzeylerinin, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya konmuştur (12,79,80). Tek bir CRP ölçümlerini baz almış tüm çalışmalar, bu ölçümlerin karotis arterinin intimasında kalınlaşma gibi aterosklerozun ve mortalitenin göstergesi olduğunu ileri sürmüştür (80). Ayrıca 1983 yılında Henderson ve ark. (81) diyaliz hastalarında üremik semptomların ve kullanılan diyaliz membranlarının sitokinlerin sitomulasyonu ilişkili olduğu hipotezini ortaya koymuşlardır. HD hastalarında dolaşımdaki sitokin düzeylerinin değişiklikleri mortalite riski ile ilişkili olarak bulunmuş olup proinflamatuvar sitokinlerden İL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin HD hastalarında mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (82). Diyaliz öncesi dönemde de CRP'nin yüksek olarak seyretmesi, akut faz cevabın; yaş, ırk, renal fonksiyon derecesi ve cinsiyet gibi diyalizden bağımsız birçok faktör tarafından da etkilendiğini düşündürmektedir (83). Bununla birlikte, CRP ve İL-6 gibi sık kullanılan inflamasyon belirteçlerinin bu derece farklı dağılımı hastalara özgün durumların varlığını da akla düşündürmektedir (76). SDBY olanlarda potansiyel inflamasyon sebepleri tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Son dönem böbrek yetersizliği olanlarda potansiyel inflamasyon sebepleri

<b>Son Dönem Böbrek Yetersizliği</b>	<b>Diyalize İlişkin Nedenler</b>
Sitokinlerin böbrek klirensinin azalması	Greft ve fistül infeksiyonları
İleri glikasyon son ürünlerinin birikimi	Biyoyumsuz diyaliz membranları
Kronik kalp yetersizliği	Endotoksinlere maruz kalma ve kontamine diyalizattan sitokinlere bağlı oluşan maddeler
Aterosklerozun kendisi	
Farklı inflamatuvar hastalıklar	
Belirlenemeyen kronik enfeksiyonlar	

Oksidatif stres ile inflamasyonun birbiriyle ilişkili olduğu yönünde çalışmalar da bulunmaktadır. Nguyen–Koha ve ark. (84) inflamasyonun varlığının ve diyaliz süresinin, HD hastalarında OS'in ortaya çıkmasında rol alan en önemli sebepler arasında olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine bir başka çalışmada HD hastalarında F2-izoprostonlarla CRP düzeyleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (85). Mezzano ve ark. (86) KBY'li 64 hastada yaptıkları çalışma sonucunda akut faz proteinleri ile OS belirteçleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Son olarak, ileri protein son ürünlerinin monosit solunumsal yanmasında ve OS'de mediyatör olarak rol oynadıkları gösterilmiştir. SDBY'de monositler hem hedef hem de immun bozuklukla ilişkili durumdadır (87).

Polimorf nüvelilerin aktivasyonu diyaliz hastalarında belirgin bir özelliktir. Bu hususla ilgili olarak, Ward ve Mcleish (88), üreminin en belirgin olduğu dönemde fagosit hücrelerin, hem ROT'un hem de sitokinlerin üretiminin artmasına neden olduğunu göstermişlerdir. Diğer önemli olan bir nokta ise reaktif aldehydlerin ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumudur. İleri glikasyon son ürünlerinin kendilerine özgü olan reseptörlerine bağlanarak aterosklerotik hastalıkların oluşumunda rol oynarlar. Bunu adhezyon moleküllerinin açığa çıkmasını ve dolaşımdaki monositlerin damar duvarına yapışmasını sağlayarak yaparlar. Bu noktada önemli olan, ileri glikasyon son ürünlerinin reseptörleri ile

etkileşimi neticesinde monositlerden İL-6 üretiminin gerçekleşmesi ve karaciğerden CRP yapımının sağlanması ile birlikte inflamasyon oluşumunda rol almalarıdır. Bu durum *in vivo* ve *in vitro* olarak LDL oksidasyonunda ve doku hasarında önemli bir yolak olabilir (58).

Dikkat çeken diğer bir nokta ise; myeloperoksidaz salınımındaki artışının, NO'e bağlı düz kas gevşemesini etkileyerek endotelial bozukluk oluşturup, kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna neden olabilmesidir (89). Her iki konu birlikte değerlendirildiğinde; SDBY'li olgularda hem polimorf nüvelilerin aktivasyonu hem de myeloperoksidazların salınımı ile inflamasyon, OS ve endotelial bozukluk arasında önemli bir ilişki olabilir. Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada; böbrek hastalığı olmayan olgularda koroner arter hastalığı, yüksek lökosit ve myeloperoksidaz düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (90).

Açıkça görülüyor ki inflamasyon, KBY'li olgularda OS'in ortaya çıkmasında önemli bir faktördür. Polimorf nüvelilerin aktivasyonu sonucu oluşan myeloperoksidaz, oksidanları yayarak ve NO etkisini ortadan kaldırarak, belki de inflamasyon oluşumuna neden olup OS'in gerçekleşmesini ve endotelial bozukluğun ortaya çıkmasını sağlamaktadır.

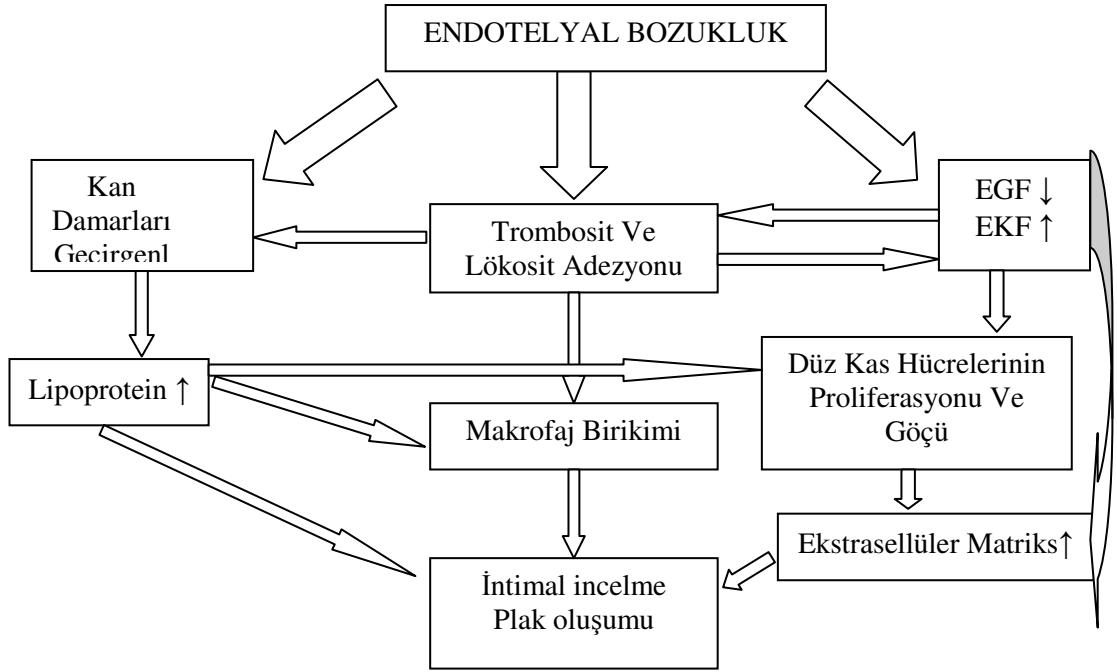
#### **4.8.2 Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz**

Endotel, kan ile damar yapısı arasında uzanan pasif bir yapı olmayıp aksine sentezleyip salgıladığı medyatörler ile vasküler homeostazda çok önemli görevleri olan ve vücudun her tarafına yayılmış bir organdır. Endotel, damar tonüsünün devamlılığı, trombosit ve lökosit adhezyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve damar duvarında okside LDL'nin birikimini önlemek gibi fonksiyonlara sahiptir. Endotel hücreleri homeostaz, vazoaaktivite, hücre proliferasyonu, immun reaksiyonlar ve inflamatuvar olaylarda rol alır. Normal endotelin damar homeostazında bu derece önemli rol oynamasından dolayı vazospazm, trombus oluşumu ve damar proliferasyonu ile seyreden hastalıkların patogeneğinde endotel disfonksiyonunun önemli katkıları olduğu bilinmektedir. Endotel, ROT'nin, en büyük kaynağı olduğu gibi aynı zamanda da bu maddelerin en önemli hedefidir. Endotelden çok sayıda vazoaaktif madde salınımı olmaktadır. (59,91). Bu maddeler genel olarak iki sınıfa ayrılırlar:

1. Endotel kasılma faktörleri: Endotelin, tromboksan A<sub>2</sub>, prostoglandin H<sub>2</sub>, anjiotensin II, serbest radikaller vb.
2. Endotel gevşeme faktörleri: Nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), hiperpolarize edici faktör, bradikinin, adrenomedüllin vb.

Nitrik oksit gibi endotel gevşeme faktörlerinin aterojenik zedelenmeden korunmayı sağladığı, endotelin gibi endotel kasılma faktörlerinin ise, kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesi yönünde katkılarının olduğu gösterilmiştir. Koroner risk faktörlerinin ortaya çıkması, endotel gevşeme faktörlerinin biyolojik aktivitelerinin azalmasını, endotel kasılma faktörlerinin biyolojik aktivitelerinin ise artmasını sağlamaktadır (92). Endotel gevşeme ve kasılma faktörlerindeki bu dengesizlik sonucu ortaya çıkan endotelial bozukluk; trombositlerin ve monositlerin yapışması, damar geçirgenliğinde artış, düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonu gibi değişik mekanizmalarla ateroskleroza sebep olur. Endotelial disfonksiyon, kalp-damar hastalıkları için hassas bir bulgu olup aterogenezisin en erken basamaklarından biridir. Bu süreç sonunda intimada incelme ve plak oluşumu gerçekleşir. Bundan ötürü, koroner risk faktörleri endotel hücre kökenli NO'nin biyolojik etkinliğini bozarak ateroskleroza arttırır. İlerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalar, kalp-damar hastalıkları için birçok risk faktörüne sahiptir ve bunların çoğu endotelial disfonksiyonla ilişkilidir (93). Aterosklerozun başlangıcında endotel disfonksiyonun rolü şekil 3'de gösterilmiştir. Aterosklerozun varlığında, NO'nin biyolojik aktivasyonunu azalttığı kanıtlanmıştır (91,94).

Endotelde temel düzenleyici özelliği olan reaksiyon, NO sentazca (NOS) kontrol edilen L-argininden NO sentezinin sağlanmasıdır. NOS için tetrahidrobiopterin gereklidir. Tetrahidrobiopterin oksidize olduğunda NO sentezi gerçekleşir. Bu açıdan bakıldığında tetrahidrobiopterinin oksidize olması bir takım sonuçlara neden olur. NOS kendi kendini oksidize eder ve süperoksit anyonu oluşturarak OS'i arttırır (95).



**Şekil 3.** Ateroklerozun başlangıcında endotel disfonksiyonun rolü. EKF: endotel kasılma faktörleri, EGF: endotel gevşeme faktörleri. ↑:artma, ↓: azalma

Vitamin C ve glutasyon gibi antioksidan bileşikler tetrahidrobiopterini oksidize olmayan duruma getirerek yararlı olabilirler. Böylece NOS normal olarak görevini yerine getirmiş olur. ROT, damar fonksiyonları üzerine olan zararlı etkilerini çok farklı mekanizmalarla gösterir. İlk olarak, hidroksil radikallerinin doğrudan etkileri sunucu oluşan, hücre zarı ve çekirdeğine yaptığı hasarı sayabiliriz. İkinci olarak, endotelial hücrelerde oluşan endojen vazoaktif mediyatörlerin etkisiyle, ROT damar hareketlerini ve aterojenik süreci olumsuz yönde etkiler. Örnek verecek olursak; SOD endotel kaynaklı NO ile etkileşime girerek, NO'ın olumlu etkilerini engeller (94,96). Buna ek olarak; ROT, NOS'un esansiyel kofaktörü olan tetrahidrobiopterini oksidasyona uğratarak NO yerine süperoksit anyonun yeniden sentez edilmesini yol açar (97). ROT lipid bileşiklerini, aterosklerozda anahtar rol oynayan oksidize LDL'yi oluşturmak amacı ile perokside eder (98). ok-LDL, makrofajlardan köpük hücrelerin oluşmasını yol açtığı gibi damar dokusundan sitokinlerin salınımına da neden olur. Bu sitokinler, damar düz kas hücrelerinin fenotipik olarak değişimini sağladığı gibi monositlerin göçünü sağlayıp, trombositlerin aktivasyonuna sebep olur. Hidroksil radikallerinde olduğu gibi ok-LDL de doğrudan etki ile damar hücreleri

üzerine sitotoksik etki gösterir. Bu durum, lipitlerin ve lizozomal enzimlerin serbestleşmesine olanak sağlayarak doku hasarına yol açar. Buna ek olarak, OS, ateroskleroz için bir risk faktörü olan homosistein sentezi ile NOS'un endojen olarak oluşmasını engelleyen metilarginin sentezini uyarır (91,99,100). Bütün bu olaylara baktığımızda ROT'ne bağlı gerçekleşen OS endotel kaynaklı NO aktivasyonunu bozarak ateroskleroz sürecinin ilerlemesini sağlar.

Hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi alan SDBY'li hastalarda endotelial bozukluğa bağlı vazodilatasyon önemli bir özelliktir (101). SDBY olan olgularda endotel disfonksiyonunun niçin olduğu tam olarak anlaşılammakla beraber birçok sebebin endotelial bozukluğa sebep olabileceği düşünülmektedir. Bunlar arasında; inflamasyon, L-arginin baskılayıcılarında artış, OS, hiperhomosisteinemi, dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon sayılmaktadır (102). Endotelial bozuklukla ilişkili durumlar tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo-4.** Endotelial bozuklukla ilişkili durumlar

<b>Koroner risk faktörleri:</b> Hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, aile hikayesi, yaş, menopoz, sedanter hayat tarzı, hiperhomosisteinemi, şişmanlık, hiperinsülinemi
<b>Kardiovasküler hastalıklar:</b> İskemik kalp hastalığı, inme, periferik arteriyel tıkalıcı hastalık, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, transplantasyon sonrası ateroskleroz
<b>KV hadiselerle ilişkili sistemik hastalıklar:</b> Böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, sepsis, vaskülit, preeklampsi
<b>İlaçlar:</b> Siklosporin, Eritropoietin, İnterferon

Günümüzde yapılmış olan çalışmalar, HD hastalarında, endotelial kaynaklı NO biyoaktivitesindeki bozulmanın, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir (103,104). Yapılan inhibisyon denemelerinde, endotelial kaynaklı NOS'un inhibe edilmesi ile vazokonstriksiyon ve sonuçta hipertansiyon ortaya çıkmaktadır (105). Toplam vücut NO üretimi kronik böbrek yetmezlikli hayvanlarda belirgin olarak azalmıştır (106). HD hastalarında, NO seviyelerindeki düşüklük, yüksek kan basıncı, kardiyak hipertrofi ve böbrek hastalıklarının ilerlemesine neden olmaktadır. Yüksek NO düzeyleri diyalize bağlı



hipotansiyondan sorumlu olabilir (107). Böylece, hemodiyaliz hastalarında NO eksikliği, hipertansiyon, aterosklerotik kalp-damar hastalıkları, endotelial disfonksiyon ve kronik böbrek hastalığının diğer uzun süreli komplikasyonlarının patogeneğinde yer alabilir (106,107,108).

Annuk ve ark. (101) orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus gibi geleneksel risk faktörlerinin endotelial bozukluğunun sebebini açıklayamadığı kanısına varmışlardır. Kreatinin klirensi ile endotelial bozukluk arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlar ve böbrek bozukluğunun kendisinin de bu duruma neden olabileceği sonucuna varmışlardır. Bunlara ilave olarak; homosistein, ileri glikasyon son ürünleri ve inflamasyon gibi geleneksel olmayan risk faktörlerinin de bozuk böbrek fonksiyonları ile ilişkili olabileceğini ve bunun endotelial fonksiyonu olumsuz yönde etkileyebileceğini kanıtlamışlardır. Sonuç olarak, hem diyaliz hazırlığı içinde olan hem de diyaliz tedavisi alan hastalarda endotelial bozukluk sık olarak karşımıza çıkan bir durumdur (77).

## 5-GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1 Hastalar ve çalışma yöntemi

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp merkezi Diyaliz Ünitesi'nde takip edilmekte olan ve sıkı volüm kontrolü uygulanarak tansiyonları regüle olan 22 kronik hemodiyaliz hastası (HDvk) ile başka bir merkezde diyalize girmekte olan ve antihipertansif ilaçlarla tansiyonları regüle olan 24 kronik hemodiyaliz hastası (HDilaç) çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise sağlıklı ve gönüllü 20 bireyden oluşturuldu. Tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler okur-yazardı (ilkokul-ortaokul mezunu). Tüm hastalar ve kontrol grubu çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Hastaların tümü altı ay boyunca normotansif düzeyde (KB<140/90) olduktan sonra altıncı ayın sonunda çalışma başlatıldı. Tüm diyaliz hastalarına ortalama 4-5 saat boyunca haftada üç kez, 250-300 ml/dk kan akım hızıyla sentetik polisülfon içerikli membranlar kullanılarak bikarbonatlı diyaliz uygulandı. Damar yolu için tüm hastalarda arteriyo-venöz fistül kullanıldı. Diyaliz hastaları seçilirken, en az 24 aydır diyalize girmiş olmaları, hematokrit değerlerinin %30'un, hemoglobin değerlerinin 10g/dL'nin üstünde olması şartı arandı. Kanama bozukluğu, enfeksiyon, malign hastalık ve şiddetli hiperparatiroidizm tablosu olan, antiinflamatuvar ve antioksidan tedavi alan ve bilişsel fonksiyonları etkileyecek hastalığı olan veya bilişsel fonksiyonları etkileyecek ilaç (antipsikotik, antidepresan gibi) kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların diyaliz öncesi ve sonrası kan basınçları, interdiyalitik kilo alımları, kullandıkları antihipertansif ilaçlar ve kardiyotorasik oranları (KTO) hesaplanarak kaydedildi. Hastaların ekokardiyografileri ve P300 kayıtlaması kısa interdiyalitik günde yapılarak veriler kaydedildi. Hastaların Kt/V<sub>üre</sub> hesaplanmaları Hypertension Dialysis and Clinical Nephrology web sitesinden (www.hdcn.com) on-line olarak hasta, diyaliz tekniği ve test sonuçları girilerek yapıldı. Biyokimyasal veriler için kan örnekleri tüm hastalarda çalışma yöntemlerine uygun olarak diyaliz öncesi alındı ve - 20°C' de saklandı.

## 5.2 Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi

Hasta ve kontrollerin olaya bağlı potansiyel (P300) kayıtları Fırat Tıp Merkezi Nöroloji elektromyografi (EMG) laboratuvarında sessiz bir ortamda yapıldı. Hemodiyalize girmekte olan tüm hastaların kayıtları interdiyalitik günde alındı. Deneye başlamadan önce kişilere deney hakkında bilgi verildi. Dantec keypoint modeli 4 kanallı bir EMG/Uyarılmış potansiyel cihazı kullanılarak, sessiz bir odada, kişi uzanır pozisyonda iken yapıldı. Ag/AgCI disk elektrotlar kullanılarak, aktif elektrot Cz'ye, referans elektrot kulak memesine yerleştirildi. Elektrotların empedansları 5 ohm'un altında tutuldu. Uyarının frekansı 1 Hz olacak şekilde ayarlandı. Amplifikasyon 50 mv/birim, analiz zamanı 100 msn/birim olmak üzere toplam 1000 msn olarak belirlendi. Stimulasyon yöntemi, standart oddball paradigması olup % 80 sıklıkla yinelenen kalın (1kHz) tondaki sesler arasından % 20 sıklıkla ortaya çıkan ince (2kHz) tondaki ve daha nadir seslerin ayırt edilmesi şeklindeydi. Stimuluslar 2 saniyede bir düzenli aralıklarla yenilenmekte olup duyma eşiğine 80 dB eklenip elde edilen şiddette her iki kulağa birden verildi. Nadir tekrarlayan situmuluslar sık tekrarlayanlar arasından rastgele olarak dağıtılmıştı. Hastadan bu nadir tekrarlayan situmulusları sayması istendi. Hem latans hem de amplitüdüleri değerlendirmek için Cz noktası aktif kayıtlama noktası olarak alındı. Trasede P300 latansı ve amplitüdü belirlenerek veriler kayıt edildi.

## 5.3 Ekokardiyografilerin yapılması

Tüm hastaların Ekokardiyografileri kısa interdiyalitik günde çalışma konusunda bilgilendirilmemiş deneyimli bir kardiyolog tarafından 3.5–7.0 Mhz prob ve ACUSON, SEQUOIA 512, Minnesota, USA marka ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı ve çalışma için gerekli veriler kaydedildi. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği şekilde, sol ventrikül kütlesi (SVK) ve kütle indeksi (SVKİ) Devereux metoduna göre hesaplandı (109).

Buna göre;  $SVK (gr) = 1.04 ((\dot{I}VSK + SVDS\dot{C} + ADK)^3 - SVDS\dot{C}^3) - 13.6$

$$SVK\dot{I} = SVK / \text{vücut yüzey alanı (gr/m}^2\text{)}$$

Sol ventrikül kütlesi vücut yüzey alanına bölünerek "sol ventrikül kütle indeksi" hesaplandı. Sol ventrikül kütle indeksinin üst sınırı erkeklerde  $131\text{g}/\text{m}^2$ , kadınlar da  $100\text{g}/\text{m}^2$  olarak kabul edildi (110).

Sol atrium indeksi (SAİ), sol atrium çapının vücut yüzey alanına bölünerek  $\text{mm}/\text{m}^2$  olarak hesaplandı. Sol ventrikül diyastol sonu indeksi (SVDSİ) sol ventrikül diyastol sonu çapının vücut yüzey alanına bölünmesi ile  $\text{mm}/\text{m}^2$  olarak hesaplanarak veriler kaydedildi.

#### 5.4 Laboratuvar analizi

Kan örneklerinden; tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri çalışıldı. Bu parametrelerin düzeyleri Olympus AU 600 otoanalizör kullanılarak tayin edildi TNF-alfa, İL-1, İL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı (Medgenix, Biosource International, Camarillo, USA). Sonuçlar pg/ml olarak belirlendi. CRP ölçümü için nefelometri testi ( Dade Behring, Marburg GmbH, Germany), BN 100 cihazında (Dade Behring, Liederbach, Germany) kullanıldı. Parathormon, Immulite 2000 cihazı ile Immulite 2000 kiti kullanılarak kemilüminesans yöntemi kullanılarak çalışıldı. Ayrıca çalışmada oksidatif stres belirteçlerinden; ok-LDL, MDA ile antioksidan belirteçleri olan; GSH-Px, SOD ve NO düzeyleri çalışıldı. Plazma MDA düzeyleri; Satoh (111), GSH-Px aktivitesi, Paglia-Valentine (112), SOD aktivitesi ise Sun ve arkadaşlarının yöntemi (113) ile spektrofotometrik olarak tayin edildi. NO düzeyleri ise modifiye kadmiyum redüksiyon yöntemi ile çalışıldı (114). ok-LDL düzeyleri için ELISA yöntemi ile çalışılan ticari kitler kullanıldı.

#### 5.5 İstatistik yöntemi

SPSS-11.0 paket programı yardımıyla istatistiksel analizler yapıldı. Gruplardaki verilerin ortalamaları alınarak sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak kaydedildi. Gruplarda; MDA, SOD, GSH-Px, ok-LDL, CRP, tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), İL-1, İL-6 albümin, P300 latans ve amplitüdüleri, ekokardiyografi bulgularından Ejeksiyon fraksiyonu (EF), SVKİ, SAİ, SVDSİ arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde *Independent samples T test*

kullanıldı.  $P < 0,05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi. Grup içindeki korelasyonları değerlendirmek için *Spearman* korelasyon testi kullanıldı.

## 6-BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar üç gruptan oluşmaktadır. Hastaların kuru ağırlıkları tölere edebilecekleri en düşük ağırlığa incek şekilde, tuz diyeti ve sıvı çekilmesi yoluyla normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları (HDvk), 12 erkek 10 kadın olmak üzere 22 hastadan oluşmaktadır. Eski tedavilerine devam edilip ilaçla normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları (HDilaç) 24 hastadan (12 erkek 12 kadın), Kontrol grubu ise sağlıklı ve gönüllü bireylerden (11 erkek, 9 kadın) oluşturulmuştur. Hasta gruplarına eritropoetin kullanımı açısından bakıldığında HDvk grubunda 22 hastanın 9'u (ortalama 4000 IU/hafta), HDilaç grubunda 24 hastanın 9'u (ortalama 8000 IU/hafta) kullanmaktaydı. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 5'de sunulmuştur.

**Tablo-5** Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri

	HDvk (n=22 )	HDilaç (n=24)	P
YAŞ (yıl)	42,0±15,1	42,7±12,9	0.873
Cinsiyet (E/K)	12/10	12/12	-
Diyaliz süresi (ay)	52,5±30,3	52,2±27,2	0.976
HD.Ö.SKB (mmHg)	112,7±13,5	133,7±12,0	<b>0.000</b>
HD.Ö.DKB (mmHg)	70,0±12,3	85,8±12,4	<b>0.000</b>
HD.S.SKB (mmHg)	94,5±13,4	114,5±11,4	<b>0.000</b>
HD.S.DKB (mmHg)	60,9±12,6	73,7±11,7	<b>0.001</b>
İnterdialitik kilo alımı ( gr)	1750±589	2979±457	<b>0.000</b>
Hemoglobin (g/dL)	11,2±1,0	10,9±0,6	0.257
Hematokrit (%)	34,3±3,4	33,1±2,1	0.212
Albümin (g/dL)	4,1±0,2	4,1±0,4	0.603
Parathormon	265,8±159,3	209,0±162,2	0.238
ALP (U/L)	313,8±214,1	253,2±89,9	0.229
TKOL (mg/dL)	178,0±51,8	178,2±38,7	0.988
TG (mg/dL)	174,5±69,9	172,6±54,0	0.917
Kardiyotorasik oran (%)	43,8±3,3	46,2±3,7	<b>0.030</b>
Kt/V <sub>üre</sub>	1,5±0,2	1,4±0,3	0.678

HD.Ö.SKB: Hemodiyaliz öncesi sistolik kan basıncı, HD.Ö.DKB: Hemodiyaliz öncesi diyastolik kan basıncı, HD.S.SKB: Hemodiyaliz sonrası sistolik kan basıncı, HD.S.DKB: Hemodiyaliz sonrası diyastolik kan basıncı, ALP: alkalen fofataz, TKOL: total kolesterol, TG: trigliserit

HDvk ve HDilaç hasta grupları arasında cinsiyet, yaş, diyaliz süreleri, Kt/V<sub>üre</sub> ve diğer biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır.

Antihipertansif ilaç kullanarak normotansif olan HD hastalarının kullandıkları ilaçların dağılımı şu şekildeydi: %45,8'i ACE inhibitörü, %45,8'i Ca antagonist ve %8,4'ü her iki ilacı birden kullanmaktaydı. HDilaç ve HDvk arasında kan basınçları istenilen düzeylerde olmasına karşın, HDvk grubunda daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.01).

Her iki grup arasında interdiyalitik kilo alımı açısından bakıldığında, HDvk grubunun çok daha az kilo aldığı görülmekte olup istatistiksel olarak ta anlamlıydı (p<0.01).

Her iki grup arasında kardiyotorasik oranlar açısından bakıldığında HDvk grubunun KTO'larının daha iyi olup istatistiksel anlamlılık gösterdiği gözlemlendi (p<0.05).

Her iki grup arasında hemoglobin ve hematokrit düzeylerine bakıldığında istatistiksel farklılık bulunmaktaydı (p>0.05).

**Tablo-6** Çalışma gruplarının Ekokardiyografik bulguları

	<b>HDvk (n=22 )</b>	<b>HDilaç (n=24)</b>	<b>P</b>
<b>SÇ (mm)</b>	27,9±6,1	35,7±6,8	<b>0.000</b>
<b>DÇ (mm)</b>	43,4±4,8	51,4±6,5	<b>0.000</b>
<b>İVS (mm)</b>	11,0±1,7	11,3±2,3	0.595
<b>ARKD (mm)</b>	10,1±1,3	12,0±2,4	<b>0.002</b>
<b>SVKİ (gr/m<sup>2</sup>)</b>	102,5±24,0	144,1±37,9	<b>0.000</b>
<b>EF (%)</b>	63,4±8,9	58±8,4	<b>0.039</b>
<b>SAİ (mm/m<sup>2</sup>)</b>	23,2±3,4	23,6±3,5	0.756
<b>SVDSİ (mm/m<sup>2</sup>)</b>	28,1±2,6	31,6±3,5	<b>0.000</b>

SÇ: Sistolik çap, DÇ: Diyastolik çap, İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, ARKD: Arka duvar kalınlığı, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SAİ: Sol atrium indeksi, SVDSİ: Sol ventrikül diyastol sonu indeksi

Çalışma gruplarının EKO bulgularına bakıldığında, interventriküler septum kalınlığı (İVS), Sol atrium indeksi (SAİ), iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Buna karşılık, sistolik çaplar (SÇ), diyastolik çaplar (DÇ), sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve sol ventrikül diyastol sonu indeksleri (SVDSİ)

arası fark anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Yine her iki grup arasında, arka duvar kalınlığı (ARKD) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) açısından anlamlı fark görülmekteydi ( $p<0.05$ , Tablo 6)

**Tablo-7** Çalışma gruplarının P300 latans ve amplitüd bulguları

	<b>Kontrol</b> (n=20)	<b>HDvk</b> (n=22 )	<b>HDilaç</b> (n=24)	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	43,7±8,0	42,0±15,1	42,7±12,9	0.664 <sup>a</sup> , 0.767 <sup>b</sup> , 0.873 <sup>c</sup>
<b>P300 Latans (msn)</b>	321,6±28,3	345,6±36,7	359,9±39,6	<b>0.022<sup>a</sup>, 0.001<sup>b</sup>, 0.210<sup>c</sup></b>
<b>P300 Amplitüd (µV)</b>	12,4±5,3	9,5±5,1	11,3±5,4	0.088 <sup>a</sup> , 0.529 <sup>b</sup> , 0.254 <sup>c</sup>

**a**-Kontrol ile HDvk arasında **b**-Kontrol ile HDilaç arasında **c**-HDvk ile HDilaç arasında

Çalışma gruplarının P300 latans ve amplitüdüleri karşılaştırıldığında, P300 latansları için kontrol ile HDvk arasındaki farklılık anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Kontrol ile HDilaç arasında P300 latansları arasında daha fazla fark olup istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ( $p<0.01$ ). P300 latansları HDilaç grubuna göre HDvk grubunda daha iyi olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamsız idi ( $p>0.05$ ). P300 amplitüdüleri açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ , Tablo 7). Grup içi korelasyonlar yapıldığında sadece HDilaç grubunda P300 latanslarının yaşla doğru ilişkili olduğu görülmekte idi (  $r=0.558$ ,  $p=0.004$  ). Özellikle sıkı volüm kontrolünün EKO göstergelerinden olan EF, SVKİ, SAİ ve SVDSİ ile P300 latans ve amplitüdüleri arasında her iki hasta grubu için istatistiksel bir ilişki bulamadık.

Gruplar arasında oksidatif stres belirteçlerinden MDA ve ok-LDL bakıldı. MDA ve ok-LDL düzeyleri kontrol grubu ile HDvk grubu arasında benzer olup istatistiksel farklılık yoktu. HDvk ile HDilaç grubu ok-LDL düzeyleri açısından bakıldığında HDvk grubundaki düzeyler daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu iki grup MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, HDvk grubundaki düzeyler anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ).



**Tablo-8** Çalışma gruplarının oksidatif stres ve antioksidan belirteçlerinin karşılaştırılması

	<b>Kontrol</b> (n=20)	<b>HDvk</b> (n=22)	<b>HDilaç</b> (n=24)	<b>P</b>
<b>MDA (nmol/ml)</b>	1,0±0,6	0,8±0,4	1,4±1,0	0.183 <sup>a</sup> , 0.108 <sup>b</sup> , <b>0.01<sup>c</sup></b>
<b>ok-LDL (ng/ml)</b>	105,9±44,6	118,7±46,2	158,9±109,5	0.367 <sup>a</sup> , <b>0.038<sup>b</sup></b> , 0.11 <sup>c</sup>
<b>SOD (U/ml)</b>	109,7±11,3	107,0±6,2	88,4±5,4	0.343 <sup>a</sup> , <b>0.000<sup>b</sup></b> , <b>0.000<sup>c</sup></b>
<b>GSH-Px (U/ml)</b>	33,3±2,1	31,4±1,1	29,4±1,0	<b>0.001<sup>a</sup></b> , <b>0.000<sup>b</sup></b> , <b>0.000<sup>c</sup></b>
<b>NO (µmol/ml)</b>	412,3±29,9	444,6±27,6	441,4±32,7	<b>0.001<sup>a</sup></b> , <b>0.004<sup>b</sup></b> , 0.723 <sup>c</sup>

**a**-Kontrol ile HDvk arasında **b**-Kontrol ile HDilaç arasında **c**-HDvk ile HDilaç arasında

Gruplar arasındaki antioksidan sistemi değerlendirmek için ise SOD, GSH-Px ve NO düzeylerine bakıldı. HDvk ile kontrol grubu arasında SOD düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. HDvk ile kontrol grubu arasında GSH-Px düzeyleri açısından bakıldığında kontrol grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). HDvk ile kontrol grubu arasında NO düzeyleri HDvk grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Kontrol grubu ile HDilaç grubu arasında SOD ve GSH-Px değerlerine bakıldığında kontrol grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). NO düzeyleri HDilaç grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). HDvk ile HDilaç arasında SOD ve GSH-Px düzeylerine bakıldığında HDvk grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Bu iki hasta grubu arasında NO düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Tüm bu bulgular tablo 8’de verilmiştir.

Gruplar arasında inflamasyon belirteçleri olarak CRP, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 düzeylerine bakıldı. HDvk ile kontrol grubu arasında CRP ve IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaması dikkat çekti. HDvk ile kontrol grubu arasında TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından bakıldığında kontrol grubunda daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). HDvk ile

kontrol grubu arasında IL-1 düzeyleri kontrol grubunda daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ).

**Tablo-9** Çalışma grupları arasında inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması

	<b>Kontrol</b> (n=20)	<b>HDvk</b> (n=22)	<b>HDilaç</b> (n=24)	<b>P</b>
<b>CRP (mg/l)</b>	2,9±0,8	2,8±0,9	7,8±1,7	0.765 <sup>a</sup> , <b>0.000<sup>b</sup></b> , <b>0.000<sup>c</sup></b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	2,6±0,3	2,9±0,5	4,1±0,9	<b>0.041<sup>a</sup></b> , <b>0.000<sup>b</sup></b> , <b>0.000<sup>c</sup></b>
<b>İL-1 (pg/ml)</b>	0,16±0,03	0,24±0,04	0,40±0,09	<b>0.000<sup>a</sup></b> , <b>0.000<sup>b</sup></b> , <b>0.000<sup>c</sup></b>
<b>İL-6 (pg/ml)</b>	2,9±2,3	3,4±1,9	10,7±8,0	0.473 <sup>a</sup> , <b>0.000<sup>b</sup></b> , <b>0.000<sup>c</sup></b>

**a**-Kontrol ile HDvk arasında **b**-Kontrol ile HDilaç arasında **c**-HDvk ile HDilaç arasında

HDvk ile kontrol grubu arasında tüm inflamasyon belirteçlerinin düzeyleri kontrol grubunda daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). HDvk ile HDilaç grubunda da tüm bu belirteçlerin düzeyleri HDilaç grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Tüm bulgular tablo 9’da verilmiştir. İnflamasyon ve OS göstergeleri ile sıkı volüm kontrolünün EKO bulguları açısından grup içi korelasyonlar bakıldığında her iki hasta grubu için istatistiksel bir ilişki bulunamadı.

HDilaç grubundaki hastalar çoğunlukla normotansif olmasına rağmen, kan örnekleri alındığı sırada  $KB>140/90$ mmhg olarak ölçüldü. Sistemik hipertansiyonun baktığımız parametrelere etkisini ortadan kaldırmak için HDilaç grubundan  $KB 140/90$ mmhg’nin üzerinde olan 11 hasta çıkarılarak tekrar istatistiksel bir değerlendirme yapıldı. Bulgular tablo 10’da gösterildi.

Her iki grup arasında yaş, diyaliz süresi ve kan basınçları açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Sıkı volüm kontrolünün EKO bulgularına bakıldığında EF ve SAI açısından anlamlı bir farklılık bulunmazken, SVKİ ile SVDSİ’lerinde fark olup HDvk grubunda daha iyiydi ( $p<0.005$ ).

Yeni sonuçlarda da P300 latans ve amplitüdüleri arasında istatistiksel fark olmamakla birlikte HDvk grubunda daha iyi durumdaydı.

**Tablo-10** KB>140/90 mmhg olan hastalar çıkarıldıktan sonraki bulguların karşılaştırılması

	<b>HDvk (n=22)</b>	<b>HDilaç (n=13)</b>	<b>P</b>
<b>YAŞ (yıl)</b>	42±15	45,5±11,9	0.539
<b>Diyaliz süresi (ay)</b>	52,5±30,3	46,8±27,2	0.632
<b>HD.Ö.SKB (mmHg)</b>	112,7±13,5	122,2±13	0.088
<b>HD.Ö.DKB (mmHg)</b>	70±12,3	76,6±11,1	0.172
<b>HD.S.SKB (mmHg)</b>	95,5±13,3	104,4±10,1	0.060
<b>HD.S.DKB (mmHg)</b>	60,9±12,6	64,4±8,9	0.453
<b>P300 Latans (msn)</b>	345.6±36,7	362,1±49,6	0.314
<b>P300 Amplitüd (µV)</b>	9,5±5	9,8±4,5	0.893
<b>Kardiyotorasik oran (%)</b>	43,8±3,3	45,6±3,7	0.194
<b>EF (%)</b>	63,4±9	61,3±10	0.569
<b>SVKİ (gr/m<sup>2</sup>)</b>	102,5±24	136,2±21,3	<b>0.001</b>
<b>SAİ (mm/m<sup>2</sup>)</b>	23,2±3,4	23,4±4,1	0.885
<b>SVDSİ (mm/m<sup>2</sup>)</b>	28,1±2,6	31,4±2,6	<b>0.004</b>
<b>MDA (nmol/ml)</b>	0,83±0,48	1,55±1,28	<b>0.030</b>
<b>ok-LDL (ng/ml)</b>	118,7±46,2	154,7±118,1	0.226
<b>SOD (U/ml)</b>	107,1±6,2	91,9±7,5	<b>0.000</b>
<b>GSH-Px (U/ml)</b>	31,5±1,2	29,5±1,3	<b>0.000</b>
<b>NO (µmol/ml)</b>	444,6±27,6	443,7±41,4	0.947
<b>CRP (mg/l)</b>	2,9±0,9	8±1,9	<b>0.000</b>
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	2,9±0,5	4,3±1,2	<b>0.000</b>
<b>İL-1 (pg/ml)</b>	0,24±0,04	0,36±0,07	<b>0.000</b>
<b>İL-6 (pg/ml)</b>	3,4±1,2	13,2±10,4	<b>0.000</b>

Oksidan duruma bakıldığında, MDA düzeyleri açısından HDvk grubunda daha düşük olup istatistiksel olarak ta anlamlıydı (p<0.05). ok-LDL düzeyleri açısından ise HDvk grubunun düzeyleri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Antioksidan sistemde ise SOD ve GSH-px düzeyleri açısından HDvk grubu çok daha iyiydi (p<0.001). NO düzeyleri arasında istatistiksel anlamda farklılık yoktu. İnflamasyon belirteçlerine bakıldığında CRP, TNF-α, İL-1 ve İL-6 düzeyleri HDvk grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.001).

## 7-TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar diyaliz hastalarındaki ölümlerin en sık karşılaşılan sebeplerindendir (115). Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), SDBY olan hastaların %60'ından fazlasında görülmekte ve kardiyak mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (116). Uzun süreli kan basıncı yükseklikleri, hem nonüremik kişilerde hem de SDBY olan kişilerde SVH için çok önemli bir risk faktörüdür (116). Nonüremik hastalarda SVH'nin geriletebilmesi için en çok kullanılan tedavi şekli antihipertansif tedavi olmasına rağmen, antihipertansif ilaç kullanımı SVH'ni çok nadir olarak geriletebilmektedir (118). Bazen de antihipertansif ilaç kullanımı ile SVH kaçınılmaz şekilde daha da kötüleşmektedir (119,120). Gizli volüm artışının düzeltilmemesi SVH'nin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Volüm kontrolü günlük HD tedavisi uygulamakla çok kolay hale gelebilmektedir. Birçok çalışma hücre dışı volümün azaltılması ile kan basıncı düşüklüğü sağlandığında SVH'nin gerilediğini ortaya koymuştur (2,3,121).

Volüm kontrolünde genel strateji, diyetle tuz kısıtlaması ve HD'de ultrafiltrasyon uygulanmasıdır (122). M-mod ekokardiyografi (EKO) SVH'ni, sol ventrikül dilatasyonunu, sistolik ve diyastolik disfonksiyonu hatasız ölçen tanı yöntemidir (123). EKO ile SVKİ, SVDSİ ve diyaliz hastalarındaki sol ventrikül volüm değişiklikleri hesaplanabilir (124). Kuru ağırlığın değerlendirilmesi amacıyla diyaliz sonrası günde EKO kullanılabilir ve uzun dönem klinik çalışmaların takibinde yararlanılabilir (123).

Daha önce retrospektif olarak yapılmış olan bir çalışmada, çalışmacılar HD hastalarında SVH'nde olan gerilemeyi uygulamış oldukları sıkı volüm kontrolüne bağlamışlardır (125). Başka bir retrospektif çalışmada 63 hipertansif HD hastasına 8 ile 48 ay arasında daha önceki çalışmaya benzer bir tedavi şekli uygulanmış, kan basınçları ve KTO'larda dikkati çeken düzeyde iyileşme olduğu gösterilmiş fakat kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmemiştir (122).

Özkahya ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, SVDSİ başlangıçta ortalama  $29 \text{ mm/m}^2$  ( $47 \text{ mm}$ ) iken takipler sonunda ileri derecede azalma göstererek ortalama  $26,4 \text{ mm/m}^2$  ( $43 \text{ mm}$ ) düzeylerine gerilemişti. Yine aynı

çalışmada, antihipertansif ilaçlar kesilip sadece sıkı volüm kontrolü uygulandığında, ventiriküler ölçümlerde ve SVH'de dikkate değer gerileme olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada sonuçlar daha iyi olup bireysel farklılıklar da gösterilmiş, bu farklılıkların düşük vücut yüzey alanı ile ilişkili olmadığı da ortaya konmuştur (126).

Yine daha önce yapılmış olan bazı çalışmalarda diyaliz hastalarında antihipertansif ilaç kullanımı ile kan basıncı geriletilebilmesine rağmen SVH'nin ilerleyici ve geri dönüşümsüz olduğu rapor edilmiştir (119,127-131).

Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsettiğimiz sonuçlara uygun olarak HDvk ile HDilaç grubu karşılaştırıldığında, kan basınçları, interdiyalitik kilo alımları ve KTO'lar açısından volüm kontrolü uygulanan grubun daha iyi olduğunu gözlemledik. Yine iki hasta grubunun ekokardiyografik incelemelerinde hipervoleminin bulguları sayılan SVKİ ve SVDSİ'nin, HDvk grubunda çok daha iyi olduğunu bulduk ( $p<0.01$ ). Her iki hasta grubu EF yönünden karşılaştırıldığında HDvk grubunun daha iyi olduğu görülmekteydi ( $p<0.05$ ). Elde ettiğimiz bulgular HDilaç grubunun kan basınçları normal olmasına rağmen hipervolemik olduğunu desteklemekte olup sıkı volüm kontrolünün kardiyak fonksiyonları daha iyi korumakta olduğunu açıkça göstermekteydi. Kan basıncı antihipertansif tedavi ile normale getirilebilmesine rağmen, kardiyak fonksiyonların bozulmasını engelleyememektedir. Bu yüzden bu hastalarda tedavi şekli sıkı volüm kontrolü olmalıdır.

Sol ventrikül hipertrofisi gelişimi için bağımsız risk faktörleri yaş ve kan basıncı yüksekliğidir. Üremik hayvanlarda yapılan bir çalışmada hipertansiyon dışlandığında, SVH için kan basıncından bağımsız faktörler arasında; hiperparatiroidizm, sempatik aktivite, damar sertliğine bağlı atımların damar duvarına daha çok yansması ve anemi bulunmaktadır (128-132). Foley ve ark. yapmış oldukları çalışmada eritropoetin kullanılarak hemoglobin düzeylerinin normal sınırlara (13-14 gr/dL) getirilmesi sol ventrikül dilatasyonu ve konsantrik SVH'nde gerilemeye neden olmamıştır (129). Diğer bir çalışma ise aneminin eritropoietin ile düzeltilmesinin, kardiyak performansın artırılmasında ve SVH'nin geriletmesinde kısmi de olsa yarar sağladığını ortaya koymuştur (130).

Huting ve arkadaşları 61 normotansif HD hastasını 2,5 yıl takip etmişler ve SVH'de azalma olmadığını ilginç olarak ta sol atriyum indeksinde artış olduğunu gözlemlemişlerdir (131). Burada gizli volüm artışını düzeltmedeki başarısızlık, gelişmekte olan inatçı SVH'ni kısmen de olsa açıklamaktadır. Günlük HD tedavisi uygulayan çalışmalarda alınan sonuçlarla, yoğun diyalizin volüm kontrolünü çok kolaylaştırmakta olması bu tartışmayı desteklemektedir (121).

Antihipertansif ilaç kullanımına rağmen hipertansiyon diyaliz hastalarında büyük oranda devam etmektedir. Günümüzde yapılmış olan birçok çalışma HD hastalarında yükselmiş kan basıncının etkili şekilde düşürülememesi ve bunun sonucunda SVH'nin dolayısı ile mortalite riskinin arttığına dikkat çekmektedirler (117,133,134). Bunların birinde sistolik kan basıncının 110-120 mmHg olması yerine 140-150 mmHg olmasının mortaliteyi 2,68 kat artırdığı gösterilmiştir (133). Bu gibi çalışmalar HD hastalarında sıkı volüm kontrolü uygulayarak kan basıncının düzenlenmesinde cesaret verirken, bazı otörler bu tedavi şekli konusunda aleyhte görüş bildirip yararının düşük olduğunu söylemektedirler (134). Bu görüşün aksine Özkahya ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, kan basıncının progressif olarak azaltılması; hastaların kardiyak ve genel durumunu düzeltmekte, mortalite ile karşılaşma riskini azaltmaktadır. Kabul etmek gerekir ki mortaliteyi değerlendirmek açısından yapılmış olan bu çalışmada hasta sayısı az, gözlemlenen süre kısaydı, fakat görünüşte birbirlerine zıt olan bu sonuçları açıklamak zor olsa da SVH'nin nedeni kan basıncı yüksekliğine ek olarak volüm artışı yani hipervolemiye bağlanmıştır (126). Biz de çalışmamızda antihipertansif ilaç kullanarak kan basıncını kontrol altına almanın kolay olmadığını ve hipervolemi nedeniyle SVH'nin inatçı bir şekilde devam ettiğini gözlemledik.

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. Vücutta en fazla sıvı tutan ve bunun sonucunda kalp debisini artırarak kan basıncını yükselten en önemli faktör, yiyeceklerle alınan sodyumdur. 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 keserek iki diyaliz arası ağırlık artışını (interdiyalitik kilo alımı) en alt düzeyde tutmak ve kan basıncını normale getirmekle birlikte, hastanın kuru ağırlığını tolere edebileceği seviyeye indirinceye kadar 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 getirilmektedir. Her iki yöntemin uzun dönemde hasta sağ kalım oranları üzerine etkilerine bakıldığında, antihipertansif ilaç alan hastaların beş yıllık sağ kalım oranı %45-50'lerde iken, sıkı volüm kontrolü uygulanan hastalarda ise on yıllık sağ kalım oranının %70'lerde olduğu gösterilmiştir (21).

Bizim de çalışmamızda ortaya koyduğumuz gibi diyaliz hastalarında sıkı volüm kontrolü ile antihipertansif ilaç kullanımına göre kan basıncı kontrolünün daha iyi olduğunu ve kardiyak fonksiyonların daha iyi korunup, SVKI'lerinin antihipertansif kullanan gruba göre çok daha iyi olduğunu gözlemledik. Bu tedavi şekli, diyaliz hastalarında kardiyak ve genel durumu düzeltmekte ve mortaliteyi azaltmaktadır. Bize göre de ilerleyen yıllarda sıkı volüm kontrolü, diyalize giren hastalarda hipertansiyon tedavisi için, önemli ve kaçınılmaz bir tedavi şekli olacaktır.

Kronik böbrek yetmezliği sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, buna benzer şekilde demans sıklığı da yaşla birlikte artış göstermektedir. Buna ek olarak KBY'de demans ve Alzheimer hastalığı gibi bilişsel fonksiyonları bozan hastalıklara sıkça rastlanmaktadır. Bu hastalıklarda pay sahibi olan diyabet ve hipertansiyon gibi risk faktörleri de KBY'li hastalarda sık olarak karşımıza çıkmaktadır. SDBY'de bu gibi durumlarla ilişkili olarak bilişsel fonksiyonlarda değişiklikler görülmektedir. Bilişsel fonksiyonlarda bozukluk genellikle ileri yaşlarda görülmesine karşılık seçkin birçok çalışma SDBY'li genç hastalarda da bilişsel fonksiyonların bozulduğunu kanıtlamıştır. KBY ve SDBY'de bilişsel bozukluklar; yaş, diyabet ve vasküler hastalık sıklığıyla ilişkilidir (135).

Bilişsel fonksiyonların göstergesi olan P300 latanslarında yaşla birlikte uzama olduğu bilinmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada ise sadece HDvk grubunda P300 latansı ile yaş arasında ilişki bulduk ( $r=0.558$ ,  $p=0.004$ ). HDilaç grubunda P300 latanslarının uzamış olmasına rağmen yaş ile ilişki bulamadık, bu

da P300 latanslarındaki bozulmada başka faktörlerin rol oynayabileceğini akla getirmektedir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda periferik nöropati, santral sinir sistemi disfonksiyonu ve komplikasyonlarına sıkça rastlanmaktadır (136-138). KBY'li hastalarda nörolojik anormallikler elektrofizyolojik ve psikometrik testler ile saptanabilmektedir (136). Bilişsel fonksiyonları değerlendirmede EMG kullanılmakta, burada uyarılmış potansiyeller sayesinde bilişsel fonksiyonlar ölçülebilmektedir (24,139). P300 bilişsel fonksiyonların ölçümünde kullanılan uyarılmış potansiyellerin en iyi bilinenidir (23). Çeşitli klinik çalışmalarda bilişsel fonksiyonlarda bozukluk ile P300 latansı arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (24,140-142). P300 latansında uzama, hepatik ensefalopati, metabolik ensefalopati ve üremik ensefalopatilerde bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (139,143).

Cohen ve ark. (52) yaptıkları çalışmada 22 hastada (13'ü kronik HD hastası, 9 tanesi düşük protein diyeti alan SDBY hastası) anormal P300 ve görsel uyarılmış potansiyel latansları olduğunu ortaya koymuşlardır. Tennyson ve ark. 10 HD hastasında yaptıkları çalışmada, uyarılmış potansiyellerin latansında uzama olduğunu ortaya koymuşlardır. Diyaliz tedavisi almakta olan bu 10 hastada özellikle N200 ve P300 amplitüdlerinde de artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Uyarılmış potansiyellerin bakıldığı bu çalışmada kontrol grubu kullanılmamıştır (144). Gallai ve arkadaşları (136) diyalize girmeyen SDBY olgularına göre HD tedavisi almakta olan 20 hastada P300 latansının daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Bu, HD tedavisine başlanmasının bilişsel fonksiyonları olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

Başka bir çalışmada ise periton diyalizi yapan hastaların bilişsel fonksiyonlarının daha iyi olduğu, HD hastalarında ise diyaliz seansı sonrası bilişsel fonksiyonların düzelmiş olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada HD seansı sonrası P300 latanslarında geçici bir düzelme olduğunu fakat periton diyalizi hastalarına göre kıyaslandığında bu düzelmenin sınırlı düzeyde kaldığını görmüşlerdir (145).

Evers ve arkadaşları görsel uyarılmış potansiyeller açısından nörolojik bir hastalığı bulunmayan 33 HD hastasını incelemişler ve bulguları yaşları uyumlu



sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta HD hastalarındaki P300 latansını kontrol grubuna göre belirgin şekilde uzamış olduğunu bulmuşlardır. Fakat bu hastaların HD'den hemen sonra bakılan P300 latanslarında azalma olduğu tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş fakat tamamen normal düzeylere gelmemiştir (146).

Bizim çalışmamızda ise, HDvk ve HDilaç grubunun kontrol grubuna kıyasla P300 latanslarında uzama mevcut olup, HDilaç grubunda uzama daha belirgindi ve her ikisi de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. HDvk ile HDilaç gruplarının P300 latansları kıyaslandığında, HDilaç grubunun latansı daha uzundu, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hemodiyalize giren hastalarda kronik anemi mevcudiyeti üremik ensefalopatiyi daha da kötüleştirebilir, bununla birlikte bilişsel fonksiyonları ve bunlarla ilişkili olan elektrofizyolojik ölçümleri etkileyebilir (147-149). Ensefalopati çok az hastada aneminin eritropoetin kullanılarak düzeltilmesiyle düzelebilmektedir (150-154). Buna rağmen beyin fonksiyonlarındaki bozukluk çoğu zaman kalıcı olmakla birlikte, aneminin düzeltilmesinin de faydalı olduğu görüşü yaygındır. Birkaç çalışma eritropoetin tedavisi sonrası P300 latansının azaldığını göstermiş (150,152), oysaki diğer çalışmalarda bu durum gösterilememiştir (151,153).

KBY'li hastalarda P300 amplitütünde tipik olarak belirgin azalma olduğu gözlenmiştir. Eritropoetin tedavisi sonrası ve diyalize başladıktan sonra P300 amplitütünde önemli derecede artış olduğu ortaya konmuştur (150,151,153,155). Başka bir çalışmada KBY'li hastalarda hematokrit düzeyleri normale yakın olan hastaların hepsinde olmasa bile birçoğunda nörofizyolojik parametrelerde önemli derecede düzelmeler tespit edilmiş, P300 latansındaki azalmadaki değişiklikler gözlenmiş fakat anlamlı düzeyde kabul edilmemiş, çünkü latanstaki önemli değişiklikleri gözlemek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada P300 latansındaki değişiklikler önemli ölçüde ilişki göstermekteydi, hematokrit değerlerinde çok fazla miktarlardaki artışın P300 latansında büyük azalma sağladığı gösterilmiştir (156).

Bizim çalışmamızda iki hasta grubunda hematokrit düzeyleri ve eritropoetin kullanımları açısından farklılık yoktu. Buna rağmen P300 latansı

HDvk grubunda HDilaç grubuna göre daha iyi olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna ek olarak P300 amplitüdüleri arasında da istatistiksel olarak fark yoktu. Bu da HDvk grubunda sıkı volüm kontrolünün mü P300 latansının daha iyi olmasını sağladığını aklımıza getirmekteydi. Tüm bu sonuçlara rağmen hipervoleminin EKO göstergelerinden olan SVKİ ile P300 latans ve amplitüdüleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ( sırasıyla,  $r=0.060$ ,  $p=0.792$ ,  $r=-0.037$ ,  $p=0.869$ )

P300 latansı şiddetli demansı olan kişilerde progresif olarak uzamıştır (157). KBY'li hastalarda P300 latanslarının uzamış olduğu görülmüş (158), Grimm ve ark. (150) ise eritropoetin tedavisi sonrası P300 latanslarında önemli derecede azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada eritropoietin tedavisiyle aneminin düzeltilmesi sonucu P300 latansının azalmasında kısmi yarar sağladığı ortaya konmuştur. Yinede günümüzde standart eritropoetin tedavisinin dışında, hematokrit düzeylerinde büyük değişikliğin eritropoetin tedavisiyle sağlandığı durumlarda bilişsel fonksiyonların düzelmesinde ve P300 latansında azalma ile önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (156). Bir diğer çalışmada eritropoetin tedavisiyle hematokrit değerleri yükseltileen diyaliz hastalarında odd-ball paradigması kullanılarak yapılan P300 kayıtlamasında hematokrit değerleri yüksek olanların P300 latansları düşük, hematokrit düzeyleri düşük olanların P300 latansları yüksek bulunmuştur (151,153). Hematokrit değerlerinin düzeltilmesi KBY li hastalarda uzun dönem sonunda bilişsel fonksiyonlar açısından yararlı etkisinin olduğunu ortaya koymuşlardır (156). Günümüzde birçok çalışma hematokrit düzeylerinin normal olması sonucu bilişsel fonksiyonları önemli ölçüde düzelttiği görüşündedir. Hematokrit düzeyleri normal veya artmış olması diyaliz hastalarının kaliteli yaşamını önemli ölçüde düzelttiği ortaya konmuştur (159-162). Başka bir çalışmada nörolojik bir rahatsızlığı olmayan HD hastaları ile yaşları uyumlu olan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış. HD hastalarında diyalizden hemen önce yapılmış olan P300 kayıtlamalarında P300 latansının önemli derecede artmış olduğu, P300 amplitüdünde önemli derecede azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada sağlıklı grupla kıyaslandığında HD sonrası P300 latansında önemli derecede azalma olduğu ortaya konulmuştur (163).

Bilindiği üzere HD hastalarının bilişsel fonksiyonları, iş yapabilme becerileri ve yaşam kalitelerinde bozukluk sıkça karşılaşılan bir durumdur. Genel anlamda KBY'li hastalarda HD'de bilişsel fonksiyonları kötü etkilemektedir. Hastalarda hipertansiyon ve hipervoleminin bilişsel fonksiyonları etkileyip etkilemediği konusunda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamsız olsa da sıkı volüm kontrolü grubunun bilişsel fonksiyonlarının diğer hasta grubuna göre daha iyi olduğu görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da hasta gruplarının P300 latansları kontrol grubuna göre daha kötü bulunmuştur. KBY'li hastaların normal popülasyona göre bilişsel fonksiyonlarının daha kötü olduğu bir kez daha kanıtlanmıştır. Bilişsel fonksiyonlar açısından sıkı volüm kontrolünün uygulandığı hasta grubunun sonuçları daha iyi olmasına karşın, sıkı volüm kontrolünün etkisinin ortaya konulması açısından daha uzun süreli, vaka sayısı daha çok olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan ROT ile antioksidan sistem bir denge halindedir. Yoğun ROT üretimi ya da antioksidan defansın bozulması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak OS'e neden olur. KBY, sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen OS ile seyreden klinik tablolardan birisidir. Son dönem KBY hastalarının kaçınılmaz tedavilerinden birisi olan HD'de, OS'i arttırıcı etki göstermektedir (7,8).

Kronik böbrek yetmezliğinde OS'in varlığı, lipid peroksidasyon ürünü MDA'nın plazma düzeyinin yükselmesi, antioksidan kapasitenin azalması ve antioksidan enzimlerin bozulması temeline dayanır (106). Kronik böbrek hastalığı süreci başladığı andan itibaren, hastalarda OS'in giderek artmasının nedenleri arasında kronik inflamasyon, hipervolemi ve hipertansiyon'da sayılabilir.

Literatür taramamızda HD'de sıkı volüm kontrolü uygulanmasının OS'i nasıl etkilediği yönünde yapılmış çalışmaya rastlamadık. Fakat hemodiyaliz tedavisinin, kullanılan biyouyumlu olmayan diyaliz membranlarından veya hemodiyaliz işlemi sırasında hastalara geçen endotoksinlerden dolayı OS'i, prediyaliz dönemine oranla daha da arttırdığı ileri sürülmektedir. Annuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prediyaliz hastalarında, böbrek yetmezliğinin derecesi ve MDA arasında bir ilişkinin olduğunu gösterilmiştir (54). Miyazaki ve

arkadaşları bir hemodiyaliz seansı sonunda, lipid peroksidasyonunda artış olduğunu gözlemişlerdir (164). Artmış OS'in, özellikle hidroksil radikallerinin, üremik hastalarda HT oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (165).

Bir çalışmada, HD hastalarında MDA düzeylerini kontrol grubuna yakın değerlerde bulunmuştur (166). Barton ve arkadaşları, OS'in, sistemik HT'un genetik ve sonradan kazanılmış formlarının patogeneğinde önemli rol oynadığını ortaya koymuşlardır. Özellikle glutasyon yokluğunda oluşan OS, normotansif hayvanlarda antioksidan-karşılık veren HT'la sonuçlanır (167).

En çok aterojenik olan LDL fraksiyonu ok-LDL'dir. İKH olan hastalarda olduğu gibi KBY'li hastalarda da, ok-LDL antikorlar artmış olarak rapor edilmiştir (168,169). Bir çalışmada KBY ve İKH gruplarında ok-LDL ve MDA düzeyleri yüksek olarak bulunmuş, ok-LDL düzeyleri diyaliz hastalarında büyük farklılık göstermemiştir (170).

Bizim çalışmamızda da oksidatif stres göstergeleri olarak MDA ve ok-LDL kullanıldı. MDA ve ok-LDL düzeyleri kontrol grubu ile HDvk grubu arasında benzer olup istatistiksel farklılık yoktu. HDvk ile HDilaç grubu ok-LDL düzeyleri açısından bakıldığında HDvk grubundaki düzeyler daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. Fakat yukarıdaki çalışmalarda da belirtildiği gibi HDvk ile HDilaç grubu MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, HDvk grubundaki düzeyler daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Buda sıkı volüm kontrolünün etkisini açıkça göstermekteydi.

Bunun yanında KBY'li hastalarda antioksidan savunma sistemleri de zayıflamıştır. Eritrositlerdeki indirgenmiş glutatyonda artış olmasına rağmen, plazma ve eritrosit SOD, KAT ve GSH-Px aktivitelerinde azalma bildirilmiştir (69). HD tedavisi plazma SOD, katalaz, glutasyon redüktaz (GSSG-Red) ve GSH-Px gibi antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya yol açmaktadır (84,171). Bu azalma, böbreklerde sentezinin azalmasına bağlı olabileceği gibi (172), üremik toksinlerin enzimin protein yapısında değişikliğe yol açmasına bağlı olabilir. Araştırmaların büyük bir çoğunluğu HD hastalarında artan protein oksidasyon ürünlerinin kötü etkilerinden bahsederken Schwedler ve ark. protein oksidasyon

ürünleri ile mortalite arasında negatif bir korelasyon göstererek yararlı etkisi olabileceğini ileri sürmektedir (173).

Biz de çalışmamızda antioksidan sistemi SOD ve GSH-Px değerlerine bakarak değerlendirdik. HDvk ile kontrol grubu arasında SOD düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. HDvk ile kontrol grubu arasında GSH-Px düzeyleri açısından bakıldığında kontrol grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Kontrol grubu ile HDilaç grubu arasında SOD ve GSH-Px değerlerine bakıldığında kontrol grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). HDvk ile HDilaç arasında SOD ve GSH-Px düzeylerine bakıldığında HDvk grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Burada sıkı volüm kontrolünün antioksidan sistemi olumlu şekilde etkilediği açıkça görülmekteydi.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, OS göstergeleri ile endotelium bağımlı vazodilatasyon arasında bir ilişki gösterilmiştir. Lipit peroksidasyon ürünlerinde artma ve antioksidan düzeyindeki azalma endoteliuma bağlı vazodilatasyona zarar verebilir. Endotelial disfonksiyon, ya NO salınımı ve sentezi için endotelial kapasitenin azalması ya da NO sentezinden sonra inaktivasyonun artması şeklinde sonuçlanabilir. Çünkü süperoksit anyonları, NO ile çok hızlı reaksiyona girerek peroksinitrit şekline dönüşürler. Azalmış vazodilatatör ürünler, serbest radikaller ve OS endotelial disfonksiyonun olası mekanizması olarak görülmektedir. Kronik böbrek hastalarının yaşam süresi içinde, diyaliz türleri önemli yer tutmaktadır (174).

Nitrik oksit, vazodilatasyon, bronkodilatasyon, nörotransmisyon, platelet inhibisyonu ve endotel fonksiyonlarını korumak gibi farklı fizyolojik aktiviteleri olan önemli bir biyolojik modülatördür. NO'in hem fazlalığı hem de eksikliği ciddi zararlara neden olabilir. NO, kan basıncı regülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır ve eksikliğinde endotelin-1, anjiotensin-II gibi vazopressör aminlere damar duvarının duyarlılığı artarak hipertansiyon ortaya çıkabilmekte veya mevcut hipertansiyonun kontrolü zorlaşmaktadır. OS varlığında, NO serbest oksijen radikalleri ile birleşerek daha toksik olan peroksinitrite dönüşüp farklı dokularda ciddi hasarlar oluşturabilmektedir. Ayrıca aşırı NO üretimi, vazodilatasyona bağlı ciddi hipotansiyonlara sebep olup, değişik organlarda

iskemik hasarların ortaya çıkmasına veya diyalize bağlı hipotansiyona neden olabilir. Üremik ve hemodiyaliz hastalarında NO düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (107). Bazı çalışmalarda, hemodiyaliz veya hipervolemiye bağlı gelişen inflamasyonun, bazı sitokinlerin üretimini arttırarak NO seviyelerini yükselttiği ileri sürülmektedir (107,175). Periton diyalizi yapan hastalarda peritoneal boşlukta NO üretiminin artması peritonitin en erken bulgusu olarak kabul edilmektedir ve NO düzeyinin infeksiyonun şiddetine bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (176). Yani farklı nedenlere bağlı gelişen inflamasyon, endotel disfonksiyonu yaratarak NO üretimini arttırabilmektedir.

Bizim çalışmamızda en yüksek NO düzeyleri HDvk grubundaydı yalnız bunlarda inflamasyon belirteçleri düşük seviyelerdeydi. HDilaç grubundaki değerler de HDvk grubuna yakın olup kontrol grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ).

Diyaliz hastalarında yapılan değişik çalışmalarda, NO düzeylerinin farklı saptanmasının en önemli nedeni olarak, NO üretim basamaklarındaki farklı ürünlerin düzeyinin ölçülerek NO düzeyinin saptanmaya çalışılması ileri sürülmektedir. Schmidt ve ark, NO'den kısıtlı diyet vererek hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada, hemen diyaliz öncesi bakılan NO düzeyinin, sağlıklı kontrollere göre hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olmasına rağmen, 24 saatlik NO üretiminin ise diyaliz hastalarında daha düşük düzeyde gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir (177).

Sonuç olarak deneysel ve klinik çalışmalarda, diyaliz öncesi, muhtemelen üremik ortamın endotele olan olumsuz etkilerini azaltmak için NO üretiminin artmasına rağmen, serbest oksijen radikalleri gibi NO inhibitörlerinin yüksek düzeylerde olması, NO'in beklenen olumlu etkilerini gösteremeden ortamdaki uzaklaştırıldığı ileri sürülmektedir (178). Yani patolojik durumlarda, gereksinimden dolayı NO üretimi artmakta fakat etkisini gösteremeden ortamdaki uzaklaştırılmakta ve hatta ortamdaki serbest oksijen radikalleri ile birleşerek, peroksinitrit gibi daha toksik bileşiklere dönüşerek doku hasarının artmasına yol açabilmektedir.

Barton ve ark, ratların abdominal aortalarını bağlayarak, tıkanıklığın üzerinde hipertansiyon altında normotansiyon oluşturduklarını gösterdiler. Hipertansiyona maruz

kalan torasik aorta, kalp ve beyinde endotel hasarı, serbest oksijen radikalleri ve NO'in arttığını gözlemlediler. Ayrıca aynı bölgelerde NO ve serbest oksijen radikallerinin birleşmesi sonucu oluşan peroksinitrit ve bunun protein moleküllerindeki tirozinle reaksiyona girmesiyle oluşan nitrotirozin düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Diğer taraftan, tıkanıklığın altındaki normotansif bölgelerde endotel disfonksiyonunun olmadığı, NO ve serbest oksijen radikal üretiminin artmadığı saptanmıştır (167). Bizim çalışmamızda da sıkı volüm kontrolü uygulanmayan grup olan HDilaç grubunda NO düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak ta anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Bu bulgulara bakıldığında bu gruptaki NO yüksekliği yukarıda bahsedilen çalışmayla açıklanabilir.

Genel toplumda aterogenez ve major kardiyovasküler komplikasyon patogenezinin temelinde yatan önemli bir faktör kronik inflamasyondur (179). 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 (180).

Hemodiyaliz hastalarında dolaşımdaki sitokin düzeylerinin değişiklikleri mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinler (İL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi) HD hastalarında mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada özel sitokinler mortalitenin belirleyicisi olarak bulunmuş fakat neden sonuç ilişkisi arasındaki bağıntı kuvvetli bulunmamıştır. Örneğin İL-1 artmış seviyeleri mortalite için risk faktörü, İL-2 yaşam süresi ile ilişkili olup diğer medyatörlerin de mortalite ile ilişkili olduğunu akla getirmektedir. Benzer şekilde İL-4 yaşam süresi ile ilişkili, İL-6 ise mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Dolaşımdaki sitokinlerin seviyeleri birçok parametrelerden etkilenir, bunlar arasında rezidüel renal fonksiyon düzeyleri, diyalizör klirensleri, diyalizde kullanılan diyalizör materyallerin sitokinleri absorpsiyonu, değişken ultrafiltrasyon oranları, hücresel ürünlerin farklılığı, farklı renal ve komorbid hastalıklarda kullanılan ilaçlar sayılabilir. Bilinen sitokinler diyaliz tedavisi alan KBY'li hastalarda yaşam süresi ile ilişkisi çok önemli olan belirteçlerdir. Dolaşımdaki İL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin, birçok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Yeni çalışmalar HD hastalarının tedavisinde modifiye seluloz ile sentetik diyaliz membranlarının kullanımının yaşam süresini uzattığını göstermiştir. (181).

Biz de hastalarımızda inflamasyon durumunu değerlendirmek için CRP, İL-1, İL-6 ve TNF- $\alpha$ 'yı kullandık. Çalışmamızda HDvk grubu ile kontrol grubunun değerleri düşük olup birbirine çok yakındı. Buna zıt olarak HDvk ile HDilaç grubu karşılaştırıldığında tüm inflamasyon belirteçleri HDilaç grubunda oldukça yüksek değerlerde olup istatistiksel olarak ta anlamlıydı. ( $p<0.01$ ). Buda bize diyaliz hastalarında inflamasyonu hipertansiyondan farklı bir nedenin ortaya çıkardığını göstermekteydi. Buda hiç şüphesiz hipervolemiyi akla getirmekteydi.

Hipervoleminin vücutta inflamasyona neden olup, endotel disfonksiyonuna yol açabileceği ilk kez konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda gösterilmiştir. Volüm fazlalığı, CRP ve IL-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 ve kaslarda erime, albümin sentezinde azalma ve aterosklerotik olaylarda artma görülmektedir (**182-185**). Diyaliz hastalarında ise hipervoleminin inflamasyona yol açıp açmadığı konusunda yeterli çalışma yoktur. Yılmaz ve arkadaşları, 22. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi'nde sundukları bir bildiriye, sıkı sıvı volümü kontrolünün inflamasyon ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği sonucuna vardıklarını rapor etmişlerdir (**186**). Bizim çalışmamızda da prospektif bir çalışma olmamakla birlikte her iki grup arasında inflamasyon açısından önemli bir fark gözlenmiş ve bu sonuçlar desteklenmiştir.

HDilaç grubundaki hastalar çoğunlukla normotansif olmasına rağmen, kan örnekleri alındığı sırada KB>140/90mmhg olarak ölçüldü. Sistemik hipertansiyonun baktığımız parametrelere etkisini ortadan kaldırmak için HDilaç grubundan KB 140/90mmhg'nın üzerinde olan 11 hasta çıkarılarak tekrar istatistiksel bir değerlendirme yapıldı.

Kan basınçları arasında istatistiksel fark yoktu ( $p>0.05$ ). hipervoleminin EKO bulgularından SVKİ ve SVDSİ'lerinde HDvk grubu anlamlı şekilde daha iyi olup genel kıyaslama ile benzer özellikteydi ( $p<0.005$ ). Bu da HD hastalarında volüm durumunu değerlendirmek için interdiyalitik kilo alımı, KTO ve kan



basınçları takibinin yanında düzenli olarak EKO takipleriyle de belirlenmesinin hastalar açısından daha yararlı olacağı sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Yine bu durumda bakılan OS parametrelerinden MDA düzeyleri HDvk grubunda daha düşük seviyelerdeydi ( $p<0.05$ ). ok-LDL düzeylerine bakıldığında HDvk grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Antioksidan belirteçlerden SOD ve GSH-Px düzeyleri de HDvk grubunda daha iyi durumdaydı ( $p<0.001$ ). İnflamasyon belirteçlerinden CRP, TNF- $\alpha$ , İL-1 ve İL-6 düzeyleri de HDvk grubunda daha iyi olup HDilaç grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.001$ ).

Tüm bu bulgular hasta sayısı azaltılmadan yapılan istatistiksel verilerle benzer nitelikteydi. Bu durumda bize bu hastalarda OS ve inflamasyona kan basıncı yüksekliğinin yanında, hastalarda antihipertansif tedaviyle normotansiyon sağlansa bile var olan gizli hipervoleminin yol açtığını ve de olan bu kısır döngüyü daha da kötüleştirdiğini kuvvetli şekilde desteklemekteydi.

Yeni sonuçlarda da P300 latans ve amplitüdüleri arasında istatistiksel fark olmamakla birlikte HDvk grubunda daha iyi durumdaydı. Bu bulgularda hasta sayısı azaltılmadan önceki bulgularımıza benzemekteydi.

Sonuç olarak; HD hastalarında sık görülen hipertansiyon; inflamasyon, OS ve endotel disfonksiyonu yoluyla kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu hastalarda gerçek kuru ağırlığa ulaşılması için yeterli çaba gösterilmemekte ve hipertansiyon antihipertansiflerle tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Bu yolla, hipertansiyonun kontrolü zor olduğu gibi, çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi normotansiyon sağlansa bile inflamasyon ve OS durumları önemli ölçüde olumsuz olarak etkilenmektedir. Bu durum kardiyovasküler morbidite/mortalite artışına neden olacaktır, ancak bunu daha kesin olarak söyleyebilmek için uzun süreli ve ileriye dönük mortalite çalışmalarına gerek vardır. Sıkı volüm kontrolünün inflamasyon ve OS üzerine olan etkileri kadar belirgin olmamakla birlikte, hastaların sağlıklı kontrollere göre daha bozuk olan kognitif fonksiyonları üzerine de olumlu etkileri vardır.

## 8-KAYNAKLAR

1. Türk Nefroloji Derneği, 2002 yılı Registry Raporu.
2. Gunal AI, Karaca I, Aygen B, Yavuzkir M, Dogukan A, Celiker H. Strict fluid volume control and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients on chronic haemodialysis: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2004; 32(1):70-7.
3. Gunal AI, Kirciman E, Guler M, Yavuzkir M, Celiker H. Should the preservation of residual renal function cost volume overload and its consequence left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients? *Ren Fail.* 2004;26:405-9
4. Martin-Lester M. Cognitive function in dialysis patients. Case study of the anemic patient. *ANNA J.* 1997; 24(3):359-65.
5. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları No: 2; 22-35.*
6. Rodin E, Khabbaze Z, Twitty G, Schmalt S. The Cognitive Evoked Potential In Epilepsy Patients. *Clinical Electroencephalography* 1989;20:176-181.
7. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, McMaster D, McNamee PT, Trimble ER. Oxidative stress in haemodialysis. *Q J Med,* 1994; 27:679-683.
8. Canaud B, Cristol JP, Morena M. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif,* 1999; 17:99-106.
9. Ward R, Mcleish K. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol,* 1994; 5:1967-1702.
10. Chen MF, Chang CL, Liou SY. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif,* 1998; 16: 290-300.
11. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Rubin AL. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107-114.
12. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
13. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-76.
14. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-911.
15. Endemann HD, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983-1992.
16. Akaoğlu E, Süleymanlar G: Kronik böbrek yetmezliği. İliçin G, Ünal S, Biberöğlü K, Akalın S ve Süleymanlar G (Editörler).*Temel İç Hastalıkları Cilt 1* Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 769-776.

17. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (Editörler). Nefroloji El Kitabı. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri, 2000: 306-337.
18. Mailloux LU, Haley WE. Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kid Disease*, 1998; 32(5); 705-719.
19. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kid Disease*, 1998; 32(5); 120-141.
20. Acosta JH. Hypertension in chronic renal disease. *Kid İnt*, 1982; 22; 702-712.
21. Feehally J, Johnson R. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby 2000.
22. Levy J, Morgan M, Brown E. Oxford diyaliz el kitabı. Uslan H. (çeviren).1, İstanbul: Nobel tıp kitapevleri 2002.
23. Oken BS. Endogenous event-related potentials. Chippa KH (editör). *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997; 529-563.
24. Goodin DS Event-related (endogenous) potentials. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, Aminoff MJ (editör), New York: Churchill & Livingstone, New York, 1992; 627-642.
25. Keith HC, Oken BS. Endogenous event-related potentials. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*, 3. Ed. Lippincott-Raven Publisher 2000; 529-545.
26. Picton TW. The P300 Wave Of The Human Event Related Potential. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 456-479.
27. Sutton S, Braren M, Zubin J. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1967; 155: 1187-1188.
28. Shimono M, Ishizuka H, Haraguchi A, Shirahata A, Hayashida Y. Single-trial analysis of P3 in Patients with generalized epilepsy. *Clin Electroencephalogr* 1997; 28: 218-224.
29. Picton TW, Hillyard SA. Endogenous event related potentials. *Human Event Related Potentials*. New York: Elsevier sci Publishers 1988; 3: 361-427.
30. Kutas M, Hillyard SA. Event-related potentials and psychopathology in psychiatry. Wilner PJ (editör). Philadelphia: Lippincott Company 1990; 62: 1-17.
31. Halgren E, Squires NK, Wilson CL. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation by infrequent events. *Science* 1980; 10: 803-805.
32. Okada YC, Kaufman L. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1983; 55: 417-426.
33. Stapleton JM, Halgren E, Morena KA. Endogenous potentials after anterior temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1987; 25: 549-557.
34. Smith ME, Halgren E, Sokolic M. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 235-248.
35. Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59: 72-76.

36. Enoki H, Ohtsuka Y, Yamada Y, Ohtahara S. P300 in epileptic children: Cognitive effects of antiepileptic drugs. *Jpn J Psychiatry Neurol* 199;45:430-432.
37. Vesco KK, Bone RC, Ryan RC. P300 in young and elderly subjects auditory frequency and intensity effects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 6: 199-210.
38. Karaman T, Özkaynak S, Yaltkaya K, Büyükberber Ç, Aktakin B, Önal Z. Obsesif kompulsif bozuklukta olaya ilişkin endojen potansiyel değişimleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1995; 6: 186-192.
39. Özkaynak S, Önal Z, Aktekin B, Bakan S, Kahvecioğlu U, Yaltkaya K. Kronik gerilim tipi baş ağrısında maklobemid tedavisi: klinik ve nörofizyolojik (P300) gözlem. *Türk Nöroloji Dergisi* 1995; 1: 130-135.
40. Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990; 40: 391-394.
41. Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, Altenmüller E. Effects of the anticonvulsant benzodiazepine clonazepam on event-related potentials in human. *Clin Neurophysiol* 1991; 78: 142-149.
42. Topaktas S. Demansta elektrofizyolojik incelemeler. *Demans Dergisi* 2002; 2: 17-20.
43. Polich J. P300 clinical utility and control of variability. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 14 - 33.
44. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, valuation and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38: 3-19.
45. Shelton PP, Hartman AM, Allen J. Seasonal photoperiod, gender and P300. *Biol Psychol* 2002; 60: 151-171.
46. Özkaynak S, Aktekin B, Karaman T, Yaltkaya K. Parkinson hastalığında bilişsel işlev ve P300. *Nörolojik Bilimler Dergisi* 1997; 14: 1-6.
47. Polich J, Basho S. P3a and P3b auditory ERPs in HIV patients receiving anti-viral medication. *Clin Electroencephalogr* 2002; 33: 97-101.
48. Gil R, Zai L, Neau JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T, Burbaud P, Ingrand P. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993; 88:182-187.
49. Triantafyllou NI, Zalonis I, Kokotis P, Anthracopoulos M, Siafacas A, Malliara S, Hamburger HL, Papageorgiou C. Cognition in epilepsy: A multichannel event-related (P300) study. *Acta Neurol Scand*, 1992; 86: 462-465.
50. Blackwood DH, Walley LJ, Christie JE, Blackburn IM, St Clair DM, Mc Innes A. Changes in auditory P300 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry*, 1987; 150: 154-160.
51. Goodin DS, Aminoff MJ, Chernoff DN, Hollander H. Long latency event-related potentials in patients infected with human immunodeficiency virus. *Ann Neurol*, 1990; 27: 414-9.
52. Cohen SN, Syndulko K, Rever B, Kraut J, Coburn J, Tourtellotte WW. Visual evoked potentials and long event-related potentials in chronic renal failure. *Neurology* 1983; 33: 1219-22.

53. Sies H. Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291–295.
54. Annuk M, Zilmer M, Fellström B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003; 63 (84): 50-53.
55. Handelman GJ. Evaluation of oxidant stress in dialysis patients. *Blood Purif* 2000; 18(4): 343–349.
56. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993; 23: 118-26.
57. Jan Galle. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2135-37.
58. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney int.* 2002; Vol 62: 1524-38.
59. Locatelli F, Canaud B, Eckard KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zocalli C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272–1280.
60. Descamps-Latscha B, Drüeke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences and therapy. *Semin Dial* 2001; 14: 193–199.
61. Pryor WA. Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes and reactions. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 657–667.
62. Ikizler TA, Morrow JD, Roberts LJ. Plasma F2 isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58(3): 190-7.
63. Heinecke JW, Hsu FF, Crowley JR, Hazen SL, Leeuwenburgh C, Mueller DM, Rasmussen JE, Turk J. Detecting oxidative modification of biomolecules with isotope dilution mass spectrometry: Sensitive and quantitative assays of oxidized aminoacids in proteins and tissues. *Methods Enzymol* 1999; 300: 124-144.
64. Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Jungers P, Drueke TB, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304–1313.
65. Targ DC, Huang TP, Wei YH, Liu TY, Chen HW, Wen Chen T, Yang WC. 8-Hydroxy-29-deoxyguanosine of leukocyte DNA as a marker of oxidative stress in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 934–944.
66. Rigatto C, Singal PK. Oxidative stress in uremia: Impact on cardiac disease in dialysis patients. *Semin Dial* 1999; Vol 12 No 2: 91-96.
67. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Witko-Sarsat V, Thevenin M, Touam M, Lambrey G, Lacour B, Drueke TB, et al. Critical evaluation of plasma and LDL oxidant-trapping potential in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 747–753.
68. Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellström B. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2747-52.

69. Durak I, Akyol O, Basesme E, Canbolat O, Kavutcu M. Reduced erythrocyte defence mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1994; 66: 76-80.
70. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Influence of uremia and hemodialysis on circulation interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Kidney Int*, 1990; 37: 116-125.
71. Luger A, Kovarik J, Stummvoll HK, Urbanska A, Luger TA. Blood membran interaction in hemodialysis leads to increased cytokin production. *Kidney Int*, 1987; 32: 84-88.
72. Lander H. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J*, 1997; 11: 118-124.
73. Daschner M, Lenhartz H, Botticher D, Schaefer F, Wollslager M, Mehls O, Leischenring M. Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant level. *Kidney int* 1996; 50: 1268-1272.
74. Nguyen A, Lethias C, Zingraff J, Herbelin A, Naret C, Descamps-Latscha B. Hemodialysis membrane-induced activation of phagocyte oxidative metabolism detected in vivo and in vitro within microamounts of whole blood. *Kidney Int* 1985; 28: 158-167.
75. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, Smetana S. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1978-1983.
76. Stenvinkel P, Alverstand A. Inflammation in end stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Semin dial* 2002; Vol 15 No 5: 329-337.
77. Docci D, Bilancioni R, Buscaroli A, Baldrati L, Capponcini C, Mengozzi S, Turci F, Feletti C. Elevated serum levels of C-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephron* 1990; 56:364-7.
78. Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 39: 954-60.
79. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:469-76.
80. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-911.
81. Henderson LW, Koch KM, Dinarello CA, Shaldon S: Hemodialysis hypotension: The interleukin hypothesis. *Blood Purif* 1983; 1: 3-8.
82. Vilcek J, Le J: Immunology of cytokines: An introduction, in *The cytokine Handbook* (2nd ed), edited by Thomson A, London, Academic Press Ltd, 1994, 1-19.
83. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001; 19: 1953-61.
84. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, Witko-Sarsat V, Drueke TB, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 335-340.

85. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, Gross J, Dallal GE, Levin NW, Blumberg JB. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 1960–1966.
86. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle R, Gonzalez F, et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60: 1844–1850.
87. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Khoa TN. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161: 2524–2532.
88. Ward RA, Mcleisch KR. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1697-1702.
89. Aby-Soud HM, Khassawneh MY, Sohn JT, Murray P, Haxhiu MA, Hazen SL. Peroxidases inhibit nitric oxide(NO)-dependent bronchodilation: development of a model describing NO–peroxidase interactions. *Biochemistry* 2001; 40: 11866–11875.
90. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, Topol EJ, Sprecher DL, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001; 286: 2136–2142.
91. Hidehuro Matsuoka. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: S65-2.
92. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog. Cardiovasc. Dis* 1997; 39: 287–324.
93. Morris ST, Jardine AG. The vascular endothelium in chronic renal failure. *Journal of Nephrology*.2000; 13(2): 96-105.
94. Wever RM, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108–112.
95. Laursen JB, Somers M, Kurz S, McCann L, Warnholtz A, Freeman BA, Tarpey M, Fukui T, et al. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation* 2001; 103: 1282–1288.
96. Heinecke JW. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141: 1–15.
97. Forstermann U, Boissel J.P, Kleinert H. Expressional control of the ‘constitutive’ isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J* 1998;12: 773–790.
98. Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 137: 33–38.
99. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocysteinemia: restoration by folic acid. *Clin. Sci* 1999; 96: 235–239.
100. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc. Res* 1999; 43: 542–8.

101. Annuk M, Lind L, Linde T, Fellstrom B. Impaired endothelium dependent vasodilation in renal failure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 302-6.
102. Steinvenkel P. Endothelial dysfunction and inflammation- is there a link? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1968-71.
103. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kidney Int*, 2000; (58); 1360-76.
104. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. Effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation* 2000; 101: 1002-6.
105. Tomura S, Nakamura Y, Deguchi F, Ando R, Chida Y, Marumo F. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment. *Thromb Res* 1991; 64: 81-90.
106. Vaziri ND. Effect of chronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4): 74-79.
107. Sarkar SR, Kaitwatcharachai C, Levin WN. Nitric oxide and hemodialysis. *Seminars in Dialysis*, 2004; 17 (3); 224-8.
108. Wever R, Boer P, Humering M, Stroes E. Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal failure. *Arterioscler thromb vasc Biol* 1999; 19: 1168-72.
109. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613.
110. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956-60.
111. Satoh K. Serum Lipid Peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin. Chim Acta*.1978; 90: 37-43.
112. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab & Clin Med* 1967; 70: 158-169.
113. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
114. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440-3.
115. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-23.
116. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-90.
117. Foley RN, Parfrey PS, Harnet JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-85.
118. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Molinari S, Traverso GB. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881-6.



119. Foley RN, Parfrey PS, Harnet JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
120. Harnet JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS. Risk factors for development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1486-90.
121. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, Pasini P, Ciao G, Cicconi B, Pasticci F, Kaufman JM, et al. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371-6.
122. Ozkahya M, Toz H, Unsal A, Ozerkan F, Asci G, Gurgun C, Akcicek F, Mees EJ. Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration: role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 218-21.
123. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600–608.
124. 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.
125. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akcicek F, Basci A, Dorhout Mees EJ. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1489-93.
126. Ozkahya M, Toz H, Özerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, Mees EJ. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15: 655-660.
127. Moon KH, Song IS, Yang WS, Shin YT, Kim SB, Song JK, Park JS. Hypoalbuminemia as a risk factor for progressive left-ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 396-401.
128. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: hemodynamic factors. *Kidney Int* 1993; 41: 42-9.
129. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, Coyle D, Fine A, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1325-35.
130. Jeren-Strujic B, Raos V, Jeren T, Horvatin-Godler S. Morphologic and functional changes of left ventricle in dialyzed patients after treatment with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). *Angiology* 2000; 51: 131-9.
131. Huting J, Kramer W, Schutterle G, Wizemann V. Analysis of left-ventricular changes associated with chronic hemodialysis. A noninvasive follow-up study. *Nephron* 1988; 49: 284-90.
132. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic over activity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-8.

133. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney Int* 1998; 54: 561-9.
134. 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: 507-17.
135. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K: Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1863–1869.
136. Gallai, V, Alberti, A, Buoncristiani U, Firenze, C. Mazzotta, G: Changes in auditory P3 event-related potentials in uremic patients undergoing HD. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994; 34: 397–402.
137. Raskin, N. H. & Fishman R. A: Neurologic disorders in renal failure. *N Engl J Med* 1976; 294: 143–148.
138. Tyler, H. R: Neurologic disorders in renal failure. *Am J Med* 1978; 1: 888–890.
139. Kramer L, Madl C, Stockenhuber F, Yeganehfar W, Eisenhuber E, Derfler K, Lenz K, Schneider B et al Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function. *Kidney Int* 1996; Mar 49 (3): 833–8.
140. Goodin DS, Starr A, Chippendale T, Squires KC: Sequential changes in the P3 component of the auditory evoked potential in confusional states and dementing illnesses. *Neurology* 1983; 33: 1215–1218.
141. Stivelman JC: Benefits of anaemia treatment on cognitive function. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 29–35.
142. Ruzicka E, Tesar V, Jelinkova E, Mmerta M, Nevsimalova S, Kucerova O: Event-related potentials in evaluation of metabolic encephalopathies. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1993; 144 (4): 378–84.
143. Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, Wiltfang J, Schmidt FW, Kunkel H: Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; Apr 75 (4): 289–95.
144. Tennyson TE, Brown WS, Vaziri ND, Jennison JH: Event-related potential changes during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1985; 8: 269–276.
145. Tilki HE, Akpolat T, Tunali G, Kara A, Onar MK. : Effects of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on P300 cognitive potentials in uraemic patients. *Upsala J Med Sci* 2004; 109: 43–48.
146. Evers S, Tepel M, Obladen M, Suhr B, Husstedt IW, Grottemeyer KH, Zidek W: Influence of end-stage renal failure and hemodialysis on event-related potentials. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15 (1): 58–63.
147. Wolcott DL, Marsh JT, LaRue A, Carr CR, Nissenson AR: Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 478-485.
148. Nissenson AR: Recombinant human erythropoietin: Impact on brain and cognitive function, exercise tolerance, sexual potency, and quality of life. *Semin Nephrol*; 9: 25-31.

149. Nissenson AR, Marsh JT, Brown WS, Wolcott DL: Central nervous system function in dialysis patients: A practical approach. *Semin Dial* 1991; 4:115-123.
150. Grimm G, Stockenhuber F, Schneeweiss B, Madl C, Zeitlhofer J, Schneider B: Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1990; 38: 480-486.
151. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, Carr CR, Harper R, Schweitzer SV, Nissenson AR: rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. *Kidney Int* 1991; 39: 155-163.
152. Sagales T, Gimeno V, Planella MJ, Ragner N, Bartolome J: Effects of rHuEPO on Q-EEG and event-related potentials in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993; 44: 1109-1115.
153. Brown WS, Marsh JT, Wolcott D, Takushi R, Carr CR, Higa J, Nissenson AR: Cognitive function, mood and P3 latency: Effects of the amelioration of anemia in dialysis patients. *Neuropsychologia* 1991; 29: 35-45.
154. Dipaolo B, Diliberato L, Fiederling B, Catucci G, Bucciaralli S, Paolantonio L, Albertazzi A: Effects of uremia and dialysis on brain electrophysiology after recombinant erythropoietin treatment. *ASAIO J* 1992; 38: 477-480.
155. Tennyson TE, Brown WS, Vaziri ND, Jeenison JH: Event-related potential changes during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1985; 8: 269-276.
156. Janiece L. Pickett, David C. Theberge, Warren S. Brown, Suzanne U. Schweitzer, Allen R. Nissenson: Normalizing Hematocrit in Dialysis Patients Improves Brain Function. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 33, No 6 (June), 1999: 1122-1130.
157. Ball SS, Marsh JT, Schubarth G, Brown WS, Starndburg R: Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1989; 44: 195-200.
158. Teschan PE: Electroencephalographic and other neurophysiological abnormalities in uremia. *Kidney Int* 1975; 7: 210-216.
159. Moreno F, Vanderrabano F, Aracil FJ, Perez R: Influence of haematocrit on quality of life of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1034-1037.
160. Eschbach JW, Glennly R, Robertson T, Guthrie M, Rader B, Evans R, Chandler W, Davidson R, et al. Normalizing the hematocrit in hemodialysis patients with EPO improves quality of life and is safe. *JAm Soc Nephrol* 1993; 4: 445A.
161. Valderrabano F: Quality of life and haematocrit in haemodialysis patients. A prospective multicentre study. Second European Epoetin Symposium, Crete, Greece, April 1998; 17-19.
162. Stray-Gunderson J, Sams B, Goodkin D, Holloway D, Wang C, Thompson J: Improvement in functional capacity in dialysis patients with regular exercise and correction of anemia. *JAm Soc Nephrol* 1997; 8: 212A.
163. Evers S, Tepel M, Obladen M, Suhr B, Husstedt, IW, Grotemeyer KH, Zidek W: Influence of End-Stage Renal Failure and Hemodialysis on Event-Related Potentials. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1998; 15(1): 58-63.
164. Malyszko J, Malyszko JS, Mysiliwiec M. Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on HD. *Perit Dial Int* 2001; 21: 158-165.

165. Tepel M. Oxidative stres: does it play role in genesis of essential hipertension of uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18; 1439-42.
166. Erdoğan C, Ünlüçerçi Y, Türkmen A. The evaluation of oxidative stres in patients with chronic renal failure. *Clinica chimica Acta* 2002; 322; 157-61.
167. Barton CH, Nı Z, Vaziri N. Enhanced nitric oxide inactivation in aortic coarction-induced hypertension. *Kid Int*, 2001; 60: 1083-1087.
168. Maggi E, Bellazzi R, Gazo A, Seccia M, Bellemo G. Autoantibodies against oxidatively modified LDL in uremic patients undergoing dialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 869-876.
169. Yla-Herttuala S. Is oxidised low-density lipoprotein present invivo. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 337-344.
170. Bolton CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF: Endothelial Dysfunction in Chronic Renal Failure: Role of Lipoprotein Oxidation and Pro-inflammatory Cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1189-1197.
171. Paul JL, Sall ND, Soni T. Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron*, 1993; 64: 106-106.
172. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, et al. Glutathion antioxidant system as amarker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radical Biol Med*, 1996; 21: 845-853.
173. Schwedlwr SB, Metzger T, Schinzel R. Advance glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2002; 62: 301-310.
174. Türköz Y, Özerol E. Nitrik oksitin etkileri ve patolojik rolleri. *J Turgut Özal Med Center*, 1997; 4 (4): 453-46.
175. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C. Possible mechanisms of homocysteine toicity. *Kidney İnt*, 2003; 63: 137-140.
176. Cross JM, Donald A, Vallance PJ. Dialysis improves endothelial function in humans. *Nephrol Dial Transplant*, 2001;16: 1823-1829.
177. Schmidt RJ, Domico J, Samsell LS. Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis*,1999;34 (2): 228-34.
178. Thuraisingham RC, Yaqoob MM. Oxidative consumption of nitric oxide: A potential mediator of uremic vascular disease. *Kid Int* 2003; 63 (84): 29-32.
179. Young EW, Carroll LE, Wolfe RA. Trends in comorbidity and residual renal function in patients starting treatment for endstage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 897.
180. Gordon SM. 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.
181. Paul L. Kimmel, Terry M. Phillips, Samuel J. Simmens. Immunologic function and Survival in Hemodialysis Patients: *Kidney international* 1998; 54: 236-244.
182. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 80: 99-102.

183. Sharma R, Bolger AP, Li W. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92(2): 188-93.
184. Yeun JA, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 118-125.
185. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
186. Yılmaz R, Kırkpantur A, Şahiner L. Ultrafiltrasyon ve hemodiyaliz sıklığının beyin natriüretik peptid ve C-reaktif protein üzerine etkisi: kardiyak fonksiyon bozukluğu, inflamasyon ve hipervolemi ilişkili mi? 22. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi Özet Kitabı, 2005:8.

## **9-ÖZGEÇMİŞ**

02.09.1976 yılı Antakya doğumluyum, ilk ve ortaöğrenimimi Antakya'da tamamladım. 2000 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdim. 2001 yılından beri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuğum var.