

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

**HİGH-FLUX  
HEMODİYALİZ TEDAVİSİNİN  
KALP VE ENDOTEL FONKSİYONLARI  
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi  
Dr. Ercan KIRCIMAN**

**Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Ali İhsan GÜNAL**

**ELAZIĞ-2005**

**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. Ali İhsan GÜNAL** \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Jüri Üyeleri**

**Prof. Dr. Emir DÖNDER** \_\_\_\_\_

**Prof. Dr. İ. Nadi ARSLAN** \_\_\_\_\_

**Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER** \_\_\_\_\_

**Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN** \_\_\_\_\_

**Yrd. Doç. Dr. Mehmet YALNIZ** \_\_\_\_\_

## İTHAF

Yaşamımda her zaman büyük cesaret ve destek kaynağım olan  
İsmet Fatma MOLLAOĞLU'na ithaf olunur.

## TEŞEKKÜR

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

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

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

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

Son olarak uzmanlık eğitimimin başından bitimine kadar beni her konuda destekleyen sevgili eşim Feza Dilek Kırcıman'a ve aileme teşekkür ederim.

**Ercan KIRCIMAN**

## İÇİNDEKİLER

I. ÖZET .....	1
II. ABSTRACT .....	2
III. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği.....	5
3.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi.....	5
3.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi.....	5
3.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi.....	6
3.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği.....	9
3.2 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	10
3.2.1 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar Epidemiyolojisi.....	11
3.2.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalıkların Etiyoloji ve Patogenezi ..	12
3.2.2.1 Hipertansiyon ve Patogenezi.....	12
3.2.2.2 Hipervolemi .....	14
3.2.2.3 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kronik İnflamasyon.....	16
3.2.2.4 Üremi ve Yetersiz Diyaliz .....	17
3.2.2.5 Hiperhomosisteinemi .....	17
3.2.2.6 İnsülin direnci .....	18
3.2.2.7 Dislipidemi.....	18
3.2.2.8 Arteriyö-Venöz Fistül .....	19
3.2.2.9 Anemi.....	20
3.2.2.10 Demir Yüklenmesi .....	20
3.2.2.11 Koagülasyon Bozuklukları.....	20
3.2.2.12 Endotel Disfonksiyonu.....	21
3.2.2.13 Arteriyal Elastikiyet.....	24
3.2.2.14 İnterstisyel Miyokard Fibrozu .....	24
3.2.2.15 Hiperparatiroidi, Fosfat Retansiyonu ve Vasküler Kalsifikasyon.....	24
3.2.2.16 Primer Hiperoksalüri.....	25
3.3 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıkta Klinik.....	25
3.3.1 Sol ventrikül hipertrofisi .....	25
3.3.2 Diyastolik Disfonksiyon.....	26
3.3.3 Damar Bozuklukları .....	26
3.3.4 Otonom Disfonksiyon .....	27
3.3.5 Kapak Hastalığı.....	28
3.4 Üremik Hastalarda Kardiyovasküler Sendromların Tedavisi .....	28
3.4.1 Aritmiler .....	28
3.4.2 Pulmoner Konjesyon ve Sol Ventrikül Fonksiyonu.....	29
3.4.3 Göğüs Ağrısı .....	30
3.4.4 Anjina ve Koroner Arter Hastalığı .....	31
3.4.5 Koroner Anjiyografi .....	31
3.4.6 Koroner Revaskülarizasyon .....	32
3.4.7 Diyaliz Hastalarında Kuru Ağırlık Kavramı .....	33
3.5 Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Tedavisi .....	34
3.5.1 Geleneksel Risk Faktörleri .....	34
3.5.2 Kan Basıncı Düşürülmesi .....	35
3.5.3 Hipotansiyon .....	37
3.5.4 Hiperlipidemi.....	37
3.5.5 Aspirin .....	38
3.5.6 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri .....	38
3.5.7 $\beta$ -Adrenoreseptör Blokerleri.....	38
3.5.8 Trombolitik İlaçlar .....	38
3.5.9 Egzersiz .....	39
3.5.10 Kronik Böbrek Yetmezliğine Spesifik Risk Faktörleri .....	39

3.5.11 Anemi .....	39
3.5.12 Hiperhomosisteinemi .....	40
3.5.13 Hiperparatiroidi .....	40
3.5.14 Antioksidanlar .....	40
3.6 Hemodiyaliz.....	40
3.6.1 Konvansiyonel Hemodiyaliz .....	41
3.6.2 Kısaltılmış Hemodiyaliz.....	41
3.6.3 Uzatılmış Hemodiyaliz.....	44
3.6.4 Hemodiyaliz Dozu ve Frekans İlişkisi .....	45
3.6.5 High-Flux Hemodiyaliz.....	47
3.6.6 Yüksek Etkinlikli, Yüksek Akımlı Tedavilerin Klinik Uygulamaları.....	48
IV. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	50
4.1 Hasta Seçimi .....	50
4.2 Dizayn.....	50
4.3 Örneklerin Alınması ve Çalışılması.....	51
4.4 Çalışma Dışı Kalma Kriterleri .....	53
4.5 İstatiksel Analizler.....	53
V. BULGULAR .....	54
VI. TARTIŞMA .....	60
VII. SONUÇ.....	73
VIII. KAYNAKLAR .....	74
XI. ÖZGEÇMİŞ.....	83

## KISALTMALAR LİSTESİ

AD: sol ventrikül arka duvar	KY: kalp yetmezliği
ADMA: asimetrik dimetil arjinin	LDL: düşük dansiteli lipoprotein
CRP: C reaktif proteini	LFD: low-flux diyaliz
DÇİ: sol ventrikül diyastolik çap indeksi	Lp(a): lipoprotein(a)
DKB: diyastolik kan basıncı	Mİ: miyokard infarktüsü
DM: diabetes mellitus	NO: nitrik oksid
DRA: diyalize bağlı amiloidoz	nPCR: normal protein katabolizma hızı
EF: ejeksiyon fraksiyonu	PDH: periferik damar hastalığı
EKO: ekokardiyografi	PD: periton diyaliz
ESV: ekstra sellüler volüm	PTH: paratiroid hormon
GFR: glomerül filtrasyon hızı	TACüre: intradiyalitik ve interdiyalitik üre ortalaması
HD: hemodiyaliz	RTx: renal transplantasyon
HDL: yüksek dansiteli lipoprotein	SAİ: sol atriyal indeks
HE: high efficiate, yüksek etkinlikli	SÇİ: sol ventrikül sistolik çap indeksi
HFD: high-flux diyaliz	SDHD: kısa-günlük hemodiyaliz
HT: hipertansiyon	SKB: sistolik kan basıncı
İDKA: inter diyalitik kilo alımı	SV: sol ventrikül
İKH: iskemik kalp hastalığı	SVH: sol ventrikül hipertrofisi
İVS: inter ventriküler septum	SVKİ: sol ventrikül kitle indeksi
KAH: koroner arter hastalığı	TG: trigliserid
KB: kan basıncı	TK: total kolesterol
KBH: kronik böbrek hastalığı	TMP: transmembran basıncı
KBY: kronik böbrek yetmezliği	UF: ultrafiltrasyon
KoA: kütle transfer katsayısı	vWF: von Willebrand faktör
Kt/V: diyaliz doz birimi	VYA: vücut yüzey alanı
KUF: ultrafiltrasyon katsayısı	

## I. ÖZET

Ön bilgi: Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) tedavisinde büyük ilerlemeler olmasına rağmen sağ kalım oranları hala çok düşüktür. Uzatılmış hemodiyalizde anemi ve hipertansiyon kontrolü, sağ kalım oranları iyi olması nedeniyle konvansiyonel diyalize üstün olduğu, ancak pahalı olması, hastalar tarafından uzun süre diyalizde geçirilmesinin istenmemesi gibi dezavantajları vardır.

Kısa sürede High-flux diyaliz yapılmasının kardiyovasküler sistem ve endotel fonksiyonları üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Sıkı ekstra sellüler volüm kontrolü uygulanan hemodiyaliz hastalarda High-flux diyalizin kardiyovasküler hastalık ve endotel fonksiyonları üzerindeki etkileri araştırıldı.

Metod: 52 KBY hastası High-Flux (haftada 3 kez 2.5 saatlik seans) ve Low-flux (haftada 3 kez 4 saatlik seans) diyaliz gruplarına randomize edilerek 52 haftalık dönemde klinik takip yapıldı.

Bulgular: High-flux ve Low-flux gruplarında sonuçlar sırasıyla üre için Kt/V  $1.45\pm 0.3$  ve  $1.60\pm 0.3$ , interdiyalitik kilo alımı  $1.5\pm 0.5$  ve  $1.9\pm 0.6$  kg, diyaliz öncesi sistolik KB  $107\pm 14$  ve  $115\pm 17$  mmHg, diyastolik KB  $66\pm 8$  ve  $70\pm 10$  mmHg, intradiyalitik hipotansiyon atağı  $\%2.1\pm 3$  ve  $\%4.0\pm 3$ , sol ventrikül kitle indeksi  $104\pm 26$  ve  $106\pm 26$  g/m<sup>2</sup>, Ejeksiyon fraksiyonu  $\%60\pm 9$  ve  $\%64\pm 8$ , homosistein  $8.4\pm 3.7$  ve  $12.0\pm 11$  umol/L, D-dimer  $206\pm 143$  ve  $238\pm 154$  mg/L, vonWillebrand faktör  $\%146\pm 66$  ve  $\%154\pm 57$ , CRP  $3.8\pm 1.4$  ve  $4.5\pm 2.1$  mg/L, Hemoglobin  $11\pm 1.3$  ve  $11\pm 1.4$  g/dl, Albümin  $4.1\pm 0.4$  ve  $4.0\pm 0.3$  g/dl, Kalsiyum  $10\pm 0.8$  ve  $9\pm 0.8$  mg/dl, Fosfor  $5.4\pm 1.8$  ve  $6.0\pm 1.3$  mg/dl, Parathormon  $213\pm 144$  ve  $226\pm 111$  pg/ml saptandı. Sonuçlar arasında dikkat çekici istatistiksel farklar saptanmadı.

Kısa High-flux hemodiyaliz kardiyovasküler fonksiyonları bozmadığı, hatta küçük ve orta moleküllü toksinleri daha etkin temizlediği, eritropoetin direncinde azalma, lipid profilinde düzelme, ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan mikroiinflatuar toksinleri daha etkin uzaklaştırılması gibi olumlu etkileri saptandı.

Sonuç: High-flux diyaliz güvenli olması, kısa sürede yeterli ve hatta üstün diyaliz yapması, hasta, diyaliz merkezleri ve sağlık güvence kuruluşları için cazip olması nedeniyle gelecekte konvansiyonel diyaliz yöntemi olması beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, Kardiyovasküler hastalık, High-flux diyaliz



## II. ABSTRACT

### **Effect of the High-Flux Hemodialysis on Cardiovascular and Endothelial Function**

Introduction: Although there have been important improvements in the treatment of Chronic Renal Insufficiency (CRI), the survival rate is still too low. Extended haemodialysis is superior to the conventional dialysis in terms of anemia and hypertension control and high survival rate but it has some disadvantages such as high cost and requiring long time, which is not desired by the patients.

The effects of short High-flux dialysis on cardiovascular system and endothelial functions must be discussed. The effects of High-flux dialysis on Cardiovascular disease and endothelial functions have been examined in the haemodialysis patients to whom Intensive Extra Cellular Volume control had been performed.

Methods: 52 (CRI) patients have been randomised to High-flux (2.5-hour sessions, three times a week) and Low-flux (4-hour sessions, three times a week) dialysis groups and have been observed clinically in a 52-week term.

Results: The results in High-flux and Low-flux groups were respectively as follows; urea Kt/V  $1.45 \pm 0.3$  and  $1.60 \pm 0.3$ , interdialytic weight increase  $1.5 \pm 0.5$  and  $1.9 \pm 0.6$  kg, pre-dialysis systolic BP  $107 \pm 14$  and  $115 \pm 17$  mmHg, diastolic BP  $66 \pm 8$  and  $70 \pm 10$  mmHg, intradialytic hypotension attack  $\%2.1 \pm 3$  and  $\%4.0 \pm 3$ , left ventricular mass index  $104 \pm 26$  and  $106 \pm 26$  g/m<sup>2</sup>, Ejection fraction  $\%60 \pm 9$  and  $\%64 \pm 8$ , homocysteine  $8.4 \pm 3.7$  and  $12.0 \pm 11$  umol/L, D-dimer  $206 \pm 143$  and  $238 \pm 154$  mg/L, vonWillebrand factor  $\%146 \pm 66$  and  $\%154 \pm 57$ , CRP  $3.8 \pm 1.4$  and  $4.5 \pm 2.1$  mg/L, Haemoglobin  $11 \pm 1.3$  and  $11 \pm 1.4$  g/dl, Albumin  $4.1 \pm 0.4$  and  $4.0 \pm 0.3$  g/dl, Calcium  $10 \pm 0.8$  and  $9 \pm 0.8$  mg/dl, Phosphor  $5.4 \pm 1.8$  and  $6.0 \pm 1.3$  mg/dl, Parathormon  $213 \pm 144$  and  $226 \pm 111$  pg/ml. There were not any remarkable statistical differences between the results.

It has been determined that short High-flux dialysis does not damage cardiovascular structure and functions and it cleans toxins with small and medium molecules even more effectively. And also some favourable effects have been determined such as; decrease in erythropoietin resistance and effective removal of microinflammatory toxins those have part in atherosclerosis pathogenesis.

Conclusions: High-flux dialysis is expected to be the conventional dialysis in the future because of being safe, making sufficient and even superior dialysis in a short time, and being attractive for patients, dialysis centres and health assurance institutions.

Key words: Hemodialysis, Cardiovascular disease, High-flux dialysis

### III. GİRİŞ VE AMAÇ

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

Türk Nefroloji Derneği Böbrek hastaları kayıtlarına göre 2003 yılı içinde yeni KBY tanısı alan hasta sayısı 14.902 olmuş, takibi yapılmakta olan eski ve yeni KBY hasta sayısı ise toplam 29.232'ye ulaşmıştır [1]. Renal replasman tedavisi yöntemleri olarak 22.390 hasta (%77) düzenli hemodiyaliz, 3.193 hasta (%10) düzenli periton diyalizi tedavisi alırken 3.649 hastaya ise (%12) böbrek transplantasyonu uygulanmıştır [1].

Hasta Sağ kalımı: 2003 yılı Türkiye böbrek kayıt merkezi raporlarında düzenli hemodiyaliz tedavisine giren hastaların 3.086'u ölmüştür (%10,5). Mortalite nedenleri incelendiğinde, kardiyovasküler nedenler %49.0'luk oranla hala en önde gelen neden olup sırasıyla serebrovasküler hastalık %12.6, enfeksiyon %11.6, malignite %8.9, karaciğer yetmezliği %2.4, akciğer embolisi %1.7, diğer nedenler %13.7 olarak rapor edilmiştir [1].

Türkiyede 2000 yılı toplum kaba ölüm hızı %0.67 olarak rapor edilmiş olup [2], diyaliz hastalarında ölüm hızı %10.5 olarak hala çok yüksektir [1].

Hemodiyaliz alanındaki teknolojik tedavi yeniliklerine rağmen tüm dünyada KBY hastalarında morbidite ve mortalite oranları istenilen alt düzeylere çekilememiştir.

Son yıllarda geniş yüzey alanlı membranlar ve hızlı kan akım sağlanarak yüksek verimli ve kısa süreli hemodiyaliz teknikleri geliştirilmiş ve kullanılmaya girmiştir. Bunlardan biri high-flux hemodiyaliz olarak anılır [3-7]. Bu teknik konvansiyonel hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında hemodiyaliz tedavisi sırasında orta büyüklükteki solütlerin uzaklaştırılmasını arttırarak hem istenen etkiyi hem de verimliliğin gelişmesine imkân sağlamıştır. Bu tedavilerin ana faydası kısa sürede yeterli tedavi sağlamalarıdır [8].

Son 30 yıl içinde A.B.D'de, daha kısa hemodiyaliz tedavi sürelerine doğru genel bir eğilim yaşanmış, 1960'larda 7-10 saat olan seanslar, 1980 ve 1990'larda 2-3 saate düşmüştür [9]. Bu kısa diyaliz isteğine katkıda bulunan birçok faktör vardır. Bunlar, hastaların diyalizde daha az zaman harcamayı tercih etmesi, ekonomik faktörler, tedavi süresinin hasta prognozu üzerinde anlamlı etkisi olmadığını gösteren Ulusal Komite Diyaliz Çalışması (NCDS) sonuçları olmuştur [10].

Kısa tedavilerin prognozu ile ilgili çalışmalar da çelişkili sonuçlar vermiştir. 12.000'den fazla hemodiyaliz hastasını içeren retrospektif bir analizde, Lowrie ve Lew, tedavi süreleri 3 saat veya daha kısa olduğu zaman ölüm riskinde ilerleyici bir artış saptamıştır (4 saatten uzun HD ile karşılaştırıldığında) [11]. Benzer şekilde Held ve ark. rastgele seçilen 600 kronik hemodiyaliz hastasını içeren bir örnekte, 3 yıllık nisbi mortalite riskini, seansı 3.5 saatten kısa olanlarda 2.18 ve 3.5 saatten uzun olanlarda 1.17 olarak saptamıştır [12]. Ancak bu çalışmalardan hiçbirisi HF tedavileri kapsamamaktadır ve diyaliz dozu için kontrol kullanmamıştır.

HEMO çalışması sonuçlarında Low-flux Diyaliz (LFD) koluna nazaran HFD kolunda kardiyak ölümler, herhangi bir nedenden dolayı ilk hospitalizasyon ve bağlı kalp ölümleri oranları sırasıyla %20 ve %13 oranda azalma rapor edilmiştir [13].

Koda tarafından yapılan çalışmada LFD'e oranla HFD'de herhangi bir nedene bağlı ölüm oranında %38 azalma, kardiyak mortalite oranında %26 ve enfeksiyöz nedenli mortalite oranında %29 azalma olduğu rapor edilmiştir [14]. Son olarak Bloembergen tarafından yapılan yayında Low-flux sellülozik diyaliz tedavisi alan hastalara nazaran sentetik yapıları Low-flux veya High-flux membran kullanılarak yapılan tedavide kardiyak ve enfeksiyöz mortalite oranları daha düşük oranda olduğu rapor edilmiştir [15].

Hemodiyaliz hastalarında high-flux diyaliz low-flux diyalize kıyasla, uzatılmış diyaliz kısaltılmış diyalize kıyasla, kardiyovasküler ve diğer mortalite nedenleri bakımından daha iyi sonuçlar rapor edilmiştir. Diğer yandan antihipertansif ilaç alan KBY hastalarına göre, sıkı volüm kontrolü yapıldığında kardiyovasküler olay riskleri daha aza indirilmiş, kardiyovasküler mortalite ve morbidite azaltılmış olarak bulunmuştur. Antihipertansif ilaç kullanılmadan, sıkı volüm kontrolüyle normotansiyon sağlanan Tassin serisinde 20 yıllık sağkalım %43 iken, antihipertansif ilaç alanlarda 10 yıllık sağkalım %40–50 oranında rapor edilmiştir [16].

Amacınız, hemodiyaliz (HD) bir çeşidi olan High-Flux Diyaliz (HFD) yönteminin, klasik düşük akımlı HD yöntemine göre bazı kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini nasıl etkilediğini araştırmaktır.

### **3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği**

Kronik böbrek yetmezliği böbrek parankiminde ve fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarlanma olması sonucunda, glomerüler filtrasyon değerinde azalma, sıvı-solüt dengesininin ayarlanmasında yetersizlik, metabolik ve endokrin fonksiyonlarında bozulma olarak tanımlanabilir. Üremi, kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta KBY ile eş anlamda kullanılmaktadır [17].

#### **3.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi**

Üremi sürecinde, altta yatan hastalıklara göre progresyon farklılıkları görülmekte, bazı hızlı ilerleyici glomerülo nefritlerde aylar içinde, diyabet ve hipertansiyonda gibi kronik hastalıklarda 20-30 yıl gibi uzamış bir sürecin sonunda KBY tablosu oturmaktadır. Hastaların bir kısmı doktor kontrolünde bu süreci yavaşlatma çabası içinde geçirirken, bazı hastalar KBY tablosu oturduğunda rahatsızlıkları semptomatik olmakta ve tanı almaktadırlar. Bu uzun ve asemptomatik süreç nedeniyle üremik hasta sayısı tam olarak bilinmemektedir. Ancak KBY oturduğunda ve renal replasman tedavisi endike olduğunda kesin sayılar verilebilmektedir. Türkiye Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt verileri raporlarında 2003 yılında KBY tanısı alan yeni hastaların sayısı 14.902 olarak rapor edilmiştir [1]. A.B.D.'de 2002 yılında 100.359 yeni tanı olmak üzere bu yıl içinde toplam 434.308 KBY hastası takibi yapıldığı rapor edilmiştir [18].

#### **3.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi**

Kronik böbrek yetmezliği birçok hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir bozukluktur. Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybına neden olan hastalıklar Türkiyede ve dünyada benzer hastalıklara bağlı ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir. Hemen her yerde ilk sırada diyabet, ikinci sırada hipertansiyon ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklara bağlı olmakta ve bu ilk üç neden tüm vakaların

%60-80'ini meydana getirmektedir. Türkiyede KBY etiyojisi Tablo 1'de [1], A.B.D'de KBY etiyojisi Tablo 2'de özetlenmiştir [18].

**Tablo 1:** Türkiyede 2003 yılında yeni tanı kronik böbrek yetmezliği nedenleri

<b>Etiyoloji</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>%</b>
Diyabetik nefropati	3396	22.78
Hipertansiyon-nefroskleroz	2491	16.71
Kronik glomerülonefrit	2365	15.87
Ürolojik nedenler	1413	9.48
Kistik böbrek hastalıkları	418	2.80
Bilinen diğer nedenler	2100	14.09
Bilinmeyenler nedenler	2719	18.24
Toplam	14902	100.00

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

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

### **3.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi**

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

gerçekleştirilen ablasyon çalışmaları fonksiyon gören nefron sayısında azalmanın ilerleyici nefron kaybı için tek başına yeterli bir neden olduğu gösterilmiştir. Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisyel nefrit durumları KBY ilerlemesine katkı yapan faktörler olarak saptanmıştır [17].

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

**Tablo 3:** Böbrek yetmezliğinde biriken bazı solütler ve molekül ağırlıkları

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

Glomerül filtrasyonu 35-50 ml/dakika altına inmesi ile bulgular görülmeye başlar. İlk bulgular genellikle gece idrara kalkma ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca, üremik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Bu değer 5-10 ml/dakikaya indiğinde son dönem böbrek yetmezliğinden söz edilir ve bu hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Diurnal ritim bozulur ve hastalarda gece idrara kalkma (noktüri) başlar. Klinik tabloların oluşumuna hastalıkların ve kişinin bireysel özellikleri yanında böbreklerin hasarlanma

varlığında geliştirdikleri uyum mekanizmaları da katkıda bulunur. Sağlıklı durumdaki, hastalıktan etkilenmemiş nefronlar, filtrasyon miktarını arttırarak ciddi nefron hasarı/kaybı bulunan bir olguda glomerüler filtrasyon değerini ve kreatinini normale yakın korumaya çalışırlar.

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

Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıkların patogenezi temelinde sodyum ve sıvı retansiyonuna sekonder oluşan hipertansiyon, bozulan sol ventrikül sistolü ve vasküler endotel hasarı rol oynamaktadır. Ritz ve ark. kronik diyaliz tedavisindeki diyabetli hastaların %96'sı, diyabetli olmayan hastaların %93'ü hipertansiyonlarının kontrolü için antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyulduğunu rapor etmişlerdir [19]. Dhakal ve ark. 96 kronik hemodiyaliz hastasının %67'sinin yüksek sistolik kan basıncı (>150 mmHg), yüksek diyastolik kan basıncı (>90 mmHg) olup hipertansiyonun kontrol edilemediğini rapor etmişlerdir [20].

İnterdiyalitik dönemde fazla alınan sıvının hemodiyaliz sırasında tam olarak uzaklaştırılmaması hemodiyaliz hastalarında sıklıkla inatçı hipertansiyona neden olmaktadır. Bu gözlemler Charra ve arkadaşlarına hipotez kaynağı olmuştur ve sıvı fazlalığının tam olarak uzaklaştırılmasını haftada 3 kez 8'er saatlik uzun süreli diyaliz yapmışlardır. Arttırılan tedavi süresi, yavaş ve tam sıvı uzaklaştırılmasına ve antihipertansif ilaçların verilmesine gerek kalmadan hastaların ortalama %98'inde yeterli kan basıncı kontrolü sağlanmasına imkân vermiştir [21].

1970'lerin başında kısa süreli hemodiyaliz yöntemleri geliştirilmiş, Ekstra Sellüler Volüm (ESV) ve Kan Basıncı (KB) kontrolünde zorluklar ortaya çıkmıştır [22]. Kısa sürede yapılan diyalizlerde yeterli ve tam sıvı uzaklaştırılmaması neticesinde volüm yüklenmesi meydana gelmektedir. Kramer ve ark. 1983'te diyaliz süresinin azaltılması ile mortalitede artış, özellikle kardiyak durumlardan

kaynaklanan mortalite artışında korelasyon olduğunu saptamışlardır [23]. Diyaliz seansı kısaltıldığında ve UF oranı arttırıldığında hipotansiyon sıklıkla ortaya çıkar ve bu istenmeyen durum hastaların diyaliz toleransını ve morbiditesini olumsuz etkilemektedir. Bu kısaltılmış diyalizin ciddi ve tehlikeli bir komplikasyonudur [24].

### 3.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Gece idrara kalkma, halsizlik, nefes darlığı, çarpıntı, idrar miktarında azalma, hipertansiyon, el, ayaklar ve göz etrafında ödem en önemli belirtilerdir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde belirtiler çok belirgin olmayabilir. Tek belirti, geceleri sık idrara kalkma olabilir. Gece idrara kalkan bir hastada, başka bir neden yoksa bunun nedeni böbrek yetmezliği olabilir. KBY’de görülen klinik belirtiler Tablo 4’te sunulmuştur [25].

**Tablo 4:** Kronik Böbrek Yetmezliği klinik belirtileri

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

Böbrek hastalarında ilk ve erken bulgular genellikle hipertansiyon, idrar ve kan anormallikleridir. Hastalık ilerleyince semptom ve bulgular belirginleşir ve bir çok kez tanı hastalık ilerledikten sonra konur. En hızlı ortaya çıkan bozukluk, atık maddelerin kanda birikmesidir. Bunun sonucu hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, sabah bulantısı, ağızda ve nefesinde kötü koku şikâyetleri olur. Bu belirtilerin hepsine üremi denir. Böbrek plazma akımının yaklaşık %20’si glomerülden filtre olur. Glomerül filtrasyon değerinin ölçülmesi en önemli tanı yöntemlerindedir ve normal değeri 70-145 ml/dakikadır. Kan üre azotu ve kreatinin



düzeylerindeki yükselme ya da kreatinin klirensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı kolaylıkla konur. İdrar incelemesi, radyolojik yöntemler, kanın biyokimyasal incelemesi ve diğer laboratuvar incelemeleri böbrek yetmezliğinin nedenini anlamaya yöneliktir. KBY tanısında pratikte en çok kullanılan yöntemlerden birisi, radyolojik yöntemle böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir [25].

### 3.2 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar

#### Kardiyovasküler Hastalık

Hipertansiyonun uzun dönemde arteriyal hasar yapması sonucu iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi yapması sonucunda ise sistolik ve diyastolik disfonksiyon, kalp yetmezliği meydana gelir. Tüm bunlara bağlı olarak sık ve tehlikeli aritmiler gelişmektedir. KBY hastalarında renal replasman tedavisi endikasyonu gerektiği dönemde koroner arter hastalığı prevalansı ve kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski en yüksek düzeye ulaşmıştır [26]. Bu hastalıklar başlıca miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler ve inme olmaktadır. Diyaliz tedavisinin ilk yılında kardiyovasküler nedene bağlı ölümler en önde gelirken, uzun süredir diyaliz yapılan hastalarda sıklık daha az orandadır ve diyalizin kendisinin hızlanmış ateroskleroz yaptığı görüşüne karşı, iyi diyaliz ile hızlanmış aterosklerozun azaltılabildiği görüşü öne sürülebilir [27]. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık risk faktörleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Kronik üremide koroner arter hastalığı ve kardiyomiyopati risk faktörleri

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

\*:uzun dönem çalışmalarla kronik üremili hastalarda kardiyovasküler riski kanıtlanmış

### Serebrovasküler Hastalık

Renal replasman tedavisi altındaki hastaların yaklaşık %10'unda inme görülür. KBY hastalarının karotid damar plakları olanlarda inme görülme sıklığı artmıştır. Yumuşak aterosklerotik plakları olan KBY hastalarına göre aşırı sert kalsifiye plakları olanlarda inme daha siktir ve bu yönü ile klasik ateroskleroza göre KBY hastalarında karotid hastalığı patogenezi ve gelişimi farklıdır [28].

### Periferik Vasküler Hastalık

Diyabetli ve önceden ateroskerozu olan diyaliz hastalarında periferik damar hastalığı (PDH) riski artmıştır. PDH diyaliz hastalarında diyaliz tedavisi alma süresi, hipotalbüminemi, düşük Parathormon düzeyi ve düşük diyastolik kan basıncı ile ilişkilirken, hiperlipidemi veya hipertansiyon ile ilişkili bulunmamıştır. Bariz kalsifikasyonlu periferik arter darlıkları sıklıkla vardır ancak endoluminal tıkanıklık bulgusuna pek rastlanmaz. Proksimal ateroma nazaran periferik gangrenler sıklıkla küçük damar hastalığı veya kalsifik üremik arteriyolopati durumlarında daha sık meydana gelir [29].

### Hızlanmış Hipertansiyon

KBY'de hem damarsal, hem damar içi volüm, hemde toksik maddeler nedeniyle hipertansiyon hemen tüm hastalarda görülen yaygın bir hastalıktır. Hipertansiyon oluşumu ve şiddetinde rol oynayan etmenler kısaca damar duvar kalınlaşması (intima media hipertrofisi, kalsifikasyonlar, lipid plakları vb), sodyum ve sıvı atılım kapasitesinde azalma (GFR azalması), toksin birikimleri (ADMA), endotel disfonksiyonu (vazodilatatör NO sentez azalması, vazokonstriktör endotelin-1 artması, prokoagulan faktörlerin artması) olarak kabul edilir.

KBY hastalarına hızlanmış hipertansiyon durumu yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir, muhtemelen yaygın ekstra renal damar hastalığı şiddetli hipertansiyon ile sonuçlanır [29].

### **3.2.1 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar Epidemiyolojisi**

KBY'de kesin epidemiyolojik veriler elde edilmesi zordur. Anjina öyküsü ve nonspesifik elektrokardiyogram değişikliklerine göre normal koroner arterlerde miyokard infarktüsünün tanımlanması karmaşık olabilir. Erken kardiyak ölüm primer kardiyak aritmiden ziyade hiperkalemiye ikincil olabilir. Yapısal kalp hastalığı yok

iken bile dolaşım konjesyonu kalp yetmezliği ile karıştırlabilir. KBY hastalarında aynı anda oturmuş birçok patolojinin olması ölümü tek bir nedenle ilişkilendirmesine zorluklar yaratır. Birçok KBY hastasında klinik vasküler hastalık delilleri vardır ve bunlar yüksek kardiyovasküler ölüm riski getirir [29].

### **3.2.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalıkların Etiyoloji ve Patogenezi**

#### **3.2.2.1 Hipertansiyon ve Patogenezi**

Primer böbrek hastalıklarında yüksek sistemik kan basıncı (SKB) durumu, böbrek ekskresyon işlevinde azalmanın başladığı andan itibaren yıllar içinde ilerleyerek neredeyse genelleşmiş denecek kadar sık görülür. Hem glomerülonefrit, reflü nefropatisi ve diyabetik nefropati gibi primer böbrek hastalıkları hem de sistemik ateroskleroz ve hipertansiyon gibi tanımlanmış bozukluklar böbrekte hasar riskini artırır. Sıklıkla esansiyel hipertansiyon olarak tabir edilen bozukluk böbrek yetmezliğinin ‘hipertansif nefroskleroz’ temelini oluşturur [29].

KBY hastalarında ‘Böbrek hastalığı ve diyet düzenlenmesi’ çalışması bilgilerine dayanılarak 1.795 hastadan %83 ünde hipertansiyon saptanmıştır [30].

1960-1970’li yıllarda KBY hastalarında HT iki ana mekanizmaya dayalı olarak açıklanmıştır. İlki “Tuz ve Volüm bağımlı HT” iyi bir kuru ağırlık sağlanması yanında antihipertansif ilaç kullanılmaksızın kontrol altına alınabilirken, ikincisi “Renin bağımlı HT” olup kuru ağırlığa ulaşılmasına ve bazı antihipertansiflerin kullanılmasına rağmen kontrol altına alınamayan ve sadece bilateral nefrektomi yapıldığında yanıt alınan HT durumu olarak tanımlanmıştır [31]. Uzun yıllar boyunca KBY de görülen hipertansiyon basitçe ‘volüm bağımlı’ ve ‘renin bağımlı’ olarak ayrılmıştır. Bu görüşlerin dışında klinik olgular olsa da hipertansiyon olgularının büyük çoğunluğu bunlar arasındadır. Mantıken volüm bağımlı hipertansiyonda diyet sodyum kısıtlaması ve/veya natriüretik tedavi (diüretik), renin bağımlı hipertansiyonda ise beta blokerler, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Anjiyotensin resptör blökerleri kullanılır. Böbrek hastalığına ikincil gelişen hipertansiyon tam olarak açıklanmamış olmakla ve etiyolojide multifaktöriyal durumların olması nedeniyle kan basıncı kontrolü yeteri kadar

sağlanamamaktadır [29]. KBY hastalarında HT'a daha nadir neden olan mekanizmaların ortaya konmalarıyla gelişmeler devam etmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6:** Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon mekanizmaları

---

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

---

Sonraki yıllarda HT oluşumuna katkı yapan üremik ortam ve volüm değişiklikleri konularında yoğunlaşmalar olmuştur. Parathormon [32], hiperkalemi, homosistein [33], nöropeptid Y [34], hiperürisemi [35], hipokalemi [36] ve üremik toksinler [37] incelenmiş, katkıları ortaya konmuştur.

KBY hastalarında HT multifaktöriyal bozukluk olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte en önemli katkı interdiyalitik dönemde 3-4 kg gibi ağırlık artışı ve özellikle ekstra sellüler volümü genişletmesi ile ortaya çıkmaktadır. Kuru ağırlığı doğru saptayıp her seansta interdiyalitik sıvı ve tuz yeteri kadar uzaklaştıran, haftada 24 saatlik uzatılmış HD yapan Tassin grubu [38] hastalarına karşı haftada 12 saat

standart HD yapılan [16,39] hastalardan yaklaşık 10 yıl daha fazla yaşadıkları saptandığında volüme dayalı HT fizyopatolojisi bu birçok nefroloğu şaşırtmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında nonfarmakolojik hipertansiyon tedavisi: Clyde Shields diyaliz yapılan ilk hasta olmuştur(1960). Malign HT durumu agresif UF yapılarak KB normalleştirilmiştir. Diyalizin bu erken çağlarında Scribner [40] gibi diğer otörler HT kontrolünde en önemli yolun UF olduğunu kabul etmişlerdir. Bu etkili strateji daha sonraları Tassin grubu [41] tarafından çarpıcı hasta yaşam oranları ortaya koyularak teyid edilmiştir. Sıkı tuz kısıtlanması ve yeterli diyaliz yapılması hipertansif KBY hastalarında başarılı KB kontrolünün temel taşıdır.

Kronik böbrek hastalıklarındaki hipertansiyonda birkaç önemli mekanizma düşünülür. İlki hastaların çoğunluğunda özellikle diyaliz hastalarında volüm artışı söz konusudur. İkincisi KBY ve Polikistik böbrek hastalığında (normal ekskretuar işlevi vardır) sempatik sistemin aşırı çalışması hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olur. Bilateral nefrektomi ile sempatik hiperaktivitesi ortadan kaldırılan hastalarda sempatik sinir sistemi merkezine afferent sinyallerin gitmediği gösterilmiştir. Özellikle böbrek hastalığına ikincil gelişen sempatik hipertansiyonlu hastalarda bu afferent sinyalin aslında Anjiyotensin II olduğu gösterilmiştir. Bu hastalara Anjiyotensin dönüştürücü enzim blokeri (ACEİ) verildiğinde sempatik sinir hiperaktivitenin düzeltildiği kanıtlanmıştır. KBY hastalarında HT oluşumunda diğer mekanizmalar arasında serumlarında Nitrik oksid (NO) sentazın doğal inhibitörü Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyleri artmıştır. NO güçlü bir vazodilatatördür, hayvanlarda NO sentezi inhibe edildiğinde hipertansiyon meydana getirilmiştir. Hastalıklı böbreklerden devamlı ve ısrarlı renin salınması hipertansiyonu artırır. Eritropoetin kullanılarak anemi düzeltildiğinde hipertansiyonda alevlenmeler, kortikal kanamalar ve nöbetler şeklinde ensefalopati sendronları görülür. Anemi hızla düzeltildiği durumlarda bu komplikasyon daha belirgin olur [37].

### **3.2.2.2 Hipervolemi**

Hipertansiyon diyaliz hastalarının büyük çoğunluğunda görülen bozukluktur. İlginç olarak 1970’li yıllarda HD hastalarındaki HT kontrolü uzatılmış HD seansları, ultrafiltrasyon ve düşük sodyum diyeti ile yapılırken çok az sayıdaki hastada antihipertansif ilaç gereksinimi duyulmuştur [31]. Günümüzde kısa diyaliz seansları yapılması sodyum retansiyonu ve hipertansiyona neden olmaktadır [24].

Tuz alımı ve esansiyel HT arasındaki kapalı ilişki epidemiyolojik [42], uzun dönem takip çalışmaları [43] ve hayvan deneyleriyle [44] gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tuz alımı arttıkça HT riskinde bariz artış olduğu vurgulanmaktadır. Diğer tarafta tuz alımı kısıtlanmasıyla yükselmiş olan KB düzeyleri düşmekte veya inme gibi HT sekellerinde azalma saptanmıştır [45,46].

Sistolik KB sıklıkla volüm bağımlıdır ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Tekrarlayan volüm yüklenmeleri sol ventrikül dilatasyonu ve sol ventrikül hipertrofisine ve sonuçta erken ölümlere neden olur. İnterdiyalitik kilo alımı (İDKA) ve mortalite arasında ters ilişki vardır, düşük kilo alımlarında bu hastalar daha uzun yaşarlar [47].

Böbrek fonksiyonları azalması devam ederken tuz alımı kısıtlanmazsa pozitif sodyum balansı oluşmakta, ekstrasellüler volüm genişlemekte ve sonuçta hastaların %90'ından fazlasında hipertansiyon gelişmektedir. Normotansiflere kıyasla hipertansif böbrek yetmezlikli hastalarda değiştirilebilir sodyum miktarlarının daha fazla olduğu saptanmıştır [48]. Kreatinin klirensi 20 ml/dk altına indiğinde tüm hastalarda HT oluşur [49] bu hastalara sodyum infzyonu yapıldığında intrasellüler volüm değişmeden ekstrasellüler volüm genişlemekte ve HT şiddetlenmektedir [50]. Plazma volümünde genişleme olması yanında vasküler rezistans değişmediği zaman kardiyak output arışı ve sonuçta KB artışı ile sonuçlanmaktadır [49].

Diyaliz hastalarında iki seans arasında total vücut sodyumu ve suyu (ESV) artar ve bu duruma interdiyalitik kilo alımı (İDKA) denir. Diyaliz sırasında bu sodyum ve su fazlalığı atılarak normal sodyum dengesine ulaşırsa hastalar normovolemik ve normotansif olurlar. HD hastalarında ESV genişlemesi çok iyi gösterilmiştir [51,52]. ESV kontrolü sağlandığında HD hastalarında [31,41, 52,53] ve PD hastalarında [54] kan basıncı kontrolünün daha kolay sağlandığı kanıtlanmıştır. KB ve SVH geriletilmesi her seansta kuru ağırlığa ulaşılması ile sağlanabilir [55]. Bu başarısızlığında volüm yüklenmesi olur ve KB kontrolü çok zorlaşmaktadır [56]. Genellikle seans uzatılmaları veya ekstra senslara ihtiyaç duyulmaktadır [57,58-60]. Küçük prospektif bir çalışmayla intensif UF yapılan 19 hastanın KB 118/73 mmHg, sol ventrikül kitle indeksi, kardiyotorasik indeksi, sol ventrikül sistolik ve diyalistik çapları 12 ay sonunda önemli derecede geriletildiği gösterilmiştir [59].

### Sıvı kısıtlanmasına karşı sodyum kısıtlanması

Tuz alımıyla ve osmolarite artışıyla birlikte susama merkezi uyarılır. Tersine osmolaritesi düşen kişilerde su içme isteği baskılanır. Diyaliz hastalarında en büyük tehlike su alımı değildir. Su alımını kısıtlamak yerine tuz alımını kısıtlamayı öğretmek ve uygulatmak diyaliz hastaları için çok büyük önem taşır. Prospektif bir çalışmada su ve tuz alımlarının İDKA üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Bir gruba çok kısıtlanmış tuz diyeti (5 gr/gün) yanında susadıkça su içmeleri serbest edilmiş. Bunlarda İDKA  $1.9 \pm 0.2$  kg olurken, kontrol grubunda  $2.8 \pm 0.2$  kg saptanmış. Sıkı tuz kısıtlanmış hastalar daha az susamış ve günlerini daha konforlu geçirdiklerini tarif etmişler [59].

Framingham kalp çalışması ve yüksek kan basıncının korunması, saptanması, yaklaşımı ve tedavisi ile ilgili Amerikan ulusal komitenini yedinci raporunda (JNC-VII) sistolik KB'nın diyastolik KB'dan daha önemli kardiyovasküler risk faktörü olduğu rapor edilmiştir [61,62]. Yüksek SKB nabız basıncında artışa yol açarak HD hastalarında ölümlerin ana göstergesi olarak kabul edilmektedir [63]. Hipertansiyonun hem genel hem diyaliz popülasyonunda ölüm riski ile olan ilişkisi yeni çalışmalarla ortaya konmuştur [21,64-68].

Kan basıncı kontrolünde çeşitli regülasyon mekanizmaları işler (renal, hormonal, hemodinamik, nöral, humoral), bunlardan birinin bozulması diğerlerinde büyük değişikliklere yol açabilir [69]. 3-4 saatlik kısa diyaliz yapılan hastalarda KB kontrolü ilaç kullanımına rağmen çok düşük düzeylerde olurken [69], aksine 8 saatlik uzun diyaliz yapılanlarda doğru kuru ağırlığa ulaşıldığında HT hemen hiç olmamaktadır [53].

### 3.2.2.3 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kronik İnflamasyon

Hemodiyaliz hastalarında yükselmiş C-reaktif protein (CRP) ve hipoalbuminemi bağımsız ve güçlü iki mortalite göstergesidir. Albümin negatif akut faz reaktandır. Her ikisinde artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri, fibrinojen, solübl adezyon molekülleri ile ilişkilidir ve tümüde kötü durumu yansıtır. Bu bozuklukluluklar endotel disfonksiyonunu kanıtlar. Bunları ilk tetikleyen ve akut faz yanıtına neden olan durumlar tam olarak anlaşılmamıştır [70]. Hipoalbuminemi aynı zamanda ilerleyici sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı ile ilişkilidir. Malnütrisyon ve hipervolemiye bağlı olsa da belirgin

hipoalbumineminin esas nedeni inflamasyondur. KBY hastalarında vasküler hastalık için bu faktörler olsada malnütrisyonun beraberinde azalmış vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> ve Folat alımı; hiperhomosisteinemi ve arginase nitrik oksid düşüklüğüne neden olur [29]. Son yapılan yayınlarda KBY hastalarında kronik inflamasyona yol açan ana nedenin volüm yüklenmesi olduğu ortaya konmuştur [71-74].

#### **3.2.2.4 Üremi ve Yetersiz Diyaliz**

Diyaliz yeterliliği üre klirensi (Kt/V) veya üre azaltılma oranıyla hesaplanır ve düşük olması artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Mortalite ve morbiditenin büyük bölümü kardiyovasküler hastalık nedeniyle olmaktadır. Düşük solüt atılımı sonucu kardiyovasküler morbiditenin artış mekanizması tam açık değildir. Ürenin kendisi hemoglobin ve lipoprotein gibi proteinleri nonenzimatik karbomilasyona uğratar, böylece lipoproteinler daha çabuk oksidasyona uğrarlar ki bu durum diyabetli hastalardaki glikaze edilmiş lipoproteinlerin daha kolay oksidasyona uğratılması durumuna benzer. Ürenin endotel hücrelere direkt toksik olduğu invitro gösterilmiştir. Karbomilasyon olasılıkla antioksidan enzimleri inhibe eder. Okside LDL (düşük dansiteli lipoprotein) doğal LDL ye göre çok daha aterojeniktir. Üremi glikozilasyon son ürünlerinin yapımını arttırırken bunların biriktiği arterlerin elastikiyeti önemli biçimde bozulur. Üreminin etkin düzeltilmesiyle glikozilasyon son ürünlerinin yapımını azaltmaktadır. Renal replasman tedavisi gerektirecek derecede böbrek yetmezliği olan prediyaliz döneminde (üreminin en yüksek olduğu dönem) kardiyovasküler toksisite, elektrolit imbalansı, aterojenite, morbidite için en yüksek risk dönemidir [27].

#### **3.2.2.5 Hiperhomosisteinemi**

Hiperhomosisteinemi, homosisteinin plazmada patolojik artışıdır. Normal açlık plazma homosistein düzeyleri kadınlarda 8-10 µmol/L, erkeklerde 10-12 µmol/L'dir. 16-30 µmol/L hafif, 31-100 µmol/L orta, >100 µmol/L ise çok yüksek homosistein düzeylerini göstermektedir. Hiperhomosisteinemi kalp-damar hastalığı, özellikle miyokard infarktüsü, inme, periferik ya da venöz trombozis için güçlü bir belirleyicidir [75]. Hiperhomosisteinemi tedavi edilmezse, kalp-damar hastalığı asıl ölüm nedenini oluşturabilir [76]. Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve ileri yaş gibi bilinen risk faktörlerinin yanında son yıllarda yüksek serum



homosistein düzeylerinin (15 µmol/L üzerinde) ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir [77,78].

Genel toplumda olduğu gibi KBY hastalarında da ılımlı hiperhomosisteinemi ve artmış kardiyovasküler olayların birlikteliği vardır [79]. Damar giriş yeri trombozları oranında artış da olur. Böbrek yetmezliğinde plazma homosistein düzeyi artışı kısmen metabolizmasında yer alan folat ve diğer vitaminlerdeki eksikliği yanında kısmen de böbrekten klirensinin azalmasına ve homosisteini remetilasyona uğratan inhibitörlerin akümülyasyonuna bağlıdır. Hatta düşük derecelerdeki böbrek yetmezliğinde bile plazma homosistein düzeyleri artmıştır. Yüksek homosistein düzeyleri in vitro endotel disfonksiyonu, oksidatif hasar ve tromboz olaylarına neden olur. Diyaliz hastalarında yüksek homosistein düzeyleri normalleştirildiğinde endotel aktivasyonu ve kardiyovasküler olay oranı azaltılmıştır [29].

### **3.2.2.6 İnsülin direnci**

Metabolik sendrom: Üre düzeyleri normal kişilerde, insülinle stimüle edilmiş glukozun kaslara girişinin azalması olarak tarif edilen ve komponentleri arasında dislipidemi, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, sempatik hiperaktivite ve bazı artırıcılara göre mikrovasküler anjina bulunur. Bu anormalliklerin çoğu ve özellikle insülin direnci KBY ve hatta yeni başlayan böbrek hastalığında saptanmaktadır. Hem nonüremik hem de KBY hastalarında primer defektin insülin direnci olup olmadığı açık değildir. Asidoz ve hiperparatiroidi düzeltilindiğinde KBY hastalarındaki insülin direnci düzelirken, kardiyovasküler sonuçlarda bir düzelme görülmemektedir [29].

### **3.2.2.7 Dislipidemi**

Böbrek hastalarında lipid ve lipoprotein metabolizması ve beraberinde kullanılan birçok ilaçtan kaynaklanan çeşitli bozukluklar tanımlanmıştır (Tablo 7). Bu anormallikler lipoprotein metabolizmasında kompleks ve şiddetli değişikliklere neden olur. Ek olarak lipoproteinlerin nonenzimatik modifikasyonu sonucu kolesterol, trigliseridler, HDL, LDL ve VLDL serum düzeyleri değişmeksizin aterojeniteleri kısmen artmaktadır. KBY'de lipoprotein metabolizmasının 2 ana yolağında kolay anlaşılabilen anormallikler görülür. Lipoprotein lipaz etkisinin bozulmasına bağlı VLDL'den zengin trigliserid, özellikle remnant partiküller (intermediate yoğunluklu lipoproteinler: IDL) ve küçük dens LDL düzeyleri artar.

**Tablo 7:** Böbrek hastalıklarında lipid bozuklukları

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

(\* yapısal değişime)

Lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasındaki olası sonuçlar arasında enzimlerin sentezinde azalma, insülin direnci, Lipoprotein lipaz inhibitörlerinde birikim, veya apolipoprotein C-III ten apolipoprotein C-II oranda artış ile sonuçlanan değişiklikler vardır. Hiperparatiroidi ve kronik inflamasyonun her ikisinde Lipoprotein lipaz aktivitesinin güçlü inhibitörleridir. Hemodiyaliz hastalarında ayrıca heparin de Lipoprotein lipaz aktivitesini baskılar. Dahası lesitin-kolesterol açıltransferaz aktivitesi bozulması kolesterol transport dönüşünü azaltarak HDL düzeylerinin azalmasıyla sonuçlanır. Coprophandan biyouyumlu hemodiyaliz membranlarına geçiş yapılması, mekanizması açıklanamasa da VLDL düzeylerinde düşme HDL düzeylerinde artışla sonuçlanmıştır [29].

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

### 3.2.2.8 Arteriyo-Venöz Fistül

Fonksiyonel bir arteriyo-venöz fistül kardiyak atım volümü, ejeksiyon fraksiyonu ve dakikalık kalp atım hacminin artışı ile total periferik direncin düşmesine neden olur. Bunlar atriyal natriüretik peptid (ANP) yükselmesine ve

artmış venöz dönüşü bağı atriyal genişlemeyi gösterir. Önceden kalp hastalığı bulunan ve brakial veya femoral gibi yüksek akımlı fistülleri olanlarda yüksek kalp atım hacmi neticesinde kalp yetmezliğine gidişi hızlandırabilir, sonuçta sistolik fonksiyon bozulur. Bu durum radyosefalik fistüllerde rapor edilmemiştir. Kalp yetmezliği veya kalp hastalığı olanlarda 1500 ml/dk üzerinde akımı olan fistüllerin bant ligasyonu ile kan akımı azaltılması veya gerekirse kapatılması yerinde olur [29].

### **3.2.2.9 Anemi**

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

Şiddetli anemi ( $htc < 27$ ) olanlarda ılımlı anemi ( $htc \%31 - \%33$ ) olanlara göre ölüm riski %60 daha fazladır [80]. Şiddetli anemi SVH'ni tetikler, anemi kısmen düzeltildiğinde kan basıncından bağımsız olarak SVH gerilemesi olmaktadır [81]. KBY ve kalp yetmezliği olan hastalarda aneminin kardiyovasküler riskleri detaylı olarak rapor edilmiştir [82]. Anemi, SV dilatasyonu ve hipertrofisi, yeni KY ve erken ölümler için risk faktörü olarak tanımlanmıştır [83]. Anemi eritropoetin veya kan transfüzyonu ile kısmen düzeltildiğinde SV dilatasyonu, hipertrofisi kısmen azalmaktadır [84].

### **3.2.2.10 Demir Yüklenmesi**

Böbrek hastalığı olanlarda yapılan bazı çalışmalarda serum yüksek ferritin düzeyleri ile artmış kardiyovasküler mortalite ilişkisi saptanmıştır. Bu durum muhtemelen demir ile katalize edilmiş lipid peroksidasyonuna bağı daha aterojenik LDL oluşumu artışından kaynaklanmaktadır. Bu böbrek hastalarında serum ferritin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık arasında direkt bağlantı kanıtlanamamış ancak parenteral demir tedavisinden sonra lipid peroksidasyonu artışı kanıtlanmıştır [29].

### **3.2.2.11 Koagülasyon Bozuklukları**

Üremide koagülasyona eğilim, pıhtılaşma faktör düzeylerinin artması ve pıhtılaşma inhibitör düzeylerinin azalması, fibrinolitik aktivitenin azalması,

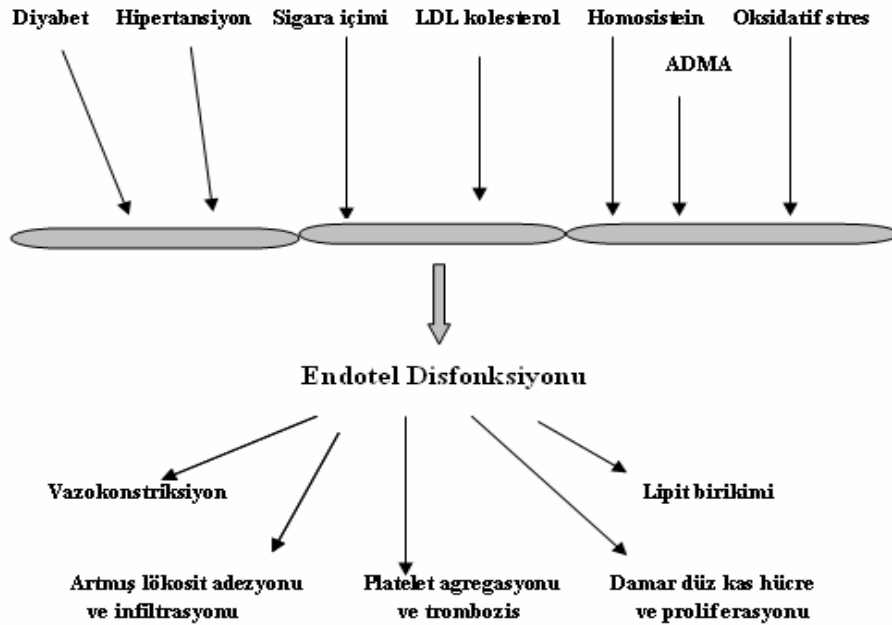
hiperfibrinojemi ve trombosit agregasyonunda artmadan kaynaklanmaktadır. Normal popülasyonda fibrinojen ve faktör VII gibi prokoagulan proteinlerin aktivitesinin artması koroner risk ile ilişkilidir. Faktör VII aktivitesi ve trombin aktivasyonu kronik böbrek hastalığında artmıştır [29].

### 3.2.2.12 Endotel Disfonksiyonu

Son dönem çalışmalarda HT oluşumuna katkı yapan üremik ortam ve volüm değişiklikleri konularında yoğunlaşmalar oldu. Endotel fonksiyonları keşfedildikçe ilginç ve çok önemli bir organ olarak yerini aldı. Normal endotel fonksiyonları:

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

Endotel fonksiyonu normal seyrederken vücut için yararlı olan antitrombotik, vazodilatatör, büyüme inhibisyonu ve antiinflamatuvar faaliyetleri yapar. Endotel hasarlanması ve disfonksiyonu durumlarında vücut için zararlı sonuçları olan protrombotik, vazokonstrüktör, büyüme çoğalma uyarıcıları ve proinflamatuvar faaliyetleri yapar (Şekil 1) [85,86].



Şekil 1: Üremide endotel disfonksiyonun nedenleri ve etkileri [87].

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Endotel fonksiyon markerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Endotel fonksiyonu markerleri

---

---

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

---

---

#### Protrombotik Faktörler

Endotel tabakası trombosit fonksiyonunu, plazma koagülasyonunu ve fibrinolizi etkiler. Endotelin fizyolojik fonksiyonu antitrombotik bir yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmasını önlemektir [88]. Endotel hasarlanması durumunda koagülasyonu önleyici koruyucu etkileri azalır, protrombotik bir yüzeye dönüşür. Endotel yüzeyinde prokoagülan etki yapan faktörler ROS, okside lipidler, shear stres, inflamasyon, yaşlanma ve hormonlardır [89]. Koagülasyon aktivasyonu sadece tromboz ile sonuçlanmaz, aynı zamanda inflamasyonu ve hücrel proliferasyonda uyarır. İnflamasyon koagülasyonu artırır, antikoagülan yanıtları inhibe eder ve fibrinolitik kaskadı down regüle eder [89].

Prokoagülan faktörler: Platelet aktive edici faktör (PAF), Doku faktörü (TF), F VIII (von Willebrand), Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI), Endotelin (ET), Tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) olarak bilinir [89]. Von Willebrand Faktör (vWF) vasküler homeostazda önemli rol oynayan bir glikoproteindir. Hasarlanmış endotelden salınır

ve koagülasyon kaskadının önemli parçasını oluşturur. Plazmada F VIII'i stabilize eder ve taşır, fibrin ve trombosit zengin trombus oluşturur, subendotelial bağ dokudaki spesifik reseptörlere bağlanarak trombosit adezyonunu uyarır. Plazmada artmış vWF düzeyleri endotel disfonksiyonunun önemli bir göstergesidir. Faktör VIII-vWF artışı kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditenin güçlü göstergesidir. Faktör VIII-vWF artışı Periferik Damar hastalığı olan kişilerde de görülür [90,91].

KBY'de endotel disfonksiyonu vardır ve endotele bağımlı vazodilatasyon azalmıştır. Serum von Willebrand faktör ve adezyon molekülleri düzeyinde yükselme, inflamatuvar sitokinlerin ve CRP yükselmesiyle yakın birlikteliktir. Total vücut nitrik oksid üretimi KBY hastalarında azalmaktadır. Endotele bağımlı vazodilatasyon bozukluğu hemodiyaliz tedavisiyle düzeltilmektedir, buda diyaliz olabilen toksinlerin kısmen rol oynadığını gösterir. Nitrik oksid sentazın endojen inhibitörlerinden biri ADMA'dır, konsantrasyonu KBY hastalarında, sınırlı böbrek hastalarında, hatta GFR'si normal olan böbrek hastalarında artmaktadır. Son yayınlarda diyaliz hastalarında ADMA konsantrasyonunun kardiyovasküler olaylar için güçlü bir gösterge olduğu rapor edilmiştir [29].

Üremik hastalarda, serumda endotel aktivasyon belirleyicileri (von Willebrand faktör gibi) artmıştır. Üremilerde hipertansiyon, akım artışı, dislipidemi, lipid peroksidasyonunda artma, hiperhomosisteinemi, malnütrasyon sonucu L-argininin azalması, NO üretim inhibitörleri bozulmuş böbrek klirensi nedeniyle vücutta birikmeleri ve NO'in oksidanlarla peroksinitrite dönüşümünde artma endotel disfonksiyonunun olası nedenleridir [29]. Damar endoteli; hemodinamiktir, damarın yeniden yapılanmasını, metabolik sentez yapan, inflamatuvar, anti ve protrombojenik olaylardan sorumlu, endokrin ve parakrin fonksiyonları olan çok aktif organdır. Shear stres ve basınç gibi mekanik uyarılara ve vazoaaktif maddeler gibi hormonal uyarılara çok hassastır. Yanıt olarak, vazomotor fonksiyon, inflamatuvar olaylar ve hemostaz başlaması için gerekli maddeleri salgılar. Diğer organlarda olduğu gibi, disregülasyon, disfonksiyon ve yetmezliği görülür [92-94].

KBY'de endotel disfonksiyonu olduğu rapor edilmiştir [47]. İlerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalar, kalp-damar hastalıkları için birçok risk faktörüne sahiptir ve bunların çoğu endotel disfonksiyonuyla ilgilidir [87].

### **3.2.2.13 Arteriyal Elastikiyet**

Arter sisteminin elastikiyeti azaldığında arter içinde ilerleyen nabızda hızlanma, nabız basıncında artma, sistolik kan basıncında artma ve miyokard diyastol perfüzyonunda azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu durum hemen her diyaliz hastasında vardır. Artmış nabız hızı hemodiyaliz hastalarında mortalite için güçlü bir göstergedir. Endotel disfonksiyonu, elastin hasarlanması ve mediyal kalsifikasyon elastikiyet kaybına katkı yaparlar [29].

### **3.2.2.14 İnterstisiyel Miyokard Fibrozu**

Hem insan hem deneysel üremi durumlarında diffüz interstisiyel miyokard fibrozu ve kapiller basınçta azalma dikkati çeker. Otopsi çalışmalarında interstisiyel fibroz derecesi diyaliz tedavisinde kalma süresiyle ilişkili bulunmuştur ve başarılı böbrek transplantasyonu yapılanlarda dahi yıllar sonra devam ettiği saptanmıştır. İnterstisiyel fibroz diyastolik kompliyansı azaltır, aritmi oluşumunu kolaylaştırır, kapiller densiteyi azaltır ve hipoksiye eğilimi kolaylaştırır [95].

### **3.2.2.15 Hiperparatiroidi, Fosfat Retansiyonu ve Vasküler Kalsifikasyon**

Kronik böbrek hastalığı olanlarda damarlarda kalsifikasyon riski çok yüksektir. Serum fosfat düzeyi kalsifikasyon gelişiminin kuvvetli göstergesidir, bu durum hemodiyaliz hastalarında mortalite için bağımsız bir faktördür. Ancak klinik çalışmalarla KBY ve diyaliz hastalarında fosfat birikiminin hiperparatiroidi, kalp fonksiyonları, miyokard kalsiyum içeriği ve vasküler kalsifikasyon üzerindeki etkilerini göstermek zordur. Son yayınlarda diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonun inhibitörü olan Ahsg/fetuin düşük serum düzeyleri ile vasküler kalsifikasyon riskinde ve mortalitede artış birlikteliği gösterilmiştir [96]. Kalsiyumlu fosfat bağlayıcıların kullanılması ve kümülatif dozu ile koroner arter kalsifikasyonu gelişimi arasında pozitif ilişki Elektron BT tarama yöntemiyle gösterilmiştir. İlk bulgulara dayanılarak kalsiyum ihtiva etmeyen fosfat bağlayıcılarının kullanımında koroner arter kalsifikasyon gelişim oranı azaltılabilmektedir. Düşük kemik turnover olması paratiroid aktivitesinin baskılandığını ve kalsiyum-fosfatın kemik içinde tamponlanmasında azalma yoluyla vasküler kalsifikasyon oluşumu ile sonuçlanır. Düşük PTH düzeyleri olan diyaliz hastalarında düşük fosfat alımı ve malnütrisyon nedeniyle olduğu bilinen düşük yaşam süresi olmaktadır.

Kalsifik üremik arteriyolopati (kalsifilaksi) çok sık görülmektedir ve muhtemel nedeni kalsiyum ihtiva eden fosfat bağlayıcılarının yaygın kullanımınıdır. Diğer risk faktörleri kadın cinsiyet, hiperfosfatemide ve hipoalbüminemidir [29].

### **3.2.2.16 Primer Hiperoksalüri**

KBY hastalarında plazma kalsiyum oksalat supersaturasyonu sürekliliğinde primer hiperoksalüri ortaya çıkar. İntensif diyaliz yoluyla korunmadıkça veya erken transplantasyon yapılmadıkça sistemik oksalozda kalsiyum oksalat kristallerinin retinada, damarların mediya tabakasında ve miyokardta depolanması ile periferik gangrenler, kardiyomiyopati ve kalp blokları meydana gelir.

## **3.3 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıkta Klinik**

### **3.3.1 Sol ventrikül hipertrofisi**

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) renal replasman tedavisi altındaki hastalarda erken ölüm açısından güçlü bir göstergedir [29]. İlerleyen böbrek hastalığı sürecinde SVH erkenden teşekkül eder, ekskretuar fonksiyonlar henüz normal iken dahi saptanabilir, kan basıncındaki gecelik düşmelerin kaybolması ve böbrek hastalığı olanlarda hipertansiyon prevalansının yüksek olması çok sık görülen bir durumdur. Polikistik böbrek hastalığı olup normotansif seyreden hastalarda SVH varlığı özellikle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, endotelin sistemi ve sempatik aktivite artışı gibi nöroendokrin faktörlerin önemini gösterir. Böbrek fonksiyonlarının progresif kaybında anemi, volüm yüklenmesi ve hiperparatiroidi durumları birlikte SVH oluşum riskini arttırmaktadır [29].

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

Hipertansiyon ve büyük damarlarda kompians azalması sonucunda basınç artışı olur ve “konsantrik hipertrofiye” neden olur. Hipertrofi olmaksızın volüm yüklenmesi durumunda sol ventrikül duvarı normale göre daha incelerek volüm



yüklenmesine adaptasyon gösterir ki bu SVH'nin "egzantrik hipertofi" adı verilen bir formudur. Bir üçüncü formu ise "asimetrik hipertofi" olup, septal duvarda hipertofi olurken serbest duvarda hipertofi gelişmez, bu durum aşırı sempatik aktivite durumlarında meydana gelir. Bunların birbirinden ayrılması hipertofi nedenleri ve öyküleri açısından önemlidir. Dördüncü form "sol ventrikül dilatasyonu" sol ventrikül hipertosifi adaptasyon yeteneği azalmış hastalar olarak kabul edilir ve kötü sonuç açısından güçlü bir gösterge olarak kabul edilir.

Sol kalp boşluğu progressif olarak artar, duvar kalınlık oranı hiperparatiroidi (muhtemelen kapiller basınçta azalma ve interstisiyel fibroza bağlıdır) veya basitçe SVH sonucu olduğu kabul edilir [97]. Diğer önemli nedenler arasında diffüz iskemik hasar, tekrarlayıcı volüm yüklenmeleri veya yüksek akımlı arteriyovenöz fistül durumları sayılabilir.

### **3.3.2 Diyastolik Disfonksiyon**

Anormal diyastol gevşemesi sıklıkla ekokardiyografi sırasında mitral kapaktan 'e' (erken, pasif) ve 'a' (atriyal, aktif) diyastol kan akım hızlarının ölçümünde saptanır. Sol ventrikül kompliansında azalma gevşemede bozulmaya ve e/a oranında azalmaya neden olurken, bu durum SVH olan üremik hastalarda sıklıkla görülmektedir. Diyastolik disfonksiyon olanlarda diyaliz sonrasında hipotansiyon görülmesi sıktır, sol atriyal dolmada küçük miktarda azalma olması kardiyak atımı önemli derecede bozar. Hiperkalemi diyaliz hastalarında sık görülür ve diyastolik dolumda yetersizliğe neden olur. SVH olmaksızın üreminin tek başına diyastolik disfonksiyona neden olduğuna dair kanıt yoktur [29].

### **3.3.3 Damar Bozuklukları**

Önceden ateroskleroz öyküsü olmayan KBY hastalarının arterlerinde baskın histolojik bulgular intimada fibroz kalınlaşma, internal elastik membranda kırılmalar, mediyal kalsifikasyon ve lipid depolanmalarının olmaması göze çarpar. Bu lezyonlar yaşlanma durumunda görülen bozukluklara çok benzer, hatta hipertansiyondan korunan hayvanlarda da görülür. Üremik hastalarda intima medya kalınlığında artma B-mod ultrason ile gösterilebilir, yaşla, sigara içimiyle, serum fosfat ve paratiroid hormon ile ilişkilidir, sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte ve mortalite artışında bağımsız risk göstergesidir. Bu anatomik değişikliklerin uzunluğu arter kompliansının azalmasının belirleyicidir [98].

Üremide arteriyal kalsifikasyon sık görülür, direkt radyografilerin incelenmesiyle saptanabilir, diyalize girme süresi, yaş, plazma fosfat ve 1,25 vitamin D konsantrasyonları arttıkça görülmesi artar. Kalsifikasyon sıklıkla arter mediya tabakasında sınırlı kalır, bu endoluminal obstrüksiyon yapmaz ancak prognozu değiştirecek başka bir komplikasyon olan ateroskleroza meydana getirir. Son yayınlarda bilgisayarlı tomografi kullanılarak KBY hastalarında koroner arterlerde yüksek kalsifikasyon olduğu gösterilmiştir ve bunun büyüklüğü de kalsiyum ihtiva eden fosfat bağlayıcılarının alımıyla ilişkili bulunmuştur [99]. Bununla birlikte üremik hastalarda koroner arter kalsifikasyonunun prognostik önemi açık değildir.

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

Hipertansif diyaliz hastalarda venöz komplians ve ven mediya tabakasında azalma saptanırken normotansif diyaliz hastalarda saptanmamıştır. Azalmış venöz komplians sodyuma duyarlı esansiyel hipertansiyon olarak tabir edilen aşırı miktarda tuz alan hastalarda görülürken, diyaliz hastalarında sodyum dengesinin venöz komplians üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. İntradiyalitik hipotansiyona katkıda bulunan nedenlerden biriside venokonstrüksiyon yetmezliğidir [29].

### **3.3.4 Otonom Disfonksiyon**

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

Sempatik sinir deşarj artışları Mikronörografik yöntemle saptanabilmektedir. Bu durum KBY hastalarında saptanırken, önceden bilateral nefrektomi yapılan hastalarda saptanmamıştır, buda sempatik sinir deşarjları artışında afferent yolu hastalıklı böbreklerin oluşturduğunu gösterir. Dolaşımdaki katekolaminler artarken, adrenoreseptör sayısında,  $\alpha$  ve  $\beta$  stimülasyonlara pressör yanıtta down regülasyon meydana gelir. Sempatik uyarıya pressör yanıtta down regülasyon olması, volüm çekilmesi sırasında hipotansiyon oluşumuna katkı yapabilir.

### **3.3.5 Kapak Hastalığı**

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

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

İnfektif endokardit KBY hastalarının %2-4'ünde görülür, özellikle damar giriş yerinden infeksiyon ajanının alınmasıyla hemodiyaliz hastalarında daha sıktır. Major neden geçici santral venöz kateterlerdir, bunlar sıklıkla birkaç haftada periferik dokulardan bakteriyel kolonizasyona uğrarlar. Dental girişimler daha az sıklıkla önem taşır. Kalsifiye kapakların infeksiyona zemin olduğu açık değildir. Aort kapak mitrale göre, sol kalp sağa göre daha sık tutulur. Diyaliz tedavisi almayan, kalp yetmezliği sonucu kapak yer değişikliği olan, erken cerrahi tedavi yapılmayan hastalarda mortalite oranı yüksektir [29].

## **3.4 Üremik Hastalarda Kardiyovasküler Sendromların Tedavisi**

### **3.4.1 Aritmiler**

Üremik hastalarda özellikle diyaliz tedavisi alanlarda aritmiler sık görülen bozukluklardır. KBY hastalıklarında ani ölüm mortalite nedenleri arasında önemli yer tutar. Bir yayında tüm ani ölümlerin %80'i ventriküler fibrilasyon ve buna bağlı asistoli sonucunu olduğu gösterilmiştir. KBY ve aritmi olan hastalarda ana metabolik bozukluk hiperkalemi olarak saptanmıştır ancak kalsiyum ve magnezyumun da gözden geçirilmesi gereklidir. Hiperkalemi asistolik kardiyak arrest ile sonuçlanabilir. Diyaliz hastalarında sayısız EKG anormallikleri rapor edilmiştir. Bu anormallikler yapısal kalp bozuklukları, kardiyak dolum değişiklikleri nedeniyle de olabilir ve hemodiyaliz tedavisiyle düzelebilir veya düzelmeyebilir. KBY hastalarının EKG'lerinin dikkatle yorumlanması gereklidir (Tablo 9) [29].

**Tablo 9:** Kronik böbrek yetmezliği hastalarında elektrokardiyografik anormallikler

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

UF:ultrafiltrasyon, SVH: sol ventrikül hipertrofisi, KAH: koroner arter hastalığı

KBY hastalarında aritmilerin sık görülmesi ve inatçı seyretmesinin ana nedeni miyokarda ciddi hipertrofi olmasıdır. Hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisi, iskemik koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğine neden olarak fatal aritmiler olmaktadır [100]. Bu nedenle KBY hastalarında en önemli unsur spesifik antiaritmik ilaç tedavisi kadar bu kolaylaştırıcı zeminin düzeltilmesidir. SOLVD çalışmasıyla sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda Enalapril kullanımının atriyal fibrilasyon oluşumunu %78 oranda azalttığı rapor edilmiştir [101]. ACE inhibitörleri SVH'li hastalarda artmış sempatik aktiviteyi önlemeleri nedeniyle aritmileri ve kardiyak olayları azaltıldığı gösterilmiştir. Son olarak serum potasyum ve kalsiyum oynamaları önlenmesi, ani ölümlerin azaltılması bakımından  $\beta$  bloker ilaçları yararlı olabilir [102].

### **3.4.2 Pulmoner Konjesyon ve Sol Ventrikül Fonksiyonu**

Nefes darlığı üremik hastalarda çok sık karşılaşılan semptomdur. Pulmoner konjesyon, akciğer infeksiyonları, dispneyle sonuçlanan damarsal ve inflamatuvar olaylar gibi değişik hastalıklarda ortak semptomdur. Kuru ağırlığı sağlamada sıvı ve tuz kısıtlanması ihmal edildiğinde hastalarda pulmoner konjesyon meydana gelebilir. Hipervolemi ile pulmoner konjesyon ve sol ventrikül disfonksiyonu arasındaki kritik

ayırımı yapmak için sadece sıvı uzaklaştırılması yapılabileceği gibi ACE inhibitörleri ve venodilatatör ilaçlar verilebilir. KBY hastalarında juguler ven nabzında yükselme, gallop ritim, hepatomegali ve periferik ödem gibi klinik bulguların bu ayırımın yapılmasında yardımcı olmaz. Ancak bu bulgular kötü prognozun işareti olarak kabul edilir [29].

### 3.4.3 Göğüs Ağrısı

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

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

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

Ateş, kalp yetmezliği bulguları, hemodinamik instabilite, nötrofili ve geniş efüzyon olması perikarditin gerilemediğini gösterir. Klinik veya EKO bulgularıyla tamponad (paradoks nabız, önceki kuru ağırlıklarında hipotansiyon, EKO'da diyastolik kollaps) başlangıcı tespit edilen hastalara ileri müdahale yapılmalıdır. Genellikle perikardiyosentez ve beraberinde lokal kortikosteroid enjeksiyonu uygulanırken, tekrarlarsa endoskopik veya cerrahi perikardiektomi yapılabilir [29].

#### **3.4.4 Anjina ve Koroner Arter Hastalığı**

Değişik klinik olaylara bağlı olarak koroner damarlarda ateromatöz hastalık gelişmesi ile tipik anjina ortaya çıkar ve invaziv koroner girişim endikasyonu doğar. Hemodiyaliz hastalarında anjina sıklıkla aritmiler ve hipotansiyona bağlı olarak gelişir. Anemi yeterince tedavi edilmediğinde miyokard oksijen dağılımı yeterli olmaz ve anjina ortaya çıkar [103].

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

Hemodiyaliz hastalarında miyokard infarktüsü prognozu sıklıkla kötüdür, rutin trombolitik kullanımında bir yılda %62, iki yılda %74 mortalite rapor edilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında trombolitik ilaç kullanım oranı düşüktür, çünkü miyokard infarktüs kliniği bu hasta grubunda atipiktir ve geç fark edilir [104]. Diyalize girmeyen KBH'da da prognoz kötüdür. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda akut miyokard infarktüsü prognozu diyaliz hastalarından daha iyidir, bu beklide renal transplantasyon için iyi durumdaki hastaların seçilmesinden kaynaklanmaktadır.

#### **3.4.5 Koroner Anjiyografi**

Anjiyografi; semptomatik anjina, kanıtlanmış miyokard infarktüsü, EKO'da duvar hareket bozuklukları, egzersiz sonrası veya dipiridamol sonrası anormal Talyum<sup>201</sup> dağılımı gibi klinik durumların varlığında endikedir. Koroner arterleri normal olsa da, KBY hastalarında şiddetli anemi, SVH, kalsifik üremik arteriyolopati gibi küçük damar hastalığı olması, endotel disfonksiyonu, kapiller düzenin

bozulması, büyük damarlarda kompliyansın azalması, yüksek nabız basıncı ve diyastolik perfüzyonda azalma ile sonuçlanan yüksek anjina insidansı vardır. KBY hastalarında anjina semptomu olmaksızın şiddetli koroner arter hastalığı olması çok enderdir [103]. Koroner hastalık olduğunda ise kalsifik ve yaygın olup revaskülarizasyonu zordur.

KBY nin tek başına progresif koroner ateroskleroz riski yapıp yapmadığı açık değildir. Birçok diyaliz hastası uzun yıllar diyaliz tedavisi almalarına rağmen koroner hastalık geçirmemişlerdir. Diyalize başlanılan ilk yıl koroner arter hastalığı için en yüksek risk dönemidir. Toksin akümülyasyonu tolere edilebilir en yüksek düzeye ulaştığında, henüz yeni diyaliz endikasyonu alan bir KBY hastasında, koroner arter hastalık riski esasen en yüksek konumdadır [27]. Renal replasman tedavisi verilmeye başlanmasıyla üremik toksin uzaklaştırılmasıyla potansiyel kardiyovasküler riskin giderek azalması mantıken beklenir. Tekrarlayan anjiyografilerle diyaliz tedavisindeki benzer risk faktörleri olan bazı hastalarda koroner arter hastalığının progresyon gösterdiği, bazı hastalarda progresyon göstermediği çalışmalarla gösterilmiştir.

### **3.4.6 Koroner Revaskülarizasyon**

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

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

hastalarında KABG yapılmalıdır yoksa kardiyovasküler düzenleyici ilaçlar verilip hemodiyalize devam edilerek bekletilmelidir.

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

26 tip1 diyabet hastasında KABG ve tıbbi ilaç tedavileri karşılaştırılan bir çalışmada, KABG dikkat çekici olarak üstün çıkmıştır. Ancak tıbbi ilaç tedavisinde aspirin ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri verilirken, modern tedavide güncel olan lipid düşürücü ilaçlar ve  $\beta$  bloker ilaçlar kullanılmamıştır [105].

#### **3.4.7 Diyaliz Hastalarında Kuru Ağırlık Kavramı**

Kuru ağırlık diyaliz tedavisi alan her hasta için ayrı ayrı tespit edilmesi gereken önemli unsurdur, hastada hipervolemi bulguları (periferik veya pulmoner ödem, juguler ven basıncı yükselmesi, üçüncü kalp sesi gibi) ve hipovolemi bulguları (azalmış deri turgoru, postural hipotansiyon gibi) görülmeyen hastaya özgü ağırlığın saptanmasıdır. Genellikle hastada intradiyalitik hipotansiyon veya düzenli olarak krampların ortaya çıktığı kilosundan yaklaşık 1 kilogram daha yukarıdaki kilosu kuru ağırlık olarak belirlenmektedir. 70 kilogramlık erkek hastada ekstrasellüler sıvı 3 litreden daha fazla arttığında ödem ortaya çıkmaktayken, normovolemik kişilerde ödem gelişmez. Pratikte nefrologlar subklinik volüm yüklenmesini de düzeltmek eğilimindedirler. Charra ve benzer düşünenler [38] hipertansiyonun nedeni olarak hipervolemiyi kabul ederler ve “kuru ağırlık tanımı: diyalizden normotansif olarak çıkan hastanın bir sonraki diyalize geldiğinde aldığı kilolara rağmen hala normotansif olan ağırlığı” olarak kabul ederler. Bu merkezlerdeki hastaların %95 hiçbir antihipertansif ilaç almaksızın normotansiftirler. Bu hastalara dikkatli kısıtlanmış tuz diyeti, 5-8 saat gibi uzatılmış diyaliz süresi ve yavaş ultrafiltrasyon yapılır, normal kan basıncı sağlanırken hipotansiyon ve kramplar çok hafif veya belirsiz olarak geçiştirilmektedir [29].



Diğer taraftan kısa sürede diyaliz (high-flux) yapan bazı merkezlerde hemodinamik instabiliteden korunmak için sıklıkla yüksek diyalizat sodyumu tercih edilir ve hastaların %50'sinden fazlasında antihipertansif ilaç kullanılması gerekli olmaktadır. Kısaltılmış diyaliz hastalar tarafından beğenilmektedir ancak hayatta kalmaları daha az gibi görünmektedir. Her ne kadar ispatlanmamışsada gerçek kuru ağırlığa ulaşamadığı fikri hâkimdir [22].

Hasta kişisel kuru ağırlığı hesaplanmasında değişik teknikler vardır. İdeal kuru ağırlığı belirlemede diyaliz boyunca hematokrit monitörizasyonu yapılarak, ultrafiltrasyon ve yeniden damar içine sıvı dolumu izlenebilir. Damar içine dolma ultrafiltrasyondan daha az olduğunda hematokrit yükselmesi saptanır ve böylece semptomatik hipotansiyon önceden fark edilebilir. Derin nefes alma sırasında vena kava inferiyor büzüşmesi ölçülürse direkt venöz dönüş saptanır, ancak bu venöz tonustan ve interstisiyal boşluktan damar içine geri dönüşten etkilenmektedir. Vena kava inferiyor çapı diyalizden yaklaşık 1-2 saat sonra yükselmeye başlar (özellikle high-flux diyalizde). Multifrekans biyoimpedans ölçümü ile intrasellüler ve ekstrasellüler sıvı dağılımı ve değişiklikleri hesaplanabilir, ancak her hastada ayrı ayrı hesaplanması ve her hastada kuru ağırlık saptamada ayrı normal aralık olması zorlukları vardır. Yükselmiş plazma atriyal natriüretik peptid, brain natriüretik peptid, siklik GMP ve kalsitonin gen ilişkili peptid diyaliz hastalarında hipervolemi açısından hassas göstergelerdir. Bu markerler normovolemi veya hipovolemi durumlarında plazmada yükselmez. Dolaşan efektif kan miktarındaki değişiklikler yakından gözlemlenerek, diyalizat sodyumu ve ultrafiltrasyon hızı yakından düzenlenerek normovolemi durumu başarıyla sağlanabilir, diyalize bağlı hipotansiyon sıklığı azaltılabilir ve diyaliz etkinliği artırılabilir [106]. Diyalize bağlı hipotansiyonu azaltma yöntemleri arasında yaygın diğer nedenler diyalizat sodyumu ve ultrafiltrasyon hızı, soğuk diyalizat kullanımı, midodrine ( $\alpha$ -adrenerjik agonist) kullanımındır. Metilen mavisi nitrik oksidin vazodilatör etkisini inhibe ettiğinden bu durumlarda kullanıldığında çok yararlı olduğunu belirten yayınlar vardır.

### **3.5 Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Tedavisi**

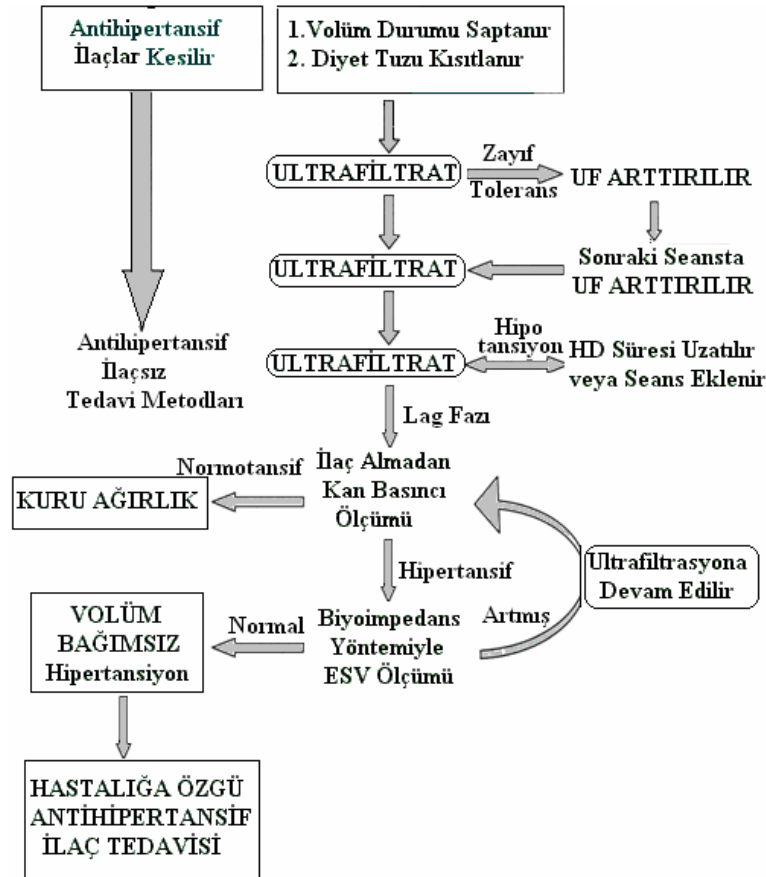
#### **3.5.1 Geleneksel Risk Faktörleri**

Böbrek hastalığı olanlarda ne yazık ki birçok kardiyovasküler riski göz önünde bulundurmak gerekir. Kardiyovasküler hastalığı da olan böbrek hastalarının

tedavisi, aynı zamanda bu risk faktörlerinin de dikkatlice saptanmasını ve spesifik tedavisini gerektirir. Genel toplumda bu risklerin tedavisindeki yararın ötesinde böbrek hastalarında bu risklerin düzeltilmesinin yararı daha belirgindir. Böbrek hastalarında kardiyovasküler olay oranı çok yüksektir, bu hastalar “en yüksek riskli” grup olarak ayrılmalı ve mutlaka tedavileri verilmelidir [107].

### 3.5.2 Kan Basıncı Düşürülmesi

Kuru ağırlık metoduyla tedavi Şekil 2’de özet olarak verilmiştir [108,109]. İlk olarak volüm durumu değerlendirilir (boyun ven distansiyonu, periferik ödem, telekardiyografide kardiyotoraksik oran) ve günlük tuz alımı 5 gr altında tutulur [53,59,110]. Antihipertansif ilaç alımı vasküler adaptasyonu bozduğundan ve yeterli UF yapıldığında tekrarlayan hipotansiyonlara neden olduğundan kullanımı kesilmektedir [108]. Susama, kramp ve ani KB düşmeleri olan hastalarda UF durdurulmalı. SVH ve diyastolik disfonksiyonu olan hastalar volüm çekilmesine daha duyarlı olup diyaliz hipotansiyonuna yatkınlıkları vardır [53].



Şekil 2: Hipertansif KBY hastada kuru ağırlık metoduyla kan basıncı kontrolü

Sıkı volüm kontrolü ile SVH'nin aylar içinde gerilediği ve ilk zamanlarda görülen ani hipotansif epizotların bir süre sonra kaybolduğu gösterilmiştir [111]. Bazı hastalarda sempatik vazokonstriksiyon mekanizmasıyla hipotansiyona tolerans geliştirirler [112]. Diyabet gibi otonomik disfonksiyonu olan bazı hastalarda UF sırasında hipotansiyon olur. Hızlı UF yapılan kısa diyaliz seanslarında şiddetli volüm değişiklikleri hipotansiyona neden olur [57].

Daha az sıklıkta ise hastalara agresif UF yapılmasına rağmen HT devam eder, bunlarda HT volüm bağımlı değildir ve antihipertansif ilaç alımına gereksinimleri olur. Renin bağımlı olan bu HT durumunda SVH geriletilmesini sağladığı [113] ve ortalama yaşamı uzattığı [114] için ACE inhibitörleri tercih edilebilir. İlaçlar normal nörohormonal veya sempatik yanıtı değiştirerek hemodinamiyi bozarlar ve kuru ağırlığın hatalı saptanmasına neden olurlar. Tassin deneyimi ilaçsız ve kuru ağırlık metodu kullanılarak uzun diyaliz seansları ile KB kontrolünü sağlamada nefroloji dünyasını etkilemiştir.

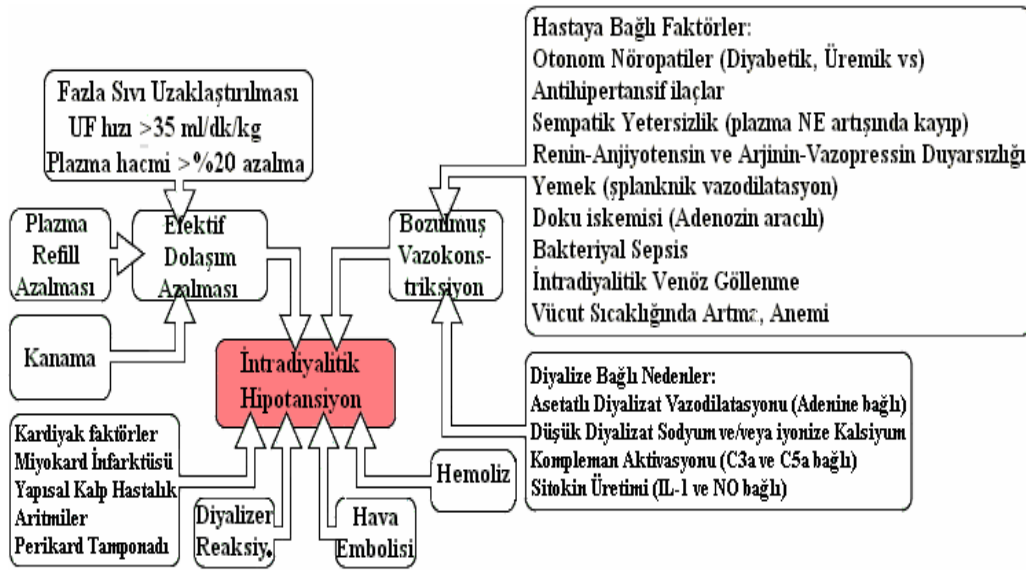
Diyaliz hastalarında hipertansiyon tedavisi için öncelikle kan basıncı (KB) ölçümleri sadece diyaliz öncesi ve sonrasında değil aynı zamanda interdiyalitik dönemde de yapılmalıdır. Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri diyaliz seansının 3.-4. saatlerinde kan basıncının arttığını ve diyaliz sonu ile bir sonraki diyaliz seansı başı arasındaki interdiyalitik dönemde aralıklı ölçülen KB ortalamasının ise daha iyi gösterge olduğunu göstermektedir. Diyaliz öncesinde KB yükselmesi muhtemelen pressör maddelerin birikimi, ulaşım veya diyaliz antipatisi nedeniyle sempatik aktivite artışının beraber etkileri sonucunda olmaktadır. Hedef KB uzlaşısı olmasada mantıklı olan interdiyalitik veya diyaliz sonrası KB sistolik <130mmHg, diyastolik <80mmHg düzeyleridir, çünkü genel toplumda en iyi sonuçlar bu kan basıncı değerleriyle elde edilmiştir. Genel toplumda olduğu gibi diyaliz toplumunda da sistolik hipertansiyon kötü prognoz göstergesidir ve tedavi edilmelidir. Haftada 3 kez konvansiyonel diyaliz tedavisi alan hastaların ne kadarının bu iyi prognostik gruba girebildiği bilinmemektedir [29].

Volüm kontrolü metodunu benimsemeyen merkezlerde diyaliz hastaları için antihipertansif ilaç tercihi ampirik olarak yapılmaktadır. ACE inhibitörleri SVH'ni geriletmeye en sık kullanılan ilaçlardır [115]. Kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı olanlar ACE inhibitörleri veya  $\beta$  reseptör blokerleri kullanırlar.

Vazodilatatör ilaçlar diyaliz ile ilişkili hipotansiyona yol açmaları nedeniyle tercih edilmez.

### 3.5.3 Hipotansiyon

Akut semptomatik hipotansiyon hemodiyaliz sırasında görülen en sık komplikasyondur [116]. Karmaşık bir patogenezi vardır, dolaşımdaki volüm değişikliği, periferik vasküler direnç, venöz tonus, miyokard kompliyansı ve kontraktilitesi, otonomik fonksiyon, gıda alımı ve vazoaaktif ilaçların alınımından etkilenir (Şekil 3). Ancak hastaların çok büyük bir kısmında interdiyalitik dönemde aşırı alınan kiloların 4 saatlik seans sırasında hızlı ultrafiltrasyonu, damar elastikiyetinin ve endotel fonksiyonlarında bozulmalar olması neticesinde hipotansiyonlar olmaktadır. Az İDKA olduğunda veya uzatılmış sürede ve yavaş ultrafiltrasyon yapıldığında hipotansiyon atakları önemli ölçüde önlenmektedir.



Şekil 3: İntradiyalitik hipotansiyon nedenleri

### 3.5.4 Hiperlipidemi

Genel tedavi yaklaşımı içinde anormal yükselmiş olan kolesterol düzeyleri saptandığında tedavi verilmesi önerilmektedir. Böbrek hastalığı olmayanlarda HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) kullanılarak başlangıçtaki kolesterol düzeylerini düşürmek suretiyle kardiyovasküler olay riski çok belirgin oranda düşürülür. Bu başarılı sonuçlar nedeniyle böbrek hastalığı olanlarda da beraberinde egzersiz

yaptırılarak, diyetlerinde obezite ve glisemi kontrolü sağlanması ve statin grubu ilaçların kullanılması tercih edilmelidir.

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

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda kolesterol düzeylerine bakılmaksızın statin kullanılmasının yararı olabilir. Özellikle LDL veya total kolesterol düzeyi yüksek hastalarda kardiyovasküler olaylardan korunmak öncelikli kullanım amacı olmalıdır. Hem genel toplumda hem böbrek hastalarında gerçek trigliserid düzeltilmesi çok az oranda başarılı olduğundan yararı da az olmaktadır. Fibrik asit türevleri hipertrigliseridemi tedavisinde tercih edilir ancak bunların bir miktar nefrotoksisitesi olabilir [117].

### **3.5.5 Aspirin**

Doğrudan delil olmasa da, kontrendikasyon olmamak kaydıyla 75-150 mg/gün düşük doz aspirin herhangi bir böbrek hastalığı veya kardiyovasküler hastalığı olanlara verilmesi önerilir. Düşük doz aspirinin birçok olaydan koruyucu olmakla birlikte KBY hastalarında gastrointestinal kanama riski de vardır [29].

### **3.5.6 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri**

Hipertansiyonda kullanılmalarının yanında, özellikle proteinüri, hipertansiyon iskemik nedenli sol ventrikül yetmezliği, ılımlı veya şiddetli SVH bozukluğunda etkin geriletme yapması nedeniyle kullanılması önerilmektedir. Sıkı volüm metodu uygulayan hemodiyaliz hastalarında antihipertensif ilaç kullanımı önerilmez [29].

### **3.5.7 $\beta$ -Adrenoreseptör Blokerleri**

$\beta$ -adrenoreseptör blokerler trombolitiklerle, aspirinle, ACE inhibitörleriyle birlikte kullanıldıklarında miyokard infarktüs sonrası mortaliteyi azaltırlar. Kontrendikasyon yoksa MI korunmasında kullanılmalıdır. Bu ilaçların yüksek riskli cerrahilerden sonra, özellikle diyaliz hastalarına böbrek transplantasyonlarından sonra kullanılması önerilir [29].

### **3.5.8 Trombolitik İlaçlar**

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

### **3.5.9 Egzersiz**

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

### **3.5.10 Kronik Böbrek Yetmezliğine Spesifik Risk Faktörleri**

Hipervoleminin kontrolü ve tekrarlayan hipervolemilerden korunulmasının kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı henüz kesin değildir. Uzatılmış diyaliz yapılmasının tüm kardiyovasküler yararları ise tartışmalıdır. Uzatılmış diyaliz ile ilgili dikkat çekici sonuçlar Tassin sonuçlarında görülmüştür [37]. Ancak bu program için uygun görülmeyen hastalar yanında uzatılmış diyalize seçilmiş hastalarda hiçbir antihipertansif ilaç kullanılmaksızın normal KB ve normal volüm durumu oluşturulmasında belirgin başarı sağlanmıştır. Kuru ağırlığın saptanmasında altın standart halen belirlenmemiş olup hastalar bireysel olarak ele alınmaktadır.

Hızlı ultrafiltrasyon yapılarak kan basıncının ani düşürülmesi, özellikle diyastolik disfonksiyonu olanlarda kardiyak iskemiye şiddetlendirebilir. Bu durum özellikle arteriyal kompliyansı azalmış kişilerde meydana gelirken, sistolik hipertansiyonlu hastalarda diyastol sırasında koroner arterlerin perfüzyonunda bozulma ile sonuçlanmaktadır. Bu sonuçlara bakılarak kısa diyaliz birçok hasta için elverişli değildir ve bunlarda konvansiyonal hemodiyaliz veya periton diyaliz tercih edilmesi önerilmektedir [29].

### **3.5.11 Anemi**

SVH geriletilmesi veya diğer kalp hastalıkları açısından hedef hematokrit değeri net olarak belirlenmemiştir. Aneminin kısmen düzeltilmesi mutlak olarak SVH'inde gerileme sağlamaktadır ve birçok çalışmada hematokrit düzeyleri ile mortalite arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte son bir çalışmada önceden kalp hastalığı olan KBY hastalarında hematokrit düzeyi %42 olanlarda %30 olanlara göre nonfatal miyokard infarktüs insidansı daha fazla saptanmıştır [118]. Bu beklenmeyen sonuç izah edilememiştir, demir destek tedavisinin fazla olması lipid peroksidasyonuna yol açarak katkı yapmış olabilir. Yüksek risk grubundaki hastalarda aneminin kısmen düzeltilmesi önerilmektedir. Kalp hastalığı olmayanlarda ise aneminin kısmen düzeltilmesi yaşam kalitesinin ve egzersiz kapasitesini yükselmesi bakımından kabul görmektedir.

### **3.5.12 Hiperhomosisteinemi**

KBY hastalarına ne piridoksin verilmesinin nede folat verilmesinin kardiyovasküler riskleri azaltarak yararlı olduğu gösterilmemiştir. KBY hastalarında rutin homosistein ölçümleri tavsiye edilmemektedir [29].

### **3.5.13 Hiperparatiroidi**

Hiperparatiroididen korunulması veya düzeltilmesi klinik kardiyovasküler hastalığı olanlarda riskleri azaltabileceği nedeniyle yararlı görülmektedir. Hiperparatiroidi, fosfat bağlayıcı ilaçların kullanılmasıyla, kalsiyum düzeylerinin optimal sınırlarda tutulmasıyla ve aktif vitamin D3 verilmesiyle normal düzeylerin 2-3 katı arasında tutularak izlenmesi prognostik açıdan tavsiye edilmektedir [29].

### **3.5.14 Antioksidanlar**

KBY hastalarına vitamin E verilmesi lipid peroksidasyonunu sınırlı olarak azaltır. Küçük bir çalışmada vasküler hastalığı kanıtlanmış diyaliz hastalarına vitamin E verilenlerde verilmeyen gruba göre koruyucu etkileri gösterilmiştir [119]. Probucol alternatif bir antioksidan ilaçtır, HDL kolesterolü düşürmesi dışında yararlı olup olmadığı açık değildir. Askorbik asit lipid oksidasyonunu azaltabilir, ancak yüksek dozlardaki bu faydası yanında hiperoksalemi komplikasyonu vardır. Ayrıca askorbik asit kullanılmasıyla demir yüklenmesi sonucu lipid peroksidasyonunun daha da arttığı sanılmaktadır [29].

## **3.6 Hemodiyaliz**

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

Hemodiyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Hemodiyaliz tedavisinde uygun sıvı ve solüt değişimi diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensip ile yapılır. Diffüzyon, membranın iki yanındaki

konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Ultrafiltrasyon ise, uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferide eşlik ettiğinden ultrafiltrasyon solüt değişimine de katkıda bulunur.

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

### **3.6.1 Konvansiyonel Hemodiyaliz**

Haftada 3 kez ortalama 4 saat sürede standart diyaliz membranı aracılığı ile 250-350 ml/dk kan akımı ve 500 ml/dk diyalizat akımı şartlarında yapılan, tüm dünyada en yaygın kabul gören ve uygulanan hemodiyaliz yöntemidir. Diyaliz dozu  $Kt/V$  1.2 üzerinde yapılması hedeflenen ve küçük moleküllü toksinleri başarıyla uzaklaştıran yöntemdir. Son yıllarda nefrologların daha iyi hasta sonuçları elde etme arzuları nedeniyle güncelliği azalmakta ve yüksek akımlı, yüksek etkinlikli, kısa süre ve daha büyük moleküllü toksin uzaklaştırılması metodları taraftar kazanmaktadır.

### **3.6.2 Kısaltılmış Hemodiyaliz**

Son 30 yıl içinde A.B.D'de, daha kısa tedavi sürelerine doğru genel bir eğilim yaşanmıştır. 1960'larda 7-10 saat olan seanslar, diyaliz teknikleri geliştirilerek 1980 ve 1990'larda 2-3 saate düşmüştür [9]. Bu kısa diyaliz isteğine katkıda bulunan birçok faktör vardır. Bunlar, hastanın diyalizde daha az zaman harcamayı tercih etmesi, ekonomik faktörler, tedavi süresinin hasta prognozu üzerinde anlamlı etkisi olmadığını gösteren Ulusal Kooperatif Diyaliz Çalışması (NCDS) sonuçları sonrasında yüksek etkinlikli hemodiyaliz tedavilerinin temeli atılmıştır [10].

1980'lerin ortalarında yüksek etkinlikli hemodiyaliz tedavileri kullanılmaya başlanmasından önce “standart yöntemler” kullanılarak yapılan kısa diyaliz denemelerinde diyaliz dozu yetersizliği ( $Kt/V$  1.0'ın altında) ile sonuçlanmış. Güncel Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalıkları Prognozu Kalite Girişimi (NKF-K/DOQI) standartları tarafından yetersiz olarak kabul edilmiş [120,121]. 1983'de NCDS çalışması hemodiyaliz dozunu hasta prognozu ile ilişkilendiren ilk kantitatif çalışma olmuştur. 1985'de NCDS verilerinin analizinde, Gotch ve Sargent, hospitalizasyon ve ölüm olasılığında,  $Kt/V$  0.8'in altında olduğu zaman %57'den,  $Kt/V$  1.0'ın üzerinde



oldugunda %13'e düştüğünü saptamışlardır [122]. Daha sonra yapılan çalışmalarla, tek havuz Kt/Vnin en az 1.2 olması ile sürvi üzerinde daha yararlı olduğu saptanmış ve bu değer 2000 NKF-DOQI kılavuzlarının önerdiği minimum doz olarak kabul edilmiştir.

### **Kısa Hemodiyaliz için Gereksinimler**

Üre KoA değerleri daha yüksek olan daha etkin diyaliz membranların geliştirilmesi ile, dikkatli bir şekilde seçilmiş hastalarda, haftada üç kere uygulanan 3-4 saatin altında diyaliz seansları kullanarak yeterli küçük solüt uzaklaştırılmasını sağlamak mümkün olmuştur. Yüksek etkinlikli hemodiyaliz tedavilerinde tedavi dozu, kişinin diyalizde harcadığı zaman miktarı ile tanımlanamayacağı için kısa hemodiyalizin güvenli ve etkili olabilmesi, üre klirensi için önerilen kurallara sıkı sıkıya uyulmasına bağlıdır. Kt sabitini idame ettirmek ve düşük diyaliz uygulanmasını önlemek için tedavi zamanında kısalma, diyalizerin düşük moleköl ağırlıklı maddelerin klirensinin artırılması ile dengelenmelidir. Bunu sağlamak için, diyalizer performansını optimize etmek üzere kan akım hızları 350-450 mL/dk'ya yükseltilerek sürdürülmelidir. Bu nedenle, minimal resirkülasyonla birlikte uygun fonksiyon gören bir fistül yüksek etkinlikli hemodiyaliz tedavileri için bir ön koşuldur. Ayrıca, diyalizat akımını 500 mL/dk'dan 800 mL/dk'a yükselterek %10 kadar daha fazla klirens sağlanabilir [120].

Başarılı bir kısa tedavi için diğer bir gereksinim, kardiyovasküler instabilite veya hastada rahatsızlığa neden olmaması için interdiyalitik kilo alımının yeterince azaltılmasıdır. Ultrafiltrasyon hızlarının (UFR) yüksek olması, hipotansiyon ve hemodinamik instabilite ile ilişkili olabilir (özellikle UFR, ekstraselüler aralıktan vasküler geri doluş hızını geçerse). Hemodinamik komplikasyonlar açısından özellikle risk altında olan hastalar, altta yatan kalp hastalığı olanlar, kardiyak iskemi, aritmi, sistolik veya diyastolik disfonksiyon, otonom disfonksiyon ve persistan aşırı İDKA olan hastalardır. Başka risk faktörlerinin bulunmadığı stabil bir diyaliz hastasında, 20 mL/kg/saat'in altında bir UFR, genellikle iyi tolere edilir [123]. Bu nedenle, kısa hemodiyaliz yapılacak hastaların İDKA konusunda eğitmesi gereklidir.

### **Kısa Hemodiyalizle İlişkili Endişeler**

Kısa diyaliz uygulayabilen diyaliz membran teknolojisinde ve sistemlerinde yeniliklere rağmen, tedavi süresi tartışmalıdır. Temel bir endişe, kısa diyalizin, sürekli olarak etkin bir üre klirensi sağlayıp sağlayamayacağı konusudur.

Kısaltılmış tedavi ortamında, düşük diyaliz uygulanmasından sorumlu olan faktörler, çoğunlukla hasta ile ilişkilidir (geç kalma veya erken bitirme gibi) personelle ilişkili faktörler, reçetelenene göre daha düşük kan akımlarım kullanmak ve kan akımındaki kesintileri hesaba katmamanın sonucu olarak tedavi süresinin gerçekleşenden fazla hesaplanmasıdır. Tedavinin suboptimal uygulanmasının diğer nedenleri, teknik zorluklar veya diyaliz reçetesinin kendisinin yetersiz olması ile ilişkili olabilir. Teknik komplikasyonlar, damar yolu girişinde resirkülasyon, diyalizör içinde pıhtılaşma ve diyaliz tamamlandıktan sonra üre periferik kompartmandan merkezi dolaşıma dengelenirken oluşan postdiyaliz üre reboundudur. Reçetelenen tedavi süresine uyma konusunda personelin ve hastaların eğitimi ve dikkatli bir şekilde takibi, yeterli diyaliz uygulanması için çok önemli noktalardır.

Kısa hemodiyaliz için hız kısıtlayıcı faktör, genellikle hastanın ultrafiltrasyon toleransı ile ilişkilidir. Özellikle kardiyovasküler stabiliteyi sağlamak için düşük İDKA alma bilinci, intradiyalitik semptomlara bağlı olarak kısa tedavilerle gerçekleşen suboptimal sıvı uzaklaştırılması, yüksek hipertansiyon insidansına veya hipertansiyonun persistansına ve sonuçta kardiyovasküler mortaliteye (diyaliz popülasyonunda, ölümlerin yaklaşık olarak %50'sinin altında yatar) katkıda bulunabileceği konusunda endişe vardır [9]. A.B.D'de, kronik hemodiyaliz hastalarının en az %50-80'inde hipertansiyon prevalansı bildirilmiştir ve daha kısa süre diyaliz uygulanan hastalarda, antihipertansif ilaç gereksiniminde artış ve daha yüksek sol ventrikül hipertrofisi prevalansı bildirilmiştir [21,24,124,125]. Bu nedenle, kısa tedaviler için hasta seçilirken dikkatli olmak gereklidir. Bazı araştırmacılar, aşırı İDKA olmayan hastalarda, kısa diyalizle olumlu deneyimler tarif etmektedir[8,126]. Dumler ve ark. prospektif bir çalışmada, interdiyalitik kilo artışı 4 kg'ın altında tutulduğu zaman, 3 saatten daha az diyaliz uygulanan bir grup hastada, pre ve postdiyaliz kan basınçlarında fark saptamamıştır (3-4 saatlik konvansiyonel süreler ile karşılaştırmalı olarak) [126]. Benzer şekilde, daha kısa tedaviler,

intradiyalitik komplikasyonlarda artışla ilişkili bulunmamıştır ve bulantı, kusma, baş ağrısı ve sırt ağrısı sıklığı azalmıştır.

Belli bir Kt/V değeri için, kısa, yüksek etkinlikli, yüksek akımlı hemodiyalizin, standart ve daha uzun tedavi süreleri olarak aynı tedaviyi sağlayıp sağlamayacağı henüz belli değildir. Orta ve büyük molekül ağırlıklı maddelerin uzaklaştırılması, ön planda zamana bağımlıdır ve güncel olarak mevcut HF diyalizerlerle bile bu maddelerin klirensi, daha uzun tedavilerle daha fazla olacaktır. Çok uzun tedavi süreleri uygulandığı zaman, bağlayıcılar olmaksızın fosfor kontrolünün düzeldiği ve eritropoetin gereksiniminde azalma ile birlikte aneminin daha iyi kontrol edildiği de bildirilmiştir [127-129].

Kısa tedavilerin prognozu ile ilgili çalışmalar da çelişkili sonuçlar vermiştir. 12.000'den fazla hemodiyaliz hastasını içeren retrospektif bir analizde, Lowrie ve Lew, tedavi süreleri 3 saat veya daha kısa olduğu zaman ölüm riskinde ilerleyici bir artış saptamıştır (4 saatten uzun tedavi süreleri ile karşılaştırıldığında) [11]. Benzer şekilde Held ve ark. rastgele seçilen 600 kronik hemodiyaliz hastasını içeren bir örnekte, 3 yıllık nisbi mortalite riskini, seansı 3.5 saatten kısa olanlarda 2.18 ve 3.5 saatten uzun olanlarda 1.17 olarak saptamıştır [12]. Ancak bu çalışmalar yüksek etkinlikli hemodiyaliz tedavilerini kapsamamaktadır ve diyaliz dozu için kontrol kullanmamıştır. Diğer taraftan, bazı araştırmacılar, yeterli üre klirensini sürdürmek için yüksek etkinlikli hemodiyaliz yöntemleri kullanıldığında, kısa diyaliz ile kısa vadede olumlu deneyimler bildirmişlerdir. Örneğin Keshaviah ve Collins, kronik hemodiyaliz hastalarının çoğunda, 1 yıllık takipte mortalitede artış olmaksızın tedavi sürelerini başarılı bir şekilde 3 saatin altına çekebilmişlerdir [130]. Yine de, güncel çalışmaların sınırlılıkları göz önüne alındığında, doz ve zamanın morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri arasında ayırım yapmak zordur, çünkü bu spesifik konularla ilgili geniş ve kapsamlı çalışmalar yoktur.

Kısa hemodiyaliz çekicidir, çünkü hasta ve personelin rahatlığı ile birlikte maliyette düşüş sağlar. Ancak, kısaltılmış tedavilerde, konvansiyonel hemodiyalizde geçerli olan yeterlilik gereksinimlerinin aynıları geçerlidir.

### **3.6.3 Uzatılmış Hemodiyaliz**

1960'larda 7-10 saat olan seanslarda toksin klirensi yüksek olmasada antihipertansif ilaç kullanımına gerek kalmaksızın yeterli volüm uzaklaştırılması ve

iyi kan basıncı düzeyleri sağlanıyordu. Hemodiyaliz teknikleri ve etkinliği geliştirildikçe yeterli bir hedef olarak görülen  $Kt/V > 1.2$  daha kısa sürede sağlanır oldu. Ancak tüm bu başarılarla rağmen sıvı uzaklaştırılmaları bozulmuş, ya kilo fazlaları ile diyalizden çıkmalar ya da ciddi hipotansif ataklar ve diyaliz intoleransları ile sonuçlanmıştır. Ayrıca kardiyovasküler komplikasyonlarda yüksek insidans devam etmiştir [29].

Tassin grubu (Fransa) tarafından haftada 3 kez 8 saatlik hemodiyaliz tedavisinin uzun dönem sonuçları açıklandığında fazla eritropoetin kullanmadan yüksek hematokrit düzeyi, antihipertansif ilaç kullanmadan çok düşük hipertansiyon insidansları ve 10 yıllık sağ kalım % 69 oranında yüksek ve eşsiz olarak rapor edilmiştir [16,127,131]. Tassin ve İsveç (4 saatlik standart HD) çalışmalarını karşılaştırırsak KB kontrolünün  $Kt/V$  den bağımsız olduğu saptanmıştır [57]. Diğer taraftan Tassin hastalarının bir kısmı 8 saatlik seanstan 5 saatlik seansa çekildiklerinde  $Kt/V$  1.89'dan 1.79'a gerilerken bir yıl sonunda ortalama KB 10 mmHg den daha fazla artmıştır [132].

Uzatılmış HD küçük ve orta moleküllü toksinlerin temizlenmesinde, anemi ve hipertansiyon kontrolü için mükemmel sonuç vermekte ve optimal HD konsepti için daha akla yatkın gibi görülmektedir. Pek çok açıdan yararlı gibi görülsede sürvi üzerinde kesin sonuçları ortaya konmamıştır. Bunun yanında pahalı olması, hastalar tarafından uzun süre diyalizde zaman geçirilmesinin tercih edilmemesi, hemodiyaliz merkezlerinde olanakların kısıtlı olması yöntemin dezavantajları olarak sayılabilir.

### **3.6.4 Hemodiyaliz Dozu ve Frekans İlişkisi**

#### **Diyaliz Yeterliliği:**

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

[133]. Ancak laboratuvar parametreleri, kantitatif hesaplamalar, yeterli diyaliz dozu gibi değerler kullanılarak “objektif diyaliz yeterliliği” ifade edilmesi gereksinimi National Cooperative Dialysis Study (NCDS) alışamasının ardından ortaya çıkmıştır [134]. Tartışmalar Hemodialysis Study (HEMO) sonuçları ile doruğa çıkmıştır [135].

#### **Diyaliz lmünün temelleri:**

Toksik moleküllerin tamamı tanımlanmamış olduğundan toksik soltleri temsil için çok uygun bir marker olan “re” diyaliz yeterliliği için model olarak kullanılmıştır (F.A. Gotch, 1994). Diyaliz yeterliliğinin sayısal objektif lm Frank Gotch ve John Sargent (bir matematikçi) tarafından 1970’li yılların başında geliştirilmiştir [136]. Ürenin diyaliz yetreliği ölümünde marker seçilmesi nedenleri remide kanda yükselmesi, düşük moleküler ağırlıkta (60 Da) olması, tek havuz modellemesi için kompartmanlar arası geçişinin hızlı olması, tüm vücut sıvılarına dağılması, diyaliz membranını kolay geçmesi, kanda ve diyalizat sıvısında kolay ve konsantrasyonun kesine yakın doğrulukla llmesi, protein metabolizmasının son ürünü olması ve diyetdeki protein alımıyla korele olmasıdır.

#### **Diyaliz dozu seçiminde hedeflerin belirlenmesi:**

Diyaliz dozu tartışmaları uzatılmış sürede diyaliz yapılmasıyla yeni yeni ortaya çıkmıştır. 1970’li yılların sonunda National Institutes of Health (ABD) yeterli diyaliz kantitatif kriterlerinin saptanması için NCDS çalışmasına sponsor olmuştur [134]. Burada Low-Flux membran kullanılarak zaman “2.5–3.5 saate karşı 4.5–5.0 saat” ve TAC re (intradiyalitik ve interdiyalitik ortalama üre değerlerini yansıtır) “100 karşı 50 mg/dl” 2x2 değişkenli zaman ve diyaliz yeterliliği çalışması dizayn edilmiş ve yetersiz diyaliz lt olarak yüksek mortalite oranı kabul edilmiştir. İlk sonuçlarda düşük TAC re yetersiz tedaviyi kanıtlamış, ancak tedavi süresi uzun süreli diyalizde daha yararlı gibi görülsede istatistiksel fark saptanmamış (P=0.06). NCDS alışması low-flux cuprophane diyalizör, asetatlı tampon kullanılarak yapılmıştır. NCDS alışması işığında daha üstün diyaliz teknikleri (high-flux, sentetik membranlar ve bikarbonatlı tamponlar) geliştirilmiştir.

Kt/V eşitliği (V: Üre dağılım hacmi, t: zaman, K: Üre klirensi) hesaplanarak Keshaviah tarafından yorumlanmıştır ve Kt/V <0,8 iken klinik olaylar fazla, Kt/V >1,2 iken klinik olayların düşük olduğu rapor edilmiştir [137]. Daha sonraki yıllarda

Kt/V ile mortalite arasında ilişki doğrulanmıştır. Böylece sürenin uzatılmasından ziyade Kt/V'nin yükseltilmesinin mortalite azaltılmasında daha yararlı olduğu kabul edilmiştir. 1993 yılında Owen tarafından 13.473 hastanın retrospektif analizinde üre azaltılma oranı %60 tan düşük ve serum albümin 4 gr/dl altında iken artmış mortalite oranları rapor edilmiştir [138]. Collins 1.800 hastalık başka bir retrospektif çalışmada tek havuz Kt/V nin hasta sağ kalımında bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamıştır [139]. Daha sonra Japon Hasta Kayıt Komitesi 50.000 hastalık seride Kt/V 1.8'ye doğru çıkartıldıkça ölüm riskinin progressif azalarak hayatta kalma şansının arttığını rapor etmiştir [140].

Diyaliz dozu için kılavuzlar: literatür raporları ışığında ilk olarak Amerikan DOQI 1997, K-DOQI 2001 ve European Best Practice Guidelines 2002 kılavuzları yayımlanmıştır. K-DOQI Guidelines tek havuz için Kt/V en az 1.2 olmalı, üre azaltılma oranı %65 ten fazla olmalı şeklinde yer almıştır [141]. The European Best Practice Guidelines üre için tek havuz Kt/V'yi en az 1.4 olarak daha yüksek değer kabul edilmiştir [142].

### **3.6.5 High-Flux Hemodiyaliz**

HF membranların hepsi, KoA üre ile tanımlandığı şekilde yüksek etkinliktedir. Daha büyük delik boyutu ve su permeabilitesi yüksek bir ultrafiltrasyon (UF) katsayısına yol açar, uygulanan transmembran basıncı (TMP) mmHg'si başına bir saatte uzaklaştırılan hacim (mL) olarak tanımlanır. HF membranlar, genellikle 15 mL/saat/mmHg TMP'den daha yüksek UF katsayısı olan membranlar olarak tanımlanır. Bu değer tarihsel önemi vardır, çünkü 15'in üzerinde UF katsayıları olan diyalizerleri kullanırken UF hatalarını önlemek için hassas UF sistemleri gerekli olmuştur. Günümüzde mevcut diyaliz makinelerinin çoğunda, hassas UF kontrolü standart bir özelliktir. Diyaliz membranlarında, akımın özelliğini belirlemek için diğer bir yol  $\beta_2$ -mikroglobulin klirensinin kullanılmasıdır.  $\beta_2$ -mikroglobulin diyalizle ilişkili amiloidozda (DRA) rol oynayan 11.8-kD büyüklükte bir moleküldür. Low-flux HD'e göre High-flux HD ile orta büyüklükteki moleküllerin (1000-15000 molekül ağırlığında) temizlenmeleri daha başarılıdır [4,5].

**Tablo 10:** Konvansiyonel, yüksek etkinlikli ve yüksek akımlı membranlar

Özellik	Konvansiyonel Yüksek etkinlikli Yüksek akımlı		
KoA üre (ml/dk)	<450	>450	>450
Üre klirensi (ml/dk)	<200	>200	>200
KUF (ml/dk Hg/saat)	<15	Değişken	>15
B <sub>2</sub> -mikroglubulin klirensi (ml/dk)	<10	Değişken	>20

KoA üre: kütle transfer katsayısı, KUF: ultrafiltrasyon katsayısı

### 3.6.6 Yüksek Etkinlikli, Yüksek Akımlı Tedavilerin Klinik Uygulamaları

Yüksek etkinlik ve yüksek akım tedavileri, konvansiyonel hemodiyaliz tekniklerine göre birçok avantaj sağlar. Bu avantajlardan bazıları daha iyi hasta prognozu ile ilişkilidir. Geniş yüzeyli membranlar (düşük molekül ağırlıklı solütler için yüksek KoA'lara yol açan) nedeni ile hem HE, hem de HF diyalizerler, üre dağılım hacimleri yüksek olan iri hastalara yeterli diyaliz uygulayabilirler. Yüksek akımlı diyalizörler geniş gözenekli olmaları nedeni ile KBY hastalarının kronik komplikasyonu olan amiloidozda rol oynayan  $\beta_2$ -mikroglobulin gibi orta ve büyük molekül ağırlıklı toksinler için ek yarar sağlayabilir. Bazı çalışmalar HF tedavisi uygulanan hastalarda önemli derecede düşük  $\beta_2$ -mikroglobulin düzeyleri saptamıştır [14,143-145]. 24 ay boyunca dört farklı diyaliz tekniğine randomize olarak ayrılmış olan 380 hastayı kapsayan prospektif, çok merkezli bir çalışmada, Locatelli ve ark. HF polisüfon membranlar kullanarak hemodiyafiltrasyon (%16 azalma) veya hemodiyaliz (%23 azalma) uygulanan hastalarda önemli derecede  $\beta_2$ -mikroglobulin azalması gösterilmiştir. Bunun tersine, cuprophane veya düşük akım polisüfon hemodiyaliz grubuna ayrılanlarda  $\beta_2$ -mikroglobulin düzeylerinde değişiklik olmamıştır [143]. Diyaliz öncesi  $\beta_2$ -mikroglobulin düzeyleri ile DRA arasında direkt bir ilişki gösterilememiş olmasına rağmen, Kuchie ve ark. HF polisülfon membran grubuna ayrılan hastalarda, düşük akım cuprophan membran grubu ile karşılaştırıldığında, 8 yıl sonraki takipte, karpal tünel sendromu ve/veya osteoartiküler lezyonların insidansının anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptamışlardır [144,145].

Konvektif klirens ek olarak  $\beta_2$ -mikroglobulinin ve diğer büyük moleküllerin uzaklaştırılmasının artması, HF membran yüzeyinin hidrofobik özelliği ile ilişkili (üremik toksinlerin adsorpsiyonuna yol açar) olabilir [146]. Bu mekanizma aktive

kompleman ve sitokinlerin uzaklaştırılmasında katkıda bulunabilir (enflamasyon azalır). HF membranların biyokompatibiliteleri daha fazladır (kanın ile membranın temasında daha az inflamatuvar reaksiyon olur).

Net etki, kompleman ve sitokinlerin daha az aktive olması, daha az granulositopeni, trombositopeni ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasıdır [147]. Retrospektif çalışmalarla desteklenmiş olan yüksek membran biyokompatibilitesine bağlı sonuçlar, koroner arter hastalığı ve enfeksiyona bağlı azalmış mortalite ile birlikte genel mortalitede azalma, protein katabolizma hızında düşüş, beslenmede düzelme ve hipotansiyon gibi diyalizle ilişkili semptomlarda azalmadır [15,148-151].

Yüksek akımlı membranların diğer potansiyel yararları, eritropoetin direncinde azalma, lipid profilinde düzelme, HDL kolesterolde artış, trigliserid düzeylerinde azalma ve ateroskleroz ve DRA patogenezinde rol oynayan ileri glikozilasyon son ürünlerinin uzaklaştırılmasıdır [152-157]. Ayrıca HE ve HF tedavileri daha kısa tedavi sürelerine olanak verir ve bu özellik bunların kullanımı için temel motive edici güç olmuşturmaktadır.



## IV. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hemodiyaliz tedavisi altında sıkı volüm kontrolü metodu uygulanan KBY hastalarında yüksek etkinlikli “high-flux diyaliz” (HFD) ile standart etkinlikli “low-flux diyaliz” (LFD)’in kardiyovasküler fonksiyonlar ve endotel fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla randomize, prospektif, 1 yıl süren klinik takipli çalışma dizayn edildi. Hastalara verilecek kısaltılmış ve yüksek verimli diyaliz tedavisi hakkında bilgilendirilme yapıldıktan sonra yazılı hasta onayları alındı.

### 4.1 Hasta Seçimi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi diyaliz merkezinde hemodiyaliz (HD) tedavisi alan 52 KBY hastası Mart 2004-Nisan 2005 tarihleri arasındaki dönemde 1 yıl takip edildi. Çalışmaya kabul edilme şartları en az 3 aydır bu merkezde hemodiyaliz tedavisi almakta olması, belirgin kalp bozukluğu olmaması, diyabetik olan hastalarda diyabetin ve kan şekeri düzeylerinin kontrol altında olması, sıkı volüm kontrolü yapılarak kan basıncı (KB) regüle edilmiş ve sıkı volüm kontrolünü sağlamak için ciddi anlamda (4-5gr/gün altında) tuz kısıtlanmasını benimsemiş ve başarıyla uygulamış olması, başlangıçta arteriyovenöz fistül resirkülasyon testinin %10’un altında olması. Bu şartları tamamlayan 52 hasta randomize edilerek iki gruba ayrıldı (HFD n=26, LFD n=26).

### 4.2 Dizayn

Standart hemodiyaliz (LFD) grubuna haftada 3 gün, 4 saatlik seans, 250-350 ml/dk kan akım hızı, 500 ml/dk diyalizat akım hızı, diyalizat sodyum konsantrasyonu 133 mmol/L, KoA 226-276 (kan akım hızı ile doğru orantılı) Fresenius F 7 marka ve Nipro FB-150 H marka biyoyumlu diyalizör kullanıldı. High-flux diyaliz (HFD) grubunda haftada 3 gün, 2.5 saatlik seans, 450-500 ml/dk kan akım hızı, 800 ml/dk diyalizat akım hızı, diyalizat sodyum konsantrasyonu 133 mmol/L, Fresenius F80 polysulfone (KoA 945) marka ve TORAY BS-1.3 Torayfulfone (KoA 794) marka biyoyumlu diyalizörler kullanıldı. LFD grubunda 3.0 kg üzerinde interdiyalitik kilo

alımlarında, HFD grubunda 2.0 kg üzerinde interdiyalitik kilo alımlarında diyaliz süreleri 30 dk uzun tutuldu.

Tüm hastalarda çalışma dönemi içinde her ay rutin hematoloji, biyokimyasal, telekardiyografi tetkikleri yanında çalışma başlangıcında, altıncı ayda ve onikinci aylarda ilaveten koagülasyon, imminoloji, ekokardiyografi, testleri yapılarak sonuçların analizi yapıldı. Tüm hastaların 52 haftalık bu takip döneminde diyalize devam oranları, her seansta sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri (diyaliz seans girişine, diyaliz sırasında her saat başında, diyaliz sonunda), diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası ağırlıkları ölçüldü, interdiyalitik kilo alımları (İDKA) hesaplandı.

Tüm ağırlık ölçümleri kalibrasyonu yapılmış, dijital sonuç veren hassas tek bir baskül ile yapıldı. Tüm kan basıncı ölçümleri hastanın istirahat döneminde, oturur pozisyonda, kalibrasyonu yapılmış sfingomanometreler ile diyaliz merkezinde görevli deneyimli hemşire grubu tarafından ölçüldü. Her hastanın 52 hafta, haftada 3 diyaliz seansı verileri tek tek kayıt altına alındı. Seans sırasında hipotansif ataklar (hastalarca tolere edilemeyen ve 50-200 ml izotonik sodyum sıvısı verilmesini gerektiren KB düşüklükleri), intravenöz 1,25 (OH) D3 vitamini ve subkutan eritropoetin ve antifosfat ilaç tedavileri not edildi.

Kardiyovasküler yapıların takibi bazal, 6.ay ve 12.ayda ekokardiyografi ile kısa interdiyalitik günde deneyimli bir kardiyolog tarafından yapıldı.

Endotel fonksiyon markerleri bazal, 6.ay ve 12.ayda homosistein, CRP, vWF ve D-dimer ölçümleri ile yapıldı.

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

### **4.3 Örneklerin Alınması ve Çalışılması**

Tüm kan örnekleri tetkik ayı ikinci haftasında, haftanın ikinci seans günlerinde (Çarşamba, Perşembe günleri, kısa interdiyalitik günden sonra) diyaliz seansında arteriyel hat yolundan alındı. Giriş kan örnekleri seans başlangıcındaki ilk 15-20'ci saniyeler arasında 50-70ml/dk kan akımı hızında iken alındı. Diyaliz sonu kan örnekleri, seansın tamamlanmasına 2-3 dakika kala kan akım hızı 50-70 ml/dk ya düşürülüp 2-3 dk beklendikten sonra arteriyel hattan alındı. Tüm örnekler

bekletilmeden hastanemiz merkez laboratuvarında örneklerin alındığı aynı günde analiz edildi. Hiçbir kan örneği saklanarak başka bir günde analiz edilmedi.

Hemodiyaliz giriş kan örnekleri her hastadan 10 ml alındı. Bu kanın 2 ml'si %7.5'lik EDTA'dan 0,04 ml içeren tüpe alınarak Hematoloji parametreleri analizi, 1,8 ml'si 0,129 Molar Sitrat içeren tüpe alınarak Koagülasyon parametreleri analizi, 2 ml kan örneği normal (katkısız) tüpe alınarak immünoloji laboratuvarına CRP analizi, kalan 4,2 ml kan örneği normal (katkısız) tüpe alınarak Biyokimyasal parametreler, paratiroid hormon (PTH) analizleri için merkez laboratuvara gönderildi. Çıkış kan örnekleri 3 ml kan örneği normal (katkısız) tüpe alınarak biyokimyasal analizler yapıldı.

Hematolojik tam kan sayımı Beckman Coulter Gen's System 2, Miami, USA diyagnostik otoanalizör cihazı ile saptandı. Bu analizden hemen sonra bu tüpteki kan Shimadzu Fluorescence Dedector, Shimadzu Corporation, JAPAN cihazında ClinRep: Chemicals+Instruments GmbH Labortechnik Munich, GERMANY kiti kullanılarak Homosistein düzeyleri saptandı.

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

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

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

Teleradyografiler her ay tetkik gününde diyaliz öncesi çekildi.

Ekokardiyografiler 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.

Bu 52 haftalık takip döneminde hastaların herhangi bir nedene bağı hastaneye yatış, özellikle enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıktan yatışlar, hastanede yatma süresi, herhangi bir nedene bağı ölümler kayıt edildi.

#### **4.4 Çalışma Dışı Kalma Kriterleri**

Çalışma döneminde HFD diyalizörü hastaların tolere edememesi, hastaların kendi keyfi tercihleri, sıkı volüm kontrolü metoduna uymamaları halinde çalışma dışı bırakma, herhangi bir nedene bağı mortalite artışı, morbidite artışı olması çalışmayı sonlandırma kriteri olarak belirlendi.

#### **4.5 İstatiksel Analizler**

Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplarda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 12.0 for Windows paket program kullanılarak yapıldı.

Gruplarda demografik özelliklerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Gruplardan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analiz (ANOVA) testi ve post ANOVA testleri Tukey B ve Scheffe testleri kullanıldı. Ayrıca iki grubun verilerinin karşılaştırılmasında unpaired T testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak  $p<0.05$  alındı.

## V. BULGULAR

Çalışma başlangıcında HFD ve LFD gruplarına 26'şar hasta seçildi. Her iki grupta 19'ar hasta 52 haftalık çalışma dönemi tamamladılar.

Çalışma dışı bırakılan hastaların akıbeti: HFD grubunda 2 hasta çalışma dönemi içinde başka bir diyaliz merkezine geçiş yaptı, 2 hasta kendi isteği ile standart HD tedavisine geçti, 3 hasta tuz ve volüm kontrolünü sağlayamadıkları ve interdiyalitik kilo alımı (İDKA) fazla olduğu için çalışma dışı bırakıldı. LFD grubunda 4 hasta başka bir diyaliz merkezine geçti, 1 hasta periton diyaliz tedavisine geçti, 2 hasta çalışma döneminde öldü.

Çalışmayı tamamlayan hastalarının demografik özellikleri Tablo 11'de sunulmuştur. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, diyabetik hasta oranı, ortalama hemodiyalize girme süreleri bakımından istatistiksel bir farklılık bulunmadı. Hemodiyaliz kan akım hızları HFD grubunda 450±55 ml/dk, LFD grubunda 301±55 ml/dk olarak istatistiksel farklı bulundu (P<0.000). HFD etkinliği ve kısaltılmış seansta diyaliz yeterliliği için yüksek kan akım hızı tedavinin temelidir.

**Tablo 11:** Hastaların bazal demografik verileri ve kan akım hızları

	High Flux (n=19)	Low flux(n=19)	P
Yaş (yıl)	50±15	53±14	NS
Cinsiyet (♀/♂)	8/11	10/9	NS
VYA (m <sup>2</sup> )	1.6±0.15	1.6±0.2	NS
DM (+/-)	3/16	3/16	NS
HD süresi (ay)	50±29	43±35	NS
Akım hızı (ml/dk)	450±55	301±55	0.000
Seans süresi(saat)	2.5±0.4	4.0±0.5	0.000

VYA:Vücut yüzey alanı DM:Diabetes mellitus HD:Hemodiyaliz NS:Non Significant

Tüm hastalarda 12 ay boyunca her ay tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikler yapıldı. Bu parametrelerin bazal, 6.ay ve 12.ay sonuçları, grupların kendi içinde ve diğer grubun aynı dönemi ile karşılaştırılarak sonuçları Tablo12'de sunulmuştur. Hemoglobün, kalsiyum, albümin, total kolesterol, trigliserid, üre için

Kt/V ve normalleştirilmiş protein katabolizma hızı sonuçları bakımından her iki grupta benzer sonuçlar saptandı ve aralarında istatistiksel farklılık saptanmadı. HFD grubunda olmayıp sadece LFD grubunda fosfor ve paratiroid hormon düzeyleri 6. ay sonuçları ile 12.ay sonuçları arasında istatistiksel fark bulundu (fosfor ve PTH için sırasıyla P=0.012 ve P=0,025).

**Tablo 12:** Hematolojik, biyokimyasal, diyaliz yeterliliği ve protein katabolik hız sonuçları

Parametreler	High flux (n=19)				Low flux (n=19)			
	Bazal	6. Ay	12. Ay	P	Bazal	6. Ay	12. Ay	P
Hemoglobin(gr/dl)	11±1.2	11±1.3	11±1.3	NS	10±1.4	11±1.4	11±1.4	NS
Kalsiyum (mg/dl)	9±0.7	10±1.2	10±0.8	NS	9±1.1	10±1.2	9±0.8	NS
Fosfor (mg/dl)	4.7±1.4	5.0±1.7	5.4±1.8	NS	4.8±1.6	4.6±1.4	6.0±1.3 <sup>a</sup>	0.012
Albümin (g/dl)	4.0±0.4	4.0±0.3	4.1±0.4	NS	4.0±0.6	3.9±0.3	4.0±0.3	NS
TK (g/dl)	156±30	158±30	177±36	NS	189±44	187±41	198±46	NS
TG (g/dl)	163±87	170±67	190±117	NS	227±102	247±147	188±73	NS
PTH (pg/ml)	125±131	154±122	213±144	NS	180±107	134±82	226±111 <sup>b</sup>	0.025
Kt/V üre	1.50±0.3	1.52±0.3	1.45±0.3	NS	1.72±0.5	1.76±0.5	1.60±0.3	NS
nPKH (g/kg/gün)	1.24±0.2	1.31±0.3	1.21±0.2	NS	1.37±0.4	1.38±0.4	1.34±0.3	NS

TK: Total kolesterol; TG: Trigliserit; PTH: Parathormon; nPKH: Normalleştirilmiş protein katabolizma hızı. <sup>a</sup>: 6. ay ile 12. ay; <sup>b</sup>: 6. ay ile 12. ay karşılaştırılması

Her hasta için ayrı ayrı 52 hafta boyunca toplam 156 seansta İDKA, diyaliz öncesi sistolik ve diyastolik KB ve intradiyalitik hipotansiyon epizotları, diyaliz sonu sistolik ve diyastolik KB monitörizasyonu yapıldı. Tüm hastalar için bu parametrelerin medyan değerleri saptandı ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Günlük tuz alımını 4-5 gr altında tutmaya çalışan ve tuz rejimini ciddiyle sürdüren, susadıklarında su içmesi kısıtlanmayan çalışma hastaları başarılı bir sıkı volüm kontrolü metodu uygulamışlardır. Sonuçları Tablo 13'te sunulmuştur.

Hem HFD grubunda hem de LFD grubunda hiçbir hasta antihipertansif ilaç kullanmadı. HFD grubunda ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay İDKA sonuçları 1.6±0.6, 1.4±0.4, 1.5±0.5 ve 1.9±0.5, 1.8±0.7, 1.9±0.6 kg saptandı. Bu değerler “başarılı volüm kontrolü” sonuçları olarak göze çarpmıştır. HFD ve LFD grupları kendi içinde İDKA bakımından istatistiksel fark saptanmadı.

İDKA HFD 6.ay ile LFD 6.ay değerleri arasında  $p<0.037$  istatistiksel anlamlı fark, HFD 12.ay ile LFD 12.ay değerleri arasında  $p<0.044$  istatistiksel anlamlı fark saptandı (HFD grubunun daha düşük İDKA alımı).

**Tablo 13:** Hasta kan basınçları, interdiyalitik kilo alımları ve hipotansif epizodları

	High flux (HFD) (n=19)				Low flux (LFD) (n=19)			
	Bazal	6. Ay	12. Ay	P	Bazal	6. Ay	12. Ay	P
İDKA (kg)	1.6±0.6	1.4±0.4	1.5±0.5	NS	1.9±0.5	1.8±0.7 <sup>a</sup>	1.9±0.6 <sup>b</sup>	NS
Giriş SKB (mmHg)	106±11	110±14	107±14	NS	113±14	122±14 <sup>c</sup>	115±17	NS
Giriş DKB (mmHg)	63±6	66±8	66±8	NS	70±9	73±9 <sup>d</sup>	70±10 <sup>e</sup>	NS
Çıkış SKB (mmHg)	91±23	95±15	94±13	NS	99±10	105±8 <sup>f</sup>	96±15	NS
Çıkış DKB(mmHg)	58±9	59±8	57±7	NS	61±9	63±7	61±10	NS
Hipotansiyon (%)		2.8±4	2.1±3	NS		3.7±3	4.0±3 <sup>g</sup>	NS

İDKA:İnterdiyalitik kilo alımı SKB:Sistolik kan basıncı DKB:Diyastolik kan basıncı  
<sup>a</sup>:  $p<0.037$  HF 6. ay ile LF 6. ay <sup>b</sup>:  $p<0.044$  HF 12. ay ile LF 12. ay <sup>c</sup>:  $p<0.018$  HF 6. ay ile LF 6. ay  
<sup>d</sup>:  $p<0.014$  HF 6.ay ile LF 6. ay <sup>e</sup>:  $p<0.023$  HF 12. ay ile LF 12. ay <sup>f</sup>:  $p<0.02$  HF 6. ay ile LF 6. ay  
<sup>g</sup>:  $p<0.03$  HF 12. ay ile LF 12. ay

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay diyaliz giriş SKB sonuçları 106±11, 110±14, 107±14 ve 113±14, 122±14, 115±17 mmHg saptandı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay diyaliz giriş DKB sonuçları 63±6, 66±8, 66±8 ve 70±9, 73±9, 70±10 mmHg saptandı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay diyaliz çıkış SKB sonuçları 91±23, 95±15, 94±13 ve 99±10, 105±8, 96±15 mmHg saptandı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay diyaliz çıkış DKB sonuçları 58±9, 59±8, 57±7 ve 61±9, 63±7, 61±10 mmHg saptandı.

Tüm kan basıncı sonuçları KBY hastaları için önerilen hedef KB değerleri içinde olduğu saptandı. Giriş SKB 6.ay sonuçları HFD grubunda  $p<0.018$  istatistiksel anlamda daha düşük bulundu. Giriş DKB 6.ay sonuçları HFD grubunda  $p<0.014$  istatistiksel anlamda daha düşük bulundu. Giriş DKB 12.ay sonuçları HFD grubunda  $p<0.023$  istatistiksel anlamda daha düşük bulundu. Çıkış SKB 6.ay sonuçları HFD grubunda  $p<0.02$  istatistiksel anlamda daha düşük bulundu.

HFD grubunda ve LFD grubunda sırasıyla ilk 6 ay ve ikinci 6 ay döneminde hipotansif atak sayısı sonuçları %2.8±4, %2.1±3 ve %3.7±3, %4.0±3 saptandı. HFD ve LFD grupları içinde istatistiksel fark olmazken, 12. ay sonuçları HFD grubunda LFD grubuna göre p<0.03 istatistiksel anlamda daha düşük bulundu.

Genel olarak HFD grubu hastalarda daha düşük KB düzeyleri, daha düşük İDKA ve daha az hipotansif atak saptandı. Bu muhtemelen KBY hastalarının diyalizde geçen zamanlarının daha az olmasını arzu etmeleri ve sıkı volüm kontrolü metoduna daha sadık kalmaları sonucunda olduğu söylenebilir. Bu “kısıtlanmış diyalizin” hastalar üzerindeki motivasyon üstünlüğü olarak kabul edilebilir.

HFD grubundan 3 hasta yeterli tuz kısıtlaması yapmadıkları ve volüm kontrolünü sağlayamadıkları için çalışmadan çıkartıldı. Bu hastalarda ortalama İDKA 3.0±0.3 kg, giriş SKB 163±16 mmHg, giriş DKB 95±5 mmHg olarak saptandı. Ortalama 3 litre sıvının kısa sürede uzaklaştırılması hemodinamik oteoregülasyonu bozmakta, hastaların toleransı bozulmakta, ayrıca volüm yüklenmeleri sonucu sistemik kan basıncı ve sol ventrikül hipertrofisi bozukluklarının devam ederek yüksek kardiyovasküler risk oluşturması nedeniyle bu 3 hasta HF diyalizi dışı ve çalışma dışı bırakıldı.

Sıkı volüm kontrolü metodu esasen total vücut sıvısı, ekstrasellüler volüm, sistemik arteriyel KB kontrolü sağlanması için patogenetik açıdan doğru bir tedavi metodudur. KBY ve ilişkili kardiyovasküler hasarlanma doğrudan Ekokardiyografi (EKO) yöntemiyle gösterilebilir. Çalışma EKO sonuçları Tablo 14’te sunulmuştur.

**Tablo 14:** Hastaların ekokardiyografik bulguları

	High flux (HF) (n=19)				Low flux (LF) (n=19)			
	Bazal	6. Ay	12. Ay	P	Bazal	6. Ay	12. Ay	P
SAİ (cm/m <sup>2</sup> )	2.2±0.4	2.1±0.4	2.3±0.4	NS	2.3±0.3	2.0±0.3	2.3±0.3	NS
SÇİ (cm/m <sup>2</sup> )	1.9±0.4	2.0±0.4	1.9±0.3	NS	1.7±0.3	1.7±0.3	1.8±0.3	NS
DÇİ (cm/m <sup>2</sup> )	2.8±0.4	2.9±0.5	2.8±0.4	NS	2.7±0.4	2.7±0.3	2.8±0.3	NS
İVS (cm/m <sup>2</sup> )	0.67±0.13	0.66±0.11	0.66±0.08	NS	0.77±0.17	0.70±0.12	0.73±0.10	NS
AD (cm/m <sup>2</sup> )	0.60±0.10	0.60±0.10	0.63±0.08	NS	0.70±0.15	0.67±0.12	0.66±0.12	NS
SVKİ (g/m <sup>2</sup> )	100±21	107±31	104±26	NS	109±35	96±29	106±26	NS
EF (%)	60±8	59±11	60±9	NS	60±6	62±8	64±8	NS

SAİ:sol atriyum indeksi SÇİ:sol ventrikül sistolik çap indeksi DÇİ:sol ventrikül diyastolik çap indeksi  
İVS:interventriküler septum AD:sol ventrikül arka duvar SVKİ:sol ventrikül kitle indeksi  
EF:ejeksiyon fraksiyonu



HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay sol atriyum indeksi (SAİ) sonuçları  $2.2\pm 0.4$ ,  $2.1\pm 0.4$ ,  $2.3\pm 0.4$  ve  $2.3\pm 0.3$ ,  $2.0\pm 0.3$ ,  $2.3\pm 0.3$   $\text{cm/m}^2$  olarak saptandı. İstatiksel fark saptanmadı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay sol ventrikül sistolik çap indeksi (SÇİ) sonuçları  $1.9\pm 0.4$ ,  $2.0\pm 0.4$ ,  $1.9\pm 0.3$  ve  $1.7\pm 0.3$ ,  $1.7\pm 0.3$ ,  $1.8\pm 0.3$   $\text{cm/m}^2$  saptandı. İstatiksel fark saptanmadı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay sol ventrikül diyastolik çap indeksi (DÇİ) sonuçları  $2.8\pm 0.4$ ,  $2.9\pm 0.5$ ,  $2.8\pm 0.4$  ve  $2.7\pm 0.4$ ,  $2.7\pm 0.3$ ,  $2.8\pm 0.3$   $\text{cm/m}^2$  saptandı. İstatiksel fark saptanmadı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay inter ventriküler septum (İVS) kalınlığı sonuçları  $0.67\pm 0.13$ ,  $0.66\pm 0.11$ ,  $0.66\pm 0.08$  ve  $0.77\pm 0.17$ ,  $0.70\pm 0.12$ ,  $0.73\pm 0.10$ ,  $\text{cm/m}^2$  saptandı. İstatiksel fark saptanmadı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay sol ventrikül arka duvar (AD) kalınlığı sonuçları  $0.60\pm 0.10$ ,  $0.60\pm 0.10$ ,  $0.63\pm 0.08$  ve  $0.70\pm 0.15$ ,  $0.67\pm 0.12$ ,  $0.66\pm 0.12$   $\text{cm/m}^2$  saptandı. İstatiksel fark saptanmadı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) sonuçları  $100\pm 21$ ,  $107\pm 31$ ,  $104\pm 26$  ve  $109\pm 35$ ,  $96\pm 29$ ,  $106\pm 26$   $\text{g/m}^2$  saptandı. İstatiksel fark saptanmadı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal, 6.ay, 12.ay sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) sonuçları  $\%60\pm 8$ ,  $\%59\pm 11$ ,  $\%60\pm 9$  ve  $\%60\pm 6$ ,  $\%62\pm 8$ ,  $\%64\pm 8$  saptandı. İstatiksel fark saptanmadı.

Endotel disfonksiyonu hakkında bilgi veren markerler çalışma başlangıcında ve 12.ay sonunda elde edilerek ve Tablo 15'te sunulmuştur.

**Tablo 15:** Bazal ve 12.aydaki homosistein, d-dimer, vWF ve CRP düzeyleri

	High flux (HF) (n=19)			Low flux (LF) (n=19)		
	Bazal	12.Ay	P	Bazal	12.Ay	P
Homosistein (umol/L)	$8.4\pm 5$	$8.4\pm 3.7$	NS	$9.5\pm 6.2$	$12\pm 11$	NS
D-dimer (mg/L)	$193\pm 126$	$206\pm 143$	NS	$255\pm 167$	$238\pm 154$	NS
vWF (%)	$103\pm 64$	$146\pm 66$	NS	$110\pm 48$	$154\pm 57$	0.03
CRP (mg/L)	$6.1\pm 2.6$	$3.8\pm 1.4$	0.005	$6.0\pm 3.5$	$4.5\pm 2.1$	NS

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal ve 12.ay Homosistein sonuçları  $8.4\pm 5$ ,  $8.4\pm 3.7$  ve  $9.5\pm 6.2$ ,  $12\pm 11$  umol/L saptandı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal ve 12.ay D-dimer sonuçları  $193\pm 126$ ,  $206\pm 143$  ve  $255\pm 167$ ,  $238\pm 154$  mg/L saptandı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal ve 12.ay vWF sonuçları  $\%103\pm 64$ ,  $\%146\pm 66$  ve  $\%110\pm 48$ ,  $\%154\pm 57$  saptandı.

HFD ve LFD grubunda sırasıyla bazal ve 12.ay CRP sonuçları  $6.1\pm 2.6$ ,  $3.8\pm 1.4$  ve  $6.0\pm 3.5$ ,  $4.5\pm 2.1$  mg/L saptandı.

Her iki grupta tedavi alan hastaların farklı effisitedeki diyalizörler kullanması sonucu üremik toksin uzaklaştırılmasının farklı olması beklenmektedir. HFD  $\beta_2$  mikroglobulin gibi orta molekül ağırlıktaki toksinleri de uzaklaştırabilme kabiliyetinde olduğundan daha fazla üremik toksin uzaklaştırılması sağlandı. HFD yapılmasıyla hematopoez ve kemik metabolizması üzerindeki üremik toksik etkilerin daha az oranda olması, anemi ve renal osteodistrofinin daha kolay kontrol altına alınması olasıdır. Bu komplikasyonların tedavisi için kullanılan Eritropoetin, D-vitamini ve Ca asetat miktarları Tablo 16'da sunulmuştur.

HFD ve LFD gruplarında sırasıyla 12 aylık çalışma döneminde ortalama haftalık Eritropoetin kullanımı  $1791\pm 1247$  ve  $2416\pm 1383$  ünite/hafta, D-vitamini kullanımı  $0.71\pm 0.09$  ve  $0.93\pm 1.0$   $\mu\text{g}/\text{hafta}$ , Ca asetat kullanımı  $1174\pm 553$  ve  $1021\pm 374$  mg/gün olarak saptandı.

**Tablo 16:** Hastaların ilaç tüketimleri

	High flux (HF) (n=19)	Low flux (LF) (n=19)	P
Eritropoetin (Ü/hf)	$1791\pm 1247$	$2416\pm 1383$	NS
D-vitamini ( $\mu\text{g}/\text{hf}$ )	$0.71\pm 0.09$	$0.93\pm 1.0$	NS
Ca asetat (mg/gün)	$1174\pm 553$	$1021\pm 374$	NS

Eritropoetin ve D-vitamini tüketim miktarları HFD grubunda daha az olduğu göze çarparken istatistiksel fark saptanmadı. Ca asetat tüketim miktarı LFD grubunda daha az saptandı. Pratik bir sonuçla beklendiği gibi HFD grubunda daha fazla üremik toksin uzaklaştırılmasına bağlı olarak anemi ve kemik yapının düzeltilmesi için daha az miktarda ilaç desteği yapılması ile sonuçlanmıştır.

## VI. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği farklı birçok etiyolojik hastalığın ortak son bozukluğu olup renal replasman yöntemleri ile tedavi edilmektedir. Türkiye ve dünyada en sık uygulanan renal replasman yöntemi hemodiyalizdir. Modern tekniklerin kullanılmasına rağmen hemodiyaliz hastalarında ortalama yaşam süresi malign hastalığı olanlardan bile kısa olarak rapor edilmektedir. ABD’de 34.189 hastanın uzun dönem takibinde ilk yıl hastaların %59’u, ikinci yıl %73’ü ve beşinci yılda %90’ı kaybedildiği rapor edilmiştir [158]. Hemodiyaliz toplumunda bu erken ölümlerin nedenleri incelendiğinde kardiyovasküler hastalıkların tüm dünyada en önde geldiği görülmektedir [37]. Ölüme yol açan kardiyovasküler hastalıklar miyokard infarktüsü, aritmiler, konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı olarak belirlenmektedir. KBY hastalarında tüm bu kardiyovasküler ölüm nedenlerinin hipertansiyon temelinde oluşan remodelling sunucunda meydana geldiği gösterilmiştir. KBY’de GFR azalması sıvı ve elektrolit atılmasını bozmakta, vücutta sodyum ve sıvı tutulumu olmakta, volüm yüklenmesiyle beraber hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, sistemik inflamasyon, yaygın ateroskleroz ve erken kardiyovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Hipertansiyonun hem genel hem diyaliz popülasyonunda ölüm riski ile ilişkisi irdelenmiş diyaliz öncesi sistolik [21,64,65-68] ve diyastolik [159] kan basıncı yüksekliğinin kardiyovasküler ölüm riskini arttırdığı saptanmıştır.

Kontrolsüz HT diyaliz hastalarında iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve aritmi ve ölüm için güçlü bir gösterge olan SVH gelişmesine neden olur [160,161]. Diyaliz hastalarında KB ortalama 10 mmHg arttığında konjestif kalp yetmezliği, SVH gibi komplikasyon gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara nazaran kardiyovasküler mortalite %44 daha fazla olarak saptanmıştır [162]. Tersine HT kontrol altına alındığında kardiyovasküler mortalitenin azaltıldığı ve sağ kalımın uzatıldığı rapor edilmektedir [16].

Çalışmamızda her iki grup hastaya başarılı bir şekilde tuz ve volüm kısıtlanması uygulandı. Hiçbir antihipertansif ilaç kullanılmadan sistolik ve diyastolik KB her iki grupta normal sınırlarda tutulabildi. Düşük interdiyalitik kilo alımları ile ESV genişlemesi önleildi. 2.5 saat gibi kısa sürede HFD yapılmasıyla 12.

ayın sonunda olumsuz etkilenme olmadı. ESV kontrolü yapmadan kısa sürede HF diyalizi yapan diğer merkezlerde yüksek HT sıklığı rapor edilmektedir [163]. Hipertansiyon tedavisinde antihipertansif ilaç kullanan merkezler üçlü veya dörtlü ilaç kombinasyonu yapmalarına rağmen hastaların ortalama %75'inde başarılı olmadıklarını rapor ederlerken [163], tuz ve sıkı volüm kontrolü metodu uygulayan merkezler hiçbir antihipertansif ilaç kullanmadan %90 üzerindeki hastada normal kan basıncı sağladıklarını rapor etmektedirler [16].

Son yıllarda modern diyaliz yöntemleri ile kısa sürede diyaliz yapmaya başlayan merkezler çoğu kez doğru kuru ağırlığa ulaşmadan, antihipertansif ilaç kullanarak damar tonusunu etkileyerek normal kan basıncı sağlamışlar, ancak volüm yüklenmesi, sol ventrikül hipertrofisi ve artmış kardiyovasküler komplikasyonlarla karşı karşıya kalmışlardır. Diyaliz süresinin kısaltılması halinde; volüm durumu, kan basıncı kontrolü ve hasta sonuçlarının olumsuz etkilenmektedir [23]. Diyaliz süresi sadece solit madde klirensi sağlamak için değil aynı zamanda kan basıncı ve volüm kontrolü için de önemlidir. Geçmiş yıllarda uzatılmış sürede diyaliz yapılan merkezlerde doğru kuru ağırlığa ulaşılarak düşük hipertansiyon ve uzun yaşam süreleri elde edilmiştir. Kan basıncı kontrolü kısa (3-4 saat) ve uzun (8 saat) hemodiyaliz karşılaştırılarak yapılmış ve uzun diyalizin düşük hipertansiyon oranları, düşük kardiyovasküler morbidite ve uzun yaşam oranları ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [38,39]. 3-4 saatlik kısa diyaliz yapılan hastalarda KB kontrolü ilaç kullanımına rağmen çok düşük düzeylerde olurken [69], aksine 8 saatlik diyaliz yapılanlarda HT hemen hiç olmamaktadır [53]. Kısa sürede high-flux diyaliz yapılan HEMO çalışması hastalarında kombine antihipertansif ilaç kullanılmasına rağmen HT %75 sıklıkta rapor edilmektedir. Başarısız KB düzeyleri aslında yeterli sıvı kontrolü yapılamamasından kaynaklanmaktadır. Tuz alımının 4-5 gr/gün ile sınırlandırılması halinde ekstra sellüler sıvı genişlemeleri ve HT önlenmektedir.

Velasquez high-flux HD yapıldığında kan basıncı veya kullanılan antihipertansif ilaç düzeylerinde bir düzelme olmadığını rapor etmiştir [8]. Diyaliz dozu yükseltilmesi veya high-flux membranların kullanılması vazoaktif maddelerin yeterli olarak uzaklaştırmadığını, sebebinin ise ekstra sellüler sıvı artışına bağlı olarak bu vazoaktif maddelerin sentezinin arttığı hipotez edilmiştir. ESV genişlemesi

durumunda HT ortaya çıkmakta ve ESV kontrolü sağlanmasıyla normal KB düzeyleri sağlanabildiği çıkan kritik sonuçtur [8].

High-flux diyalizin mortalite üzerine etkilerinin incelendiği HEMO çalışmasında hastaların yaklaşık %75'inde antihipertansif ilaç almalarına rağmen dirençli HT olduğu rapor edilmiştir [64,163,164]. Artmış kan basıncı ve volüm yüklenmesi sonuçta sol ventrikül hipertrofisine neden olur [37,160,165].

Tassin grubunda da düşük hipertansiyon oranları olması uzatılmış diyalize bağlanmışken, çalışmamızda görüldüğü gibi başarılı sonuçlarda en büyük payın dikkatli ESV kontrolünden geçtiği sonucu çıkartılabilir.

Kısa diyaliz programının sürdürülebilmesi için hastaların az interdiyalitik kilo alması şarttır. Çalışmamızda interdiyalitik dönemde az kilo alımı sağlandı ve her seansta yeterli ultrafiltrasyon yapılarak kuru ağırlığa ulaşıldı. Tüm hastalar 12 ay boyunca çok kararlı bir şekilde susama ıstırabı çekmeden çalışmayı tamamladılar.

İntradiyalitik semptomatik hipotansiyon atakları başlıca İDKA fazla olduğu veya hızlı UF yapılan durumlarda ortaya çıkan, hastaların diyaliz toleransını bozan istenmeyen bir komplikasyondur. Çalışmamızda müdahale edilen hipotansif atak sayısı HFD grubunda %2.1, LFD grubunda %4.0 oldu. Özellikle yüksek kan akımında, 2.5 saatte kısa süre diyaliz yapılan HF grubunda tahmin edilenden çok daha az hipotansif atak saptandı. Bu durum muhtemelen HF sırasında daha iyi vazoaaktif üremik toksin uzaklaştırılmasına, endotel disfonksiyonunun daha iyi düzeltilmesine, sağlıklı kardiyovasküler fizyolojik homeostazın tesis edilmesine bağlı olduğu öne sürülebilir. Bu bulguya dayanılarak HFD'in kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde olumsuz değil olumlu etkilere neden olduğu da söylenebilir.

Kardiyovasküler mortalite sol ventrikülün yapısal, fonksiyonel veya perfüzyon bozukluğu sonucu meydana gelmektedir. Sol ventrikül bozukluğu sonucu pulmoner ödem, koroner arter perfüzyon bozukluğu sonucu miyokard infarktüsü veya anjina semptomları meydana gelir. Semptomatik kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı bulguları erken ölüm için birbirinden ayrı risklerdir [166] ve bu iki durumun kalp yetmezliği riskini arttırdığı bilinmektedir [167].

M-mod ekokardiyografi (EKO) SV hipertrofisi, dilatasyonu, sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu hatasız ölçen tanı yöntemidir [168]. SV kitle indeksi, SV volüm indeksi ve diyaliz hastalarındaki SV volüm oynamaları hesaplanabilir [169].

Kuru ağırlığın değerlendirilmesi amacıyla diyaliz sonrası günde EKO kullanılabilir ve uzun dönem klinik çalışmaların takibinde yararlanılabilir [168].

Çalışmamızda hipertansif hasta her iki grupta da saptanmadı. Dolayısıyla sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi önlenmiş oldu. Sol ventrikül kitle indeksi her iki grupta normal düzeylerde saptandı. Yine hastalarımızda sol ventrikül diyastolik çapları, ejeksiyon fraksiyonları normal insanlardaki düzeylerde elde edildi. Bu sonuçlar KBY hastaları için alışılmamış derecede iyi kardiyovasküler bulgular olarak göze çarpmaktadır.

Kanada ekokardiyografi grubu tarafından seçilen diyaliz hastalarına yıllık EKO tetkikleri yapılmış ve diyaliz tedavisi başladıktan sonra SV dilatasyonu ve kompensatuvar hipertrofisi geliştiği rapor edilmiştir [170]. SV boşluğu indeksi diyalize başladıktan sonra önce kuvvetli bir dilatasyon, sonra hafif gerilemeler şeklinde seyrettiğini rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada SV kitle indeksi sonuçları bizim sonuçlarımızdan %50 daha fazla rapor edilmiştir. Diyalize başlarken sistolik disfonksiyonu olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 38 ay olarak saptanmışken başlangıçta normal EKO olan hastalarda 188 ay olarak saptanmıştır [169]. İkinci yıldan sonraki ölümlerde başlangıçta EKO bulguları normal olan hastaların sağ kalımı belirgin daha fazla olmuştur [169].

Başka araştırmacılar normal kan basıncı olan hastalarında çok yaygın oranda sol ventrikülde hipertrofi, dilatasyon ve düşük ejeksiyon fraksiyonları rapor etmektedirler. Bu durum HT kontrolü için antihipertansif ilaç kullanılmasına bağlıdır. Damar yanıtı değiştirilerek normal kan basıncı sağlanırken, volüm yüklenmesi ortadan kaldırılmamış olur ve sonuçta kardiyovasküler sistemde ventrikül-damar mediya tabakalarında hipertrofik remodelling, dilatasyon ve kalp yetmezliği ortaya çıkar. Bu durum normotansif, hipervolemik ve düşük prognozu olan antihipertansif ilaçla kan basıncı sağlanan hastaları temsil etmektedir.

Kanadada 6 aylık dönemle takip edilen 432 diyaliz hastasının %42'sinde konsantrik SVH, %23'ünde eksantrik SVH, %4'ünde izole SV dilatasyonu, %16'sında sistolik disfonksiyon saptanırken sadece %16'sında normal EKO bulguları saptanmış [169]. 1980'li yıllarda Fransada London ve Fabiani HD hastalarını incelemiş ve %38 oranda SV dilatasyonu ve %20 sistolik disfonksiyon saptamışlar

[171]. 10 yıl sonra aynı diyaliz hastalarının %75'inde SVH ve %12'sinde EF düşüklüğü saptamışlar.

Çalışmamızda SVH oluşturacak boyutlarda ventrikül duvar kalınlığı ve boşluk dilatasyonu saptanmadı. Kanada çalışmasında sadece %16 hastada normal EKO bulgularına rastlanmışken, başarılı ESV kontrolü uyguladığımız hastalarımızın tamamında normal EKO bulguları saptandı. Günlük HD uygulanan hastalarda SVKİ normal düzeylerde saptanmış [172] ve konvansiyonel HD'e üstün olarak bulunurken, çalışmamızda 1 yılın sonunda HFD ve LFD gruplarında SVKİ ve EF oranları normal sağlıklı bireyler düzeylerinde saptandı. Diğer LFD çalışmalarındaki kötü sonuçlar yanında bizim çalışmamızdaki LFD sonuçlarının daha iyi olması sadece sıkı ESV kontrolü farklılığından kaynaklanmaktadır. ESV kontrolü kardiyovasküler riskler üzerinde belki de en önemli tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Geleneksel diyalizle kıyaslandığında 8 saate kadar uzatılmış diyaliz ile solütlerin ve suyun daha fizyolojik uzaklaştırılmasının sağlandığı düşünülmektedir. Tassin verilerinde çok iyi kan basıncı kontrolü ve çok uzun yaşam süreleri rapor edilmiştir [16]. Burada uzun sürede yavaş kan akımı ve yavaş ultrafiltrasyon ile daha etkin diyaliz ve sıvı kontrolü yapıldığı hipotez edilmektedir. Aksine volüm kontrolü yapılmadığında ve 4 saatten kısa diyaliz yapıldığında HT, SVH ve ortalama yaşam değerlerinde bozulma olması genelleşmiş sonuçtur.

Bir diğer tedavi yöntemi haftada 6 kez yapılan kısa günlük hemodiyalizdir. Retrospektif ve prospektif çalışmalar ile standart HD alanlara göre kısa günlük diyaliz (SDHD) yapılan hastalarda 24 saat KB monitörizasyonu ve EKO yöntemiyle kardiyak remodellingin daha iyi olduğu teyid edilmiştir. Ekstrasellüler sıvı durumu %52'den %47'ye geriletildiğinde SVKİ azaltılması istatistiksel anlamlı olmuş ve 24 saatlik KB monitörizasyonu ile doğrulanmıştır. Sonuç olarak günlük kısa hemodiyalizler yapılarak volüm yüklenmelerinden korunulması sayesinde KB ve SVH kontrolü daha başarılı yapılabilmiş. Bu etkilerin volüm kontrolü sağlanmasına bağlı olduğu söylenebilir.

Bir başka Kanada çalışmasında KBY hastalarında uzun dönemde SVKİ takibi yapılmış, anemi ve hipertansiyon şiddetlendikçe SVKİ'nin arttığı rapor edilmiş [173]. Diyaliz tedavisine başlandıktan sonra seri EKO takipleri ile izlenen hastalarda SVH'si anemi ve hemodiyaliz fistül debisine bağlı olarak arttığı rapor edilmiş [170].

Hemoglobin değerleri her 1 g/dl azaldığında SVKİ'nin 10 g/m<sup>2</sup> arttığı saptanmıştır. SV dilatasyonu olan ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında dilatasyon derecesi HT, anemi ve hipoalbüminemi ile ilişkili bulunmuştur [169]. Ancak bu araştırmacılar volüm yüklenmesini hususuna dikkat etmemişlerdir. Debisi 1 L/dk'nın üzerinde olan fistüller kalp üzerinde olumsuz etki göstermektedirler. High-flux diyaliz için temel gereksinimlerden biri 400-500 ml/dk debili fistüldür. Çalışmamızda yüksek akımlı fistül olan hastalarımızda sol ventrikül bulgularımız tamamen normal populasyondaki gibi mükemmel düzeylerde gerçekleşti. Her iki grup hastada hemoglobin değerleri KBY hastaları için kılavuzlarda optimal kabul değerlerde (11g/dl) tutuldu. Optimal hemoglobin düzeylerinin sağlanması için eritropoetin gereksinimi HFD hastalarında LFD hastalarına kıyasla %25 daha düşük oldu. Eritropoetin direncinin azaltılmasında HF diyaliz daha etkili oldu. High-flux membranların potansiyel üstünlüklerinden birisi eritropoezi baskılayan üremik toksinlerin daha etkili uzaklaştırılmasıdır.

Diyaliz tedavisine başlanan hastalar arasında İKH prevalansı ABD ulusal kayıtlarında %41, Kanada'da %28 olarak rapor edilmektedir. Diyalize başlarken kalp yetmezliği prevalansı ABD'de %40 olarak rapor edilmektedir [174]. Hemodiyaliz hastalarında 1986 ve 1990 yıllarında kalp yetmezliği prevalansı %52'den %55'e yükselmiş, iskemik kalp hastalığı prevalansı %48'den %52'ye yükselmiştir [175]. Bu kötü sonuçlar güncel modern HD teknikleri uygulanan ancak sıkı ESV kontrolü uygulanmayan hastaları temsil etmektedir. Takip döneminde anginal yakınmalar, efor kapasitesinde azalma tarif eden veya yatak istirahatine gereksinim duyulan hasta saptanmadı. Başarılı ESV kontrolü yapılmasının kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde koruyucu sonuçlara neden olduğu söylenebilir. Çalışma başlangıcında ve sonunda kalp yetmezliği semptomları veya bulguları olan hasta olmadı. Ejeksiyon fraksiyonları ortalaması %60 olarak saptandı. Sol ventrikül fonksiyonlarının oldukça iyi olduğu ve kardiyovasküler yapıların korunduğu, kardiyovasküler olay riskinin en alt seviyede kaldığı söylenebilir.

EKO bulguları takibi yapılarak izlenen HFD serilerine ait çalışma sonuçlarına literatürde rastlamadık. ESV kontrolü yapılmadan (İDKA fazla) kısa sürede HFD yapıldığında semptomatik interdiyalitik hipertansiyon ve hipotansiyonlara maruz kalınması olasıdır. Örnek olarak HEMO çalışması verilebilir ve sonuç olarak sağ



kalım üzerinde belirgin üstünlüğü saptanmamıştır [163]. Çalışmamızda 12 aylık takip dönemi içinde LFD grubu hastalardan 2 tanesi öldü (İKH ve aritmi), HFD grubunda ölen olmadı. Standart HD yapılan başka çalışma raporlarında ifade edildiği gibi İDKA miktarının az olması ile mortalite arasında ters ilişki bizim sonuçlarımızda da saptandı. Her iki grupta da SVKİ değerlerin normal olması benzer kardiyovasküler yapı ve fonksiyon durumu olduğunu, HFD grubunda daha az ölüm olması mortaliteyi azaltmada daha fazla toksin uzaklaştırmanın getirdiği bir yarar olarak değerlendirilebilir. Bu durumun açıklığa kavuşması için daha fazla sayıda hastanın daha uzun sürelerde takibinin yapılması ve mortalite ve morbidite çalışmalarının yapılması gerekir.

Genel toplumda aterogenez ve major kardiyovasküler komplikasyon patogenezinin temelinde yatan diğer önemli bir faktör kronik inflamasyondur [176]. 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 [177]. İnflamasyon durumu CRP ölçümü ile saptanabilir.

Hipervolemi vücutta inflamasyona neden olup, endotel disfonksiyonuna yol açabileceği ve ilk kez konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda gösterilmiştir. Volüm fazlalığı, C-reaktif protein ve interlökin-6 artışıyla vücutta mikroinflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyon sonucu açığa çıkan sitokinler, hastalarda malnütrisyon, endotel hasarına bağlı hızlanmış ateroskleroza neden olmaktadır. Ayrıca ortaya çıkan bu inflamasyon hastalardaki artmış oksidatif strese de neden olur. Sonuçta kaslarda erime, albümin sentezinde azalma ve aterosklerotik olaylarda artma görülmektedir.

Çalışmamızda HFD ve LFD gruplarında CRP değerleri normal sınırlarda saptandı. HFD grubunda, bazale göre 12. ay sonunda CRP düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulundu. KBY hastalarında inflamasyon multifktöriyel nedenlidir, bunu tetikleyen başlıca neden üremik zemin, volüm yüklenmesi ve yaygın ESV genişlemesidir. Çalışmamızda her iki gruba da etkili sıkı volüm kontrolü uygulanması nedeniyle CRP düzeylerinin normal aralık içinde ve kronik inflamasyonun minimal düzeylerde tutulmasına neden olmuştur. HFD yapılan hastalarda daha fazla üremik toksin uzaklaştırılması neticesinde, hastalarda mikroinflamasyon oluşturan üremik zeminin daha iyi düzeltilmesi, CRP düzeylerinin

başlangıca göre daha da iyi duruma getirilmesine neden olduğu söylenebilir. Bunun High-flux hemodiyalizinin üstünlüğü olarak düşünülmesi mantıken doğru olur. Standart diyalize kıyasla HFD’de büyük moleküllerin klirensi daha iyi yapılmakta, varsayılan üremik toksinlerin enzimatik ve metabolik inhibitör etkileri daha etkili önlenmekte ve daha düşük mortalite riski rapor edilmektedir [178]. HFD yararlı etkileri olarak karpal tunel sendromu riskini azalttığı, lipoprotein profili üzerinde yararlı etkileri olduğu, sol ventrikül sistolik fonksiyonunu düzelttiği, inflamatuvar yanıtı ve beslenme durumunu düzelttiği rapor edilmiştir [179].

Kronik inflamasyonun düşük düzeylerde tutulmasının bir diğer nedeni her iki grupta biyouyumlu membranların kullanılmasıdır. Kan-membran kontaklı alternatif yoldan kompleman aktivasyonu yapar ve anaflotoksinler (C3a, C5a) açığa çıkar.

Serum albümin düzeyi inflamasyonun önemli bir indirek göstergesidir. Düşük albümin düzeyleri diyaliz hastalarında önemli bir mortalite göstergesidir. Ayrıca albümin önemli bir doğal antioksidandır. İnflamasyon sırasında açığa çıkan sitokinler, özellikle IL-6, karaciğerde direkt olarak albümin sentezini engellemektedir [71-74].

Hipoalbüminemi KBY hastalarında belki de mortalite sonuçlarını etkilediği en yaygın kabul edilen risk faktörüdür. Albümin her 1 g/dl azaldığında bağımsız olarak yeni kalp yetmezliği, İKH, kardiyak ölüm ve genel ölüm ile ilişkili sebep olarak kabul edilmiştir [180]. Hipoalbümineminin kardiyak risk oluşturma patogenezi tam olarak açıklanmasada malnütrisyon, yetersiz diyaliz, protrombotik durum, dislipidemi, kronik inflamasyon veya vitamin eksikliği yolu ile kalp üzerinde risk yaratan nedenlerin bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir [180,181]. Albumin düzeyi 2.5-3 olanlarda 4.0 g/dl üzerinde olanlara göre mortalite 7 kat daha fazla bulunmuştur [182].

Çalışmamızda albümin düzeyini indirekt inflamasyon belirleyicisi olarak kullandık. Albümin düzeyleri HFD ve LFD gruplarında çalışma sonunda ortalama 4.0 g/dl düzeylerinde saptandı. Aynı zamanda negatif akut faz reaktanı olan albüminin normal düzeylerde olması hastalarda infamasyonu dışlarken, toksin uzaklaştırılmasının iyi olduğunu, iştahın baskılanmadığını, beslenme bozukluğunun olmadığını, hatta sıkı volüm kontrolü metodunun aç ve susuz kalma gibi bir eziyet

durumu olmadığını kanıtlamaktadır. Her iki hasta grubunda Albümin düzeylerinin fevkalade iyi olduğu söylenebilir.

Normalleştirilmiş protein katabolizma hızı (nPCR) hasta beslenme durumunu yansıtır, yüksek olması proteinden zengin diyet aldığını, düşük olması proteinden fakir diyeti, malnütrisyonu ve kötü prognozu gösterir. Çalışmamızda her iki grupta normal aralıkta saptandı ve iyi beslenme durumlarını temsil etmektedir.

Kısa sürede HFD yapılması yanında sıkı volüm kontrolü uygulanması, yeterli toksin uzaklaştırılması ve biyoyumlu membran kullanılması sonucu kronik mikroinflamasyonun önlenildiği ve KBY hastalarının kardiyovasküler olaylara zemin oluşturulmadığı söylenebilir.

KBY hastalarda hipertansiyonun yaygın nedeni hipervolemidir. Hipervolemik hastalar hipertansif veya normotansif bile olsalar damar içindeki akım artışıyla, endotel disfonksiyonu meydana gelmektedir. Endotel fonksiyonlarındaki bu bozulma, takip eden günlerde kan basıncını daha da yükseltmekte ve kontrolünü zorlaştırmaktadır. Sonuçta kalp-damar sistemi hastalıklarına bağlı ölümler artmaktadır. Antihipertansif ilaçların ikili, üçlü ve dördü kombinasyonlarına rağmen, hipervolemi durumu devam ederken, hipertansiyon ve endotel fonksiyonlarındaki bozulma düzelmemektedir. Çünkü antihipertansif ilaçlar esas olarak arterlerde vazodilatasyon yaparak kan basıncını düşürürken, hipertansiyonun ana nedeni olan hipervolemi devam etmektedir. İlaç öncesi hipertansif dönemde, hipertansiyona bağlı damar içi hidrostatik basınç artışı endoteli olumsuz etkilerken, ilaç sonrası normotansif dönemde ise vazodilatasyona bağlı damar içindeki kan akım hızının artması endoteli bozmaktadır.

Sıkı volüm kontrolüyle normotansiyon sağlamak, etkinliği net olarak ortaya konmuş olmasına rağmen, çok daha az başvurulan bir yöntemdir. Çünkü çok yoğun hekim ilgisi ve hasta uyumu gerektirmektedir. Yiyeceklerle alınan sodyum vücutta fazla sıvı tutulmasına ve bunun sonucunda kalp debisini arttırarak kan basıncının yükselmesine en fazla neden olan faktördür. Hasta ne kadar fazla tuz (sodyum klorür) alırsa vücutta o kadar fazla sıvı birikecek, buda kan basıncını daha da arttıracaktır. Sıkı volüm kontrolünün temelini, hastaların diyetlerindeki tuzu tamamen kesmeleri, sadece yiyeceklerin içindeki doğal sodyum miktarı ile yetinmeleri, iki diyaliz arası ağırlık artışını en alt düzeyde tutmaları ve kan basıncı

normale gelinceye kadar hastalardan diyalizle sıvı çekmek oluşturmaktadır. Bu yöntemle hastalardaki fazla sıvı etkin bir şekilde vücuttan uzaklaştırılmakta, bunun sonucunda kalp debisi azaltılarak hem kan basıncı hem de damar içindeki akım artışı normale getirilmekte ve endotel fonksiyonları korunmaktadır.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, kanamaya eğilim ve tromboembolik olaylar şeklinde ortaya çıkan hemostaz problemleri oldukça sık görülmektedir. Tromboembolik olaylar bu hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Koagülasyona eğilimin artması, iskemik kalp hastalığı, inme, periferik arter hastalığı ve arteriyo-venöz fistül trombozu gibi kronik böbrek yetmezlikli hastalarda en önemli mortalite nedeni olan patolojilerin ortaya çıkmasında önemli rolü oynamaya devam etmektedir. Bu hastalarda koagülasyona eğilimi arttıran en önemli faktörler arasında; hemodiyaliz membranının platelet agregasyonunu uyarması, hipertansiyon, hipervolemi, oksidatif stres, homosistein ve dislipidemiye bağlı endotel disfonksiyonunun ortaya çıkıp plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve vWF düzeyinin artması, fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri, tromboplastin, fibrinopeptid-A'nın artıp, protein C'nin azalması sonucu ortaya çıkan defektif fibrinoliz sayılabilir. Endotel disfonksiyonunu yansıtan plazminojen aktivatör inhibitör-1, vWF ve doku tromboplastininin plazma düzeylerinin artması, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını gösteren çok önemli göstergeler olarak kabul edilmektedirler.

Çalışmamızda endotel fonksiyonları markeri olarak plazma vWF ve serum CRP seçildi. Plazma vWF düzeyleri her iki grupta da normal sınırlarda saptandı. İki grup arasında istatistiksel fark yoktu, ancak LFD grubunda bazal ve 12. aylar arasında anlamlı artış olurken HFD grubunda artma olmadı. HF diyaliz yapılmasının endotel fonksiyonlarını bozmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda hastaların koagülasyon durumunu, plazma D-dimer düzeyini ölçerek inceledik. D-dimer, fibrin-spesifik yıkım ürünü olarak bilinmektedir ve intravasküler trombüs oluşumu ve fibrin turnover'ını gösteren önemli bir indeks olarak kabul edilmektedir. Diyaliz hastalarında D-dimer düzeyi yüksek olarak saptanmış olup bu hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca artan D-dimer düzeyleri, endotel tabakasının antikoagülan özelliğini yitirdiğini gösterdiği için bir endotel aktivite belirteci olarak

da kullanılmaktadır.

Sıkı volüm kontrolüyle normotansiyon sağlanan her iki grupta D-dimer düzeyi normal düzeylerdeydi ve 12. ayın sonunda istatistiksel anlamda bozulma olmadığı saptandı. Normal fonksiyonlarını yerine getirebilen bir endotel tabakası, damar içi pıhtı oluşumunu önleyebilmektedir. D-dimer düzeyinin normal seviyede olması, indirekt olarak endotel fonksiyonlarının iyi olduğunu dolayısıyla, üremik prokoagulan aktivitede artış saptanmadığını ve trombüs oluşum riskinde artma olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda her iki grup hastaya sıkı volüm kontrolü tedavisi uygulanması nedeniyle normovolemik olmaları sağlandı ve bu nedenle plazma vWF, D-dimer ve CRP markerleri normal aralıkta saptandı. EKO bulgularına kardiyak yapıların korunduğu gösterilmesine paralel olarak endotel fonksiyonlarının da korunduğu böylece kanıtlanmış oldu. High-flux diyalizde CRP ve vWF daha düşük düzeylerde elde edildi. Daha fazla sayıda hastada diğer endotel disfonksiyon markerlerinin de ölçülmesiyle sıkı volüm kontrolü uygulanan high-flux diyaliz hakkında daha tatmin edici sonuçlar elde edilebilir.

Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. KBY hastalarda veya normal sağlıklı bireylerde plazma homosistein düzeylerinin artması, miyokard enfarktüsü, inme ve tromboembolik olaylar gibi kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Hemodiyaliz hastalarında hiperhomosisteinemi prevalansı %80-95'lere kadar çıkmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperhomosisteineminin en önemli nedenleri arasında renal yolla atılımın ve renal katabolizmanın azalması, homosistein metabolizmasında görevli enzimlerin biriken üremik toksinlerle inhibisyonu ve folik asit, vitamin B6 ile B12 düzeylerinin düşük olması sayılabilir. Sonuçta endotel toksisitesi ortaya çıkar ve aterosklerozun öncü lezyonları olan vasküler düz kas hücre proliferasyonu, platelet agregasyonu, koagülasyonun uyarılıp fibrinolizisin baskılanması ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda her iki grupta homosistein normal düzeylerde saptandı. KBY hastalarında hiperhomosisteinemi yüksek prevalansları genelleşmiş bir bozukluk olarak kabul edilirken sıkı volüm kontrolü tedavisinden olumlu etkilendiği görüşü ortaya atılabilir.

Tüm tedavi seçeneklerinde nihai yarar ortalama yaşam yılı ile ifade edilir. High-flux hemodiyaliz, konvansiyonel veya uzatılmış diyalizlerle karşılaştırılmalıdır. Haftada 12 saatten daha kısa süren konvansiyonel HD tedavilerinin KBY hastalarında yüksek mortalite ile seyrettiği gösterilmiştir [23]. JSDT çalışmasında Kt/V değerleri ayarlanmış 71.193 HD hastası takip edilmiş, kısa diyaliz seansı olanlarda Kt/V ayarlanmış olsada ölüm riskinin yüksek olduğunu, seans süresi 5,5 saate uzatıldığında ölüm riskinde progressif düzelme olduğu saptanmıştır. Aynı benzer kötü prognoz, düşük Kt/V ve süresi ayarlanmış HD seanslarında izlenmiş ve bunlarda Kt/V 1.8 düzeylerine doğru yükselttikçe mortalite riskinde progressif düşme saptanmış [183]. Bunlar sıkı volüm kontrolü yapılmadan ve standart hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalar için geçerli başarısızlıklardır. Kısa hemodiyalizde yeterli sıvı ve solit atılmaması, hızlı ultrafiltrasyon yapılarak kardiyovasküler toleransın bozulması temeline başarısızlık olmaktadır. Diğer taraftan Tassin grubu uzatılmış diyaliz yaparak, eritropoetin kullanmadan yüksek hematokrit düzeyi, antihipertansif ilaç kullanmadan çok düşük hipertansiyon insidansları ve yüksek sağ kalım oranları sağlamışlardır [16]. Burada sıvı ve solit uzaklaştırılması tam olmaktadır, ancak hastalar tarafından diyalizde uzun süre kalınması, hasta ve cihaz sayısının eşit olması gibi organizasyon zorlukları vardır.

Locatelli 2 yıl boyunca izlediği 380 diyaliz hastasında HFD ve LFD arasında anlamlı mortalite ve morbidite farkı saptamadığını rapor etmiştir [143]. HEMO çalışmasında diyaliz dozunun ve membran akımının morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi incelenmiş. 3 yıllık takip sonunda membran akımı veya diyaliz dozu açısından mortalitede istatistiksel bir fark saptanmamış olmasına rağmen, HF membranlarla tedavi edilen hastalarda, kardiyovasküler mortalite oranı, düşük akımlı membranlarla tedavi edilenlere göre daha düşük bulunmuştur.

Amerika Birleşik Devletleri Renal Veri Sistemi (USRDS) Diyaliz Morbidite ve Mortalite Çalışması HF membranların mortalite üzerinde yararlı etkisi olduğunu desteklemektedir. 1.391 diyaliz kuruluşunda 12.791 hasta sonuçları değerlendirilmiş ve tüm membranlar arasında High-flux membranlarla tedavi edilenlerde mortalite en düşük düzeyde saptanmıştır. Ölüm oranları, HF membranlara göre düşük akımlı membranlarda %25 daha yüksek saptanmıştır [178]. Bu bulgular HF membranlarla

orta moleküllü toksinlerin klirensinin iyileşmiş prognozda temel bir faktör olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda sıkı volüm kontrolü uyguladığımız hastalarda 12. ay sonunda HFD hastalarında Kt/V Amerika ve Avrupa diyaliz kılavuzlarında belirtilen alt değerlerin üzerinde ve yeterli olarak başarıldı. Ekstra sellüler volüm genişlemesi önleildiğinde (düşük interdiyalitik kilo alımı) 2.5 saatlik oldukça kısa bir sürede High-flux membranlar ile yeterli hemodiyaliz yapılabilirken genel eğilimin aksine belirgin bir kardiyovasküler soruna neden olmadı. High-flux hemodiyalizin sıkı ESV kontrolü yapılması şartıyla kısa sürede yeterli diyaliz yaptığı, kardiyovasküler fonksiyonları bozmadığı, hatta inflamasyon, endotel fonksiyonları ve anemi kontrolünde daha üstün olduğu sonucuna varılabilir.

## VII. SONUÇ

Hemodiyaliz çağının başladığı 1960 yılından beri diyaliz tekniklerinde büyük gelişmeler sağlanmıştır. KBY hastaları ilk dönemlerde birkaç hafta yaşatılabilirken günümüzde modern hemodiyaliz tedavileriyle birkaç yıllık kısa sürvi serileri yanında Tassin serilerindeki gibi yüksek sağ kalım oranları da rapor edilmektedir. Modern hemodiyaliz tekniklerine rağmen 30 yaşlardaki KBY hastalarının 85 yaşlardaki genel toplum hastalarından daha yüksek mortalite oranlarına sahip olması, 49 yaşlardaki KBY hastasında ortalama sağ kalım 7.1 yıl gibi kısa iken, Kolon kanserinde 8.6 yıl, Prostat kanserinde 12.8 yıl, genel toplumda 28.9 yıl olması KBY hastalarında sağ kalımı uzatmak için daha çok şeyler yapılmasını gerekli kılar.

Konvansiyonel diyaliz teknikleri uygulanarak uzatılmış sürelerde iyi sonuçlar, kısaltılmış sürelerde kötü sonuçlar, yüksek dozda iyi sonuçlar, düşük dozda kötü sonuçlar literatürde yer almaktadır. Uzatılmış HD küçük ve orta molekülü toksinlerin temizlenmesi, anemi ve hipertansiyon kontrolü için iyi sonuçlar vermekteyken; pahalı olması, hastalar tarafından uzun süre diyalizde zaman geçirilmesinin tercih edilmemesi, hemodiyaliz merkezlerinde olanakların kısıtlı olması dezavantajlarıdır.

High-flux hemodiyaliz kısa sürede yeterli diyalizi mümkün kılmakta hatta konvansiyonel diyalizde uzaklaştırılan toksinlerden daha büyük molekülü toksinlerin de uzaklaştırması, kalp yapı ve fonksiyonlarını bozulmaması, endotel fonksiyonlarının korunması, eritropoetin direnci azalması, lipid profili düzelmesi gibi potansiyel yararları vardır. Ancak bu yararlı etkileri için sıkı ekstra sellüler sıvı kısıtlanması ve düşük interdialitik kilo alma şartı vardır.

Genç yaşlardaki KBY hastaları, hemodiyaliz merkezinde toplam 3 saatten daha az zaman harcayarak günün geri kalan kısmında kendileri ve ülke ekonomisine değer katacak faaliyetlerde bulunabilme ve tümüyle masraflı kişiler olmaktan kurtulma imkânı bulabilirler. Yüksek etkinlikli ve yeterli diyalizin kısa sürede yapılması hastalar için caziptir, güvenlidir, diyaliz merkezleri için zaman ve personel kazandırıcıdır, konik komplikasyonları azaltarak sosyal güvenlik kuruluşlarının hastalık morbiditesi için daha az masraf yapmaları avantajları vardır.

Bu yönleri nedeniyle yüksek etkinlikli High-flux hemodiyalizin yakın geleceğin konvansiyonel hemodiyaliz yöntemi olması tahmin edilmektedir.



## VIII. KAYNAKLAR

1. Türk nefroloji derneği merkez bilgileri dönem 2003, www.tsn.org.regisry 2003.pdf.
2. Vizyon2023.tubitak.gov.tr/saglikhizmetleri-sonrapor.pdf.
3. Von Albertini B, Miller JH, Gardner PW: High-flux hemodiafiltration under six hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1984; 30:227-231.
4. Miller JH, von Albertini B, Gardner PW: Technical aspect of high-flux hemodiafiltration for adequate short (under 2 hours) treatment *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1984; 30:377-381.
5. Collins A, Ilspurt K, Hanson G: Rapid high-efficiency hemodialysis. *Art Organs* 1986; 10:185-188.
6. Acchiardo S, Burk L, Banister D: High-flux hemodialysis. *Kidney Int* 1987; 31:226-228.
7. Von Albertini B, Bosch JP: Short hemodialysis. *Am J Nephrol* 1991; 11:169-173.
8. Manuel T. Velasquez, von Albertini B, Q Lew S: Equal levels of blood pressure control in ESRD patients receiving high-efficiency hemodialysis and conventional hemodialysis: *Am J of Kidney Dis* 1998; 31:618-623.
9. United States Renal Data System. USRDS 1998 annual data report: U.S. Department of Health and Human Services. The National institutes of Health, National institute of Diabetes and Digestive and Kidney Dis. 1998.
10. Lowrie EG, et al. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity. Report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981; 305:1176-1181.
11. Lowrie EG, et al. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458-482.
12. Held PJ, et al. Mortality and duration of hemodialysis treatment. *JAMA* 1991; 265:871-875.
13. Alfred K. Cheung, et al. Effects of High-Flux Hemodialysis on Clinical Outcomes: Results of the HEMO Study, *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3251-3263.
14. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients: *Kidney Int* 1997; 52:1096-1101.
15. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC: Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1-10.
16. Charra B, Caemard E, Ruffet M . Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41:1286-91.
17. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji el kitabı. Nobel Kitabevi 1999, 2. baskı
18. United States Renal Data System. USRDS 2002 annual data report, primer hastalık insidans verileri tablosu.
19. Ritz E, Strumpf C, Katz F: Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension* 1985; 7:118-124.
20. Dhakal M, Sloand JA, Schiff MJ: Prevalence of hypertension (HTN) and adequacy of blood pressure (BP) control in hemodialysis (HD) patients (Pts) in the 90's. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1444.
21. Salem MM: Hypertension in hemodialysis population: A survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:461-468.
22. Sellars L, Robson V, Wilkinson R: Sodium retention and hypertension with short dialysis. *Br Med J*. 1979; 1:520-521.

23. Kramer P, Broyer M, Brunner FP: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XII, 1981. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1982; 19:4-59.
24. Wizemann V, Kramer W: Short-term dialysis long-term complications: Ten years experience with short-duration renal replacement therapy. *Blood Purif.* 1987; 5(4):193-201.
25. Arık N. *Nefroloji: Deniz matbaacılık İstanbul* 2001
26. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet.* 2000; 356:147-52.
27. Mailloux IU, Bellucci AG, Wilkes BM. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. *AmJ Kidney Dis.* 1991; 18:326-35.
28. Savage T, Clarke AL, Giles M. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2004-12.
29. Feehally J, Johnson R. *Comprehensive Clinical Nephrology.* Mosby 2002; 14: 887-904
30. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR. Prevalence of hypertension in 1.795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28:811-21.
31. Blumberg A, Hegstrom RM, Nelp WB: Extracellular volume and exchangeable sodium in chronic hypertensive renal disease. In: Kerr DNS. *Pro-ceedings of the European Dialysis Transplant Association.* Newcastle Upon-Tyne, UK: Scheltema and Holima, 1964:192 – 203.
32. Massry SG, Iseki K, Campese VM: Serum calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. *Am J Nephrol* 1986; 6:19-28.
33. Kennedy BP, Farag NH, Ziegler MG: Relationship of systolic blood pressure with plasma homocysteine: Importance of smoking status. *J Hypertens* 2003; 21:1307-1312.
34. Odar-Cederlof I, Ericsson F, Theodorsson E, Kjellstrand CM: Is neuropeptide Y a contributor to volume- induced hypertension? *Am J Kidney Dis* 1998; 31:803-808.
35. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal- independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38:1101-1106.
36. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV, Prakash R, Adroque HJ: Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:321-326.
37. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:227-44.
38. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:720-4.
39. Locatelli F, Manzoni C. Duration of dialysis sessions—was Hegel right? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:560–563.
40. Scribner BH: A personalized history of chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 6:511–519.
41. Charra B, Calemard E, Cuche M: Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1983; 33: 96–99.
42. Mac Gregor GA: Sodium is more important than calcium in essential hypertension. *Hypertension* 1985;7:628–640.
43. Hofman A, Hazebroek A, Valkenburg HA: A randomized trial of sodium intake and BP in newborn infants. *JAMA* 1983;250: 370– 73.
44. Ball COT, Meneely GR: Observations on dietary, sodium chloride. *J Am Diet Assoc* 1957;33:366
45. *National Survey on Circulatory Disorders.* Kosheisho, Japan: Ministry of Health and Welfare, 1980

46. Joossens JV, Geboers J: Salt and hypertension. *Prev Med* 1983;12:53– 59.
47. Amann K, Ritz E. Microvascular disease-the cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15:1493-503.
48. Beretta-Picolli C, Weidman P, de Chatel P: Hypertension associated with early end-stage kidney disease. *Am J Med* 1976;61: 739–747.
49. Charra B, Chazot C: Volume control, blood pressure and cardiovascular function. *Nephron Physiol* 2003;93:94–101.
50. Mitch W, Wilcox CS: Disorders of bodily fluids, sodium and potassium in chronic renal failure. *Am J Med* 1982;72: 536–550.
51. Koomans HA, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ: Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure: evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension* 1982; 4:190–197.
52. Vertes V, Cangiano JL, Berman LB: Hypertension in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1969; 280:978 – 981.
53. Ozkahya M, Toz H, Unsal A, Dorhout Mees EJ: Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration: role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis* 2001; 34:218–221.
54. Gunal AI, Duman S, Ozkahya M, Toz H, Akcicek F, Basci A: Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:588–593.
55. Charra B: “Dry weight” in dialysis: the history of a concept. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1882 –1885.
56. Chazot C, Charra B, Vo VC: The Janus-faced aspect of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:121–124.
57. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ: Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:369-375.
58. Lins RL, Elseviers M: Importance of volume factors in dialysis related hypertension. *Clin Nephrol* 1997; 48:29–33.
59. Ozkahya M, Toz H, Ozerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, Mees EJ: Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2003; 15:655-660.
60. Tonbul Z, Altintepe L, Sozlu C, Yeksan M, Yildiz A: The association of peritoneal transport properties with 24-hour blood pressure levels in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2003; 23:46–52.
61. Izzo JL Jr, Levy D, Black HR: Clinical advisory statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35:1021-1024.
62. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
63. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al: Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287:1548-1555.
64. Rahman M, Dixit A, Donley V, et al: Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:498-506.
65. Fishbane S, Natke E, Maesaka JK. Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 257–261.
66. Dorhout Mees EJ. Hypertension in haemodialysis patients: who cares? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 28–30.
67. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507–517.

68. Salem MM. Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 125–128.
69. Guyton AC, Hall JE, Coleman G, Manning DR. The dominant role of the kidneys in the long-term regulation of arterial pressure in normal hypertensive states. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York, NY: 1990: 1029–1052.
70. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:1549-57.
71. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 80 (suppl): 99-102.
72. Yagi K. Assay of blood plasma or serum for lipid peroxide level and its clinical significance. *Methods in Enzymology* 1984; 105:224-241.
73. Yeun JA, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S118-125.
74. 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
75. Moustapha A, Gupta A, Robinson K. Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kid Int* 1999; 55:1470-1475.
76. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C. Homocysteine in uremia. *Am J Kidney Dis*, 2003; 41(3): 123-6.
77. Ishikawa M, Namiki A, Kubota T. Effect of hyperhomocysteinemia on endothelial activation and dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol*, 2001; 88 (15):1203-1205.
78. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int*, 2003; 63: 137-140.
79. Welch GN, Loscaizo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1988;338:1042-50.
80. İsmail N, et al. Water treatment for hemodialysis. *AmJ Nephrol* 1996; 16:60-72.
81. Brunet P, et al. Water quality and complications of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:578-580.
82. Baz M, et al. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *int J Artif Organs* 1991,14:681-685.
83. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53–61.
84. Murphy SW, Foley RN, Parfrey PS. Screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 184–199.
85. Lucher TF, Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *J Myocard Ischemia*. 1995;7: 15-20.
86. Rubanyi GM: The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22: 1-4.
87. Scott T.Morris, A.G. Jardine. The vascular endothelium in chronic renal failure. *Journal of Nephrology* 2000; 13(2):96-105.
88. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-3561.
89. Esmon CT et al. Inflammation, sepsis and coagulation. *Hematologica* 1999; 84:254-259.
90. Lip GYH et al. Von Willebrand factor: A marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res*. 1997; 34: 255-265.
91. Mannucci PM. Von Willebrand Factor. A marker of endothelial damage? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1359-1362.

92. Endemann HD, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1983-1992.
93. Galle J, Quaschnig T, Seibold S. Endothelial dysfunction and inflammation: What is the link? *Kid Int.* 2003; 63 :45-49.
94. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kidney Int.* 2000; 58: 1360-1376.
95. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:912-16.
96. Ketteler M, Bongartz P, Westenfield R. Cardiovascular mortality in dialysis patients: low Ahsg/fetuin serum levels may be a critical factor. *Lancet.* 2003;361.
97. London GM. Heterogeneity of left ventricular hypertrophy - does it have clinical implications? *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13:17-19.
98. London GM, Druecke T. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1997; 1:1678-95.
99. Goodman WG, GoldinJ, Kuizon BD. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N EnglJ Med.* 2000; 342:1478-83.
100. Verdecchia P, Rebuldi G et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003, 41:218-223].
101. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunctions. *Circulation* 2003, 107:2926-2931
102. Zoccali C et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with ESRD. *Circulation* 2002. 105:1354-1359.
103. Goldsmith DJ, Covic A. Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis and therapy. *Kidney Int.* 2001;60:2059-78.
104. Herzog CA. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:7-10.
105. Manske CL, Wang Y, Rector T. Coronary revascularisation in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet* 1992;340:998-1002.
106. Ronco C, Brendolan A, Milan M. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency. *Kidney Int.* 2000; 58:800-8.
107. Levey AS, Beto JA, Coronado BE. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:853-906.
108. Charra B, Laurent G, Chazot C: Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:16-19.
109. Fishbane SA, Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients. *Semin Dial* 2002; 15:144-145.
110. Krautzig S, Janssen U, Koch KM, Granolleras C: Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:552-553.
111. Ozkahya M, Ok E, Cirit M: Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1489-1493.
112. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Jost CM, et al: Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90:1657-1665.

113. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D: Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects *Am J Kidney Dis* 1997; 30:659-664.
114. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al: ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1023-1029.
115. Abuelo JG. Large interdialytic weight gains: causes, consequences, and corrective measures. *Semin Dial.* 1998; 11:25-32.
116. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int.* 1991;39:233-46.
117. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int.* 1995;48:188-98.
118. Besarab A, Bolton WK, Browne JK. The effects of normal as compared to low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998; 339:584-90.
119. Boaz M, Smetana S, Weinstein T. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000; 356:1213-18.
120. Collins A, et al. High-efficiency, high-flux therapies in clinical dialysis in *Clinical dialysis*, 3. ed. Nonvalk, CT: Appieton & Lange, 1995:848-863.
121. NKF-KDOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. New York: National Kidney Foundation, 2001:45-54.
122. Gotch FA, et al. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney int* 1985;28:526-534
123. Ahmad S. Complications of hemodialysis. *Manual of Unical dialysis.* London: Sdence Press, 1999: 31-43.
124. Mailloux LU, et al. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:705-719.
125. Mittal SK, et al. Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. *Clin Nephrol* 1999; 51:77-82.
126. Dumler F, et al. Clinical experience with short-time hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992;19: 49-56.
127. Charra B, et al. importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 1996; 16:35-44.
128. Pierratos A. Nocturnal home hemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2835-2840.
129. Vos PF, et al. Clinical outcome of daily dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:99-102.
130. Keshaviah P, et al. Rapid high-efficiency bicarbonate hemodialysis. *ASAIO Transplant* 1986;32:17-23.
131. Charra B. Does empirical long slow dialysis result in better survival? If so, how and why? *ASAIO J* 1993;39:819-22.
132. Charra B, Laurent G, Chazot C: Hemodialysis trends in time, 1989 to 1998, independent of dose and outcome. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:63-70.
133. De Palma JR, Bolton CF, Baltzan MA. Adequate hemodialysis schedule. *N Engl J Med* 1971; 285: 353-354.
134. Lowrie E, Laird N. Cooperative dialysis study. *Kidney Int* 1983; 23:1-122.
135. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-2019.

136. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML. Individualized, quantified dialysis therapy of uremia. *Proc Clin Dial Transpl Forum* 1974, 1: 27–37.
137. Keshaviah P. Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 1993; 43: 28–38.
138. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001–1006.
139. Collins AJ, Ma JZ, Umen A. Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 272–82.
140. Shinzato T, Nakai S, Akiba T. Survival in long-term hemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 884–888
141. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:7–64.
142. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section II. Hemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 16–31.
143. Locatelli F, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney int* 1996;50:1293-1302.
144. Kuchie C, et al. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis related amyloidosis. *Am J of Nephrol* 1996; 16:484-488.
145. Kuchie C, et al. Biocompatibility,  $\beta_2$ -microglobulin, and dialysis associated amyloidosis. *Nephrology* 1997;3: S404.
146. Birk HW, et al. Protein adsorption by artificial membrane materials under filtration conditions. *Artif Organs* 1995;19:411-415.
147. Halcim RM. Clinical implications of hemodialysis biocompatibility. *Kidney int* 1993;44:484-494.
148. Hornberger JC, et al. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1227-1237.
149. Hakim RM, et al. Effect of dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney int* 1996;50:566-570.
150. Gurierrez A, et al. Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney int* 1990;38:487-494.
151. Parker TF III, et al. Effect of membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney int* 1996;49:551-556.
152. Kobayashi H, et al. Removal of high molecular substances with large pore size membrane (BK-F). *Kidney Dial* 1993;34:154-157.
153. Kawano Y, et al. Effect on alleviation of renal anemia by hemodialysis using high-flux dialyzer (BK-F). *Kidney Dial* 1994;200-203.
154. Seres DS, et al. improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993;3; 1409-1415.
155. Biankestijn PJ, et al. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *Am Soc Nephrol* 1995;5:1703-1708.
156. Josephson MA, et al. improved lipid profiles in patients undergoing high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992;20:361-366.
157. Makita Z, et al. Efficiency of removal of circulating advanced glycosylation end-products and mode of treatment in patients with ESRD. *Am Soc Nephrol* 1992;3:335.

158. Harnett JD, Foley RN, Kent GM et al. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884–890.
159. Ronco C, et al. *Membranes and filters for hemodialysis* 2001. Basel: Karger,2001.
160. Stack AG, Saran R: Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1202-1210.
161. Tucker B, Fabbian F, Giles M: Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:724-728.
162. Ebben JP, et al. Microbiologic contamination of liquid bicarbonate concentrate for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif intem Organs* 1987;33: 269-273
163. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, Benz R, Cheung AK: Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: Baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol* 2001; 21:280-288.
164. Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF: Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:453-459.
165. Kong CH, Farrington K: Determinants of left ventricular hypertrophy and its progression in high-flux haemodialysis. *Blood Purif* 2003; 21:163-169.
166. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD. Outcome and risk factors of ischaemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49:1428–1434.
167. Foley RN, Culleton BF, Parfrey PS. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 1997; 40:1207–1312.
168. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600–608.
169. 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.
170. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1720–1725.
171. London GM, Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: echocardiographic insights. *Cardiac Dysfunction in Chronic Uremia*. Kluwer Academic, Boston, MA: 1992: 17–138.
172. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G et al. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371–376.
173. Levin A, Thompson CR, Ethier J et al. Left ventricular mass increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125–134.
174. United States Renal Data System. *USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2*. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 67–85.
175. Young EW, Carroll LE, Wolfe RA et al. Trends in comorbidity and residual renal function in patients starting treatment for endstage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 897.
176. Gordon SM, et al. 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.
177. Lonnemann G. Should ultrapure dialysate be mandatory? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:55-59.
178. Port FK, et al. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am J Kidney Dis* 2001;37:276-286.
179. de Pré cigout V, Higuieret D, Larroumet N: Improvement in lipid profiles and triglyceride removal in patients on polyamide membrane hemodialysis. *Blood Purif* 1996; 14:170-176



180. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 728–736.
181. Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease and mortality an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 834–841.
182. Bergström J, Lindholm B, Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 1993; 43: 39-50.
183. An overview of regular dialysis treatment in Japan. The Patients Registration Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy. 1998: 372-412.

## XI. ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Bulgaristan'a bağlı Rusçuk kentinde doğdum. 1978 yılında ailemle birlikte Türkiye'ye göç ettim. İlköğretim okullarını Bursa'da tamamladım.

Tıp Fakültesine 1986 yılında Fırat Üniversitesinde başladıktan sonra yatay geçişler yaparak 2.-4. sınıfları Osmangazi Üniversitesi, 5. ve 6. sınıfları Uludağ Üniversitesinde tamamlayarak 1992 yılında Tıp doktoru oldum.

Denizli ve Eskişehir illerinde birinci basamak sağlık kuruluşlarında 9 yıl görev yaptıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım.

Evliyim.

İhtisasım süresince yayınlanan bilimsel çalışmalarım aşağıdadır.

1. Blood pressure control and left ventricular hypertrophy in long-term CAPD and hemodialysis patients: a cross-sectional study. Peritoneal Dialysis International 2003 Nov-Dec;23(6):563-7.
2. Early and Vigorous Fluid Resuscitation Prevents Acute Renal Failure in the Crush Victims of Catastrophic Earthquakes. Journal American Society of Nephrology 2004 15:1862-1867,
3. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial Nephrology Dialysis Transplantation 2004 19(12):3137-3139;
4. Should the preservation of residual renal function cost volume overload and its consequence left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients? Renal Failure. 2004 Jul;26(4):405-9

**Dr. Ercan KIRCIMAN**