

TC  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HUZURSUZ BACAĞ SENDROMU OLAN NONDİYABETİK  
KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA VASKÜLER  
PATOLOJİLER, KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE OKSİDATİF  
STRES GÖSTERGELERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN ATLI

AFYONKARAHİSAR 2007

TC  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HUZURSUZ BACAĞ SENDROMU OLAN NONDİYABETİK  
KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA VASKÜLER  
PATOLOJİLER, KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE OKSİDATİF  
STRES GÖSTERGELERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN ATLI

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. MEHMET ÇÖLBAY

AFYONKARAHİSAR 2007

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Huzursuz Bacak Sendromu Olan Nondiyabetik Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Vasküler Patolojiler, Kalp Hızı Değişkenliği ve Oksidatif Stres Göstergelerinin Araştırılması

**Tezi Hazırlayan** : Dr. Hüseyin ATLI

**Tez Savunma Tarihi** : 13.02.2007

**Tez Kabul Tarihi** : 13.02.2007

**Tez Danışmanı** : Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇÖLBAY

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**

Doç. Dr. Serap DEMİR

**ÜYE**

Doç. Dr. Yusuf AKCAN

**ÜYE**

Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇÖLBAY

**ÜYE**

Doç. Dr. Tülay KÖKEN

**ÜYE**

Yrd. Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

**DEKAN**

Prof. Dr. Ahmet ÇEKİRDEKÇİ

## **Teşekkür...**

Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde değerli katkıları bulunan, başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇÖLBAY'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Serap DEMİR'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Yusuf AKCAN'a, Yrd. Doç. Dr. İhsan USLAN'a, Yrd. Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK'e, Yrd. Doç. Dr. Özcan KARAMAN'a, Yrd. Doç. Dr. Şeref YÜKSEL'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ersel ONRAT'a, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet MELEK'e, Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Bumin DEĞİRMENCİ'ye, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Tülay KÖKEN'e, İç Hastalıkları Uzmanı Dr. Gülnihal TUFAN'a, Kardiyoloji Uzmanı Dr. Ataç ÇELİK'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitesi çalışanlarına,

Çalışmalarımın her aşamasında yanımda olan Sevgili Eşim Canan ATLI'ya özverilerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin ATLI  
AFYONKARAHİSAR 2007

# İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ ve AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1.Malnutrisyon	6
2.2.Huzursuz Bacak Sendromu	6
2.3. Kalp Hızı Değişkenliği	8
2.4. Oksidatif Stres	14
III- GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1.Kalp Hızı Değişkenliği Analizi	18
3.2.Oksidatif Stres Parametrelerinin Analizi	19
3.3.Vasküler Patolojilerin Değerlendirilmesi	20
3.4.İstatistik	20
IV- BULGULAR	22
V- TARTIŞMA	27
VI- SONUÇ	32
VII- ÖZET	34
VIII- SUMMARY	36
IX-KAYNAKLAR	38

## TABLolar ÇİZELGESİ

TABLO - I.....	4
Ülkelere göre KBY etyolojisi dağılımı	
TABLO - II.....	5
Glomerüler filtrasyon hızına göre kronik böbrek yetmezliği sınıflaması	
TABLO - III.....	7
1995 yılında <b>IHBSSG</b> tarafından belirlenmiş HBS tanı kriterleri	
TABLO - IV.....	9
Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler sistem dışı komplikasyonlar	
TABLO - V.....	10
Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler sistem komplikasyonları ve oluş mekanizmaları	
TABLO - VI.....	23
Çalışma gruplarının demografik özellikleri	
TABLO - VII.....	24
Çalışma gruplarında oksidan ve antioksidan parametreler	
TABLO - VIII.....	25
Grupların alt ekstremite vasküler kan akımları	
TABLO - IX.....	25
Grupların kalp hızı değişkenliği verileri	
TABLO - X.....	26
Grupların EPO kullanım oranları	

TABLO - XI.....	26
Huzursuz bacak sendromu olma üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi	

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil - 1.....	12
Son dönem böbrek yetmezliği, kardiyak otonomik disfonksiyon ve ani kardiyak ölüm	
Şekil - 2.....	18
EKG Holter cihazının kayıt ünitesi	



## GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonuçlanan, nefron sayı ve fonksiyon kaybının eşlik ettiği, pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir (1). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, yıllık insidansı 315 yeni hasta/milyon ve prevalansı 1217 hasta/milyondur (2). Gelişmiş ülkelerde KBY'nin en sık nedenleri sırasıyla; diabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülonefrittir. Ülkemizde ise, son yıllarda benzer etyolojik sıralama söz konusudur (3).

Huzursuz bacak sendromu (HBS), hemodiyaliz tedavisi gören üremik hastalarda özellikle geceleri uyku sırasında ortaya çıkan bacaklarda huzursuzluk hissi, ağrı, kramp ve istem dışı bacak hareketlerine bağlı uyku bozukluklarıyla karakterize bir durumdur (4). Huzursuz bacak sendromu ilk olarak 1944 yılında Ekbom tarafından tanımlanmıştır ve sık görülen bir durum olmasına rağmen bu sendromun sebepleri henüz belirlenmiş değildir (4,7). Bu sendrom uzun dönem diyaliz tedavisi gören hastalarda %6.6 - 62 oranında görülmekle birlikte artmış ölüm riskiyle ilişkilendirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda yaşla birlikte ve diyaliz tedavisi alma süresiyle HBS'nin görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (7,8).

Kronik böbrek yetmezliği hastaları, genel popülasyona göre 3.5 kat daha fazla mortalite oranına sahiptirler. Kardiyovasküler hastalıklar, bu hasta grubunda tüm ölümlerin %48'inden sorumludurlar (9). Diyaliz hastalarında, kardiyovasküler nedenli ölümlerin % 60'ı malign ventriküler aritmiler ve bunun sonucu gelişen ani kardiyak ölüm (AKÖ) şeklindedir (10). Bu aritmilerin oluşumunda ventriküler anatomik yapı, metabolizma bozuklukları ve otonomik disfonksiyonlar rol oynamaktadır (11). Otonomik sinir sistemindeki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirme ve otonom sinir sistemindeki değişikliklere kardiyovasküler yanıtı araştırmada kalp hızı değişkenliği (KHD) oldukça önemli bir yöntemdir (11,12). Bu nedenle, kardiyak ölüm açısından yüksek riskli hastaları belirlemek, klinik bir önem arz etmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarının sürekli olarak oksidatif strese maruz kaldıkları bildirilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış oksidatif stres; kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, kanser, diyabet, periferik ve santral sinir sistemi bozuklukları ve anemi ile ilişkilendirilmiştir (13). Diyaliz hastalarındaki artmış oksidatif stres lipoprotein modifikasyonu ve lökosit uyarılmasına sebep olarak ateromatöz plak oluşumu ile beraber endotel disfonksiyonuna yol açar (14).

Bu araştırmanın amacı ise, huzursuz bacak sendromu olan, diyabeti olmayan kronik hemodiyaliz hastalarında vasküler patolojiler, kalp hızı değişkenliği, oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bu parametrelerin huzursuz bacak sendromuyla ilişkisini belirlemektir. Bu amaçla diyabeti olmayan hemodiyaliz hastalarının alt ekstremite vasküler patolojileri, kalp hızı değişkenliği ve oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir.

## GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), neticede mutlaka nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliklerine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir (1). Kronik böbrek yetmezliği, zamanla gelişen, nefronların geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize, progresif seyirli bir sendromdur (2). Son dönem böbrek yetmezliği ise endojen renal fonksiyonun geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur (1). Son döneme gelene kadar asemptomatik seyredebildiği için, gerçek insidansı tam olarak belirlenememekle birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun %3'ünde (5.6 milyon) serum kreatinin yüksekliği tespit edilmiştir (15). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, yıllık insidansı 315 yeni hasta/milyon ve prevalansı 1217 hasta/milyondur (2). Avrupa'da ise, yıllık insidans 115 yeni hasta/milyon ve prevalans 659 hasta/milyondur (16). Ülkemizde ise, 2003 yılı itibariyle, KBY insidansı 14902 yeni hasta/yıl ve prevalansı 22550 hasta/yıldır. Bu hastalardan, hemodiyaliz tedavisi görenlerin, insidansı 6128 yeni hasta/yıl ve prevalansı 22390 hasta/yıldır (3).

Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri çok çeşitlidir ve toplumlar arasında büyük değişiklikler gösterir. Özellikle son 20 yılda SDBY'nin insidansında dramatik bir artış olmuştur. Bunun yanında KBY'nin etyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Geçmişte KBY'ye götüren en sık sebep glomerulonefrit iken günümüzde ise sıklıkla altta yatan etyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık neden diyabettir ve hipertansiyon onu takip etmektedir (1,2). Ülkemizde ise, nedeni belirlenemeyenler dışlandığında, % 22.8 ile diyabet birinci, % 18.1 ile hipertansiyon ikinci sıradadır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine benzer şekilde, kronik glomerulonefrit % 14.2 ile üçüncü sıradadır (3). İngiltere ve Japonya'da ise, kronik glomerulonefrit ilk sırada gelmektedir. Kronik interstisyel nefritler, obstrüktif nefropati, polikistik

böbrek hastalığı, Alport sendromu gibi kalıtsal böbrek hastalıkları, primer veya sekonder renal amiloidoz etyolojide önemli yer tutan diğer hastalıklardır (Tablo-I) (2). Kronik böbrek yetmezliğinin nadir sebepleri arasında ise, sistinoz, okzaloz, nefrokalsinoz, sistinüri, hiperürisemi, iskemik böbrek hastalığı, skleroderma, hemolitik üremik sendrom, postpartum böbrek yetmezliği, myeloma, kriyoglobülinemi, hafif zincir depozit hastalığı, Fabry hastalığı, tuberoskleroz, orak hücre anemisi, Wegener granülomatozu, mikroskopik polianjit, poliarteritis nodoza, sistemik lupus, renal hücreli karsinom, idrar yollarının konjenital bozuklukları, spinal kord hasarı ve kistik böbrek hastalıkları bulunmaktadır (17).

**Tablo-I:** Ülkelere göre KBY etyolojisi dağılımı

	Türkiye	İngiltere	ABD	Japonya
Kronik glomerülonefrit	14	30	9	41
Diyabetik nefropati	23	16	43	31
Hipertansiyon	18	12	26	10
Kronik interstisyel nefrit	4	8	2	2
Polikistik böbrek hastalığı	5	6	2	2
Diğerleri	13	12	11	8
Nedeni bilinmeyenler	22	16	2	0

Değerler % olarak belirtilmiştir, ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Progresif KBY'yi akut böbrek yetmezliğinden ayırt eden en klasik labarotuar ve görüntüleme bulguları; üç ay veya daha uzun süren azotemi, üremik belirti ve bulgular (iştahsızlık, bulantı, kusma, kaşıntı, ensefalopati, perikardit, plörit, nöropati ve üremik akciğer), bilateral küçük böbrekler (<8.5cm), anemi, yükselmiş parathormon (PTH) değerleri ile birlikte hiperfosfatemi, hipokalsemi, proteinüri ve geniş silendirleri gösteren veya inaktif olan idrar sedimentidir (1).

Kronik böbrek yetmezliğinin progresyonu ile birlikte, glomerüler filtrasyon hızı, tedricen azalmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı, böbreklerin süzme fonksiyonunun bir göstergesi olup, kan kreatinin klirensi ile kolayca hesaplanabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızına

göre 5 evreye ayrılmaktadır (Tablo-II). Son evre olan SDBY’de, glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>’nin altına düşmüştür. Bu evrede, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda oluşan ve giderek artan azotemi, kardiyovasküler sistem dahil, hemen hemen tüm sistemler ile ilgili belirti ve bulgulara neden olmaktadır. Son dönemde ortaya çıkan bu klinik sendrom, üremi olarak tanımlanmakta ve bu evredeki hastalara mutlaka diyaliz tedavisi veya uygunsa böbrek transplantasyonu yapılması gerekmektedir.

**Tablo-II:** Glomerüler filtrasyon hızına göre kronik böbrek yetmezliği sınıflaması

Evre	Ciddiyeti	GFH
I	GFH normal, böbrek hasarı göstergeleri (+)	≥90
II	Hafif kronik böbrek yetmezliği	60–89
III	Orta kronik böbrek yetmezliği	30–59
IV	Ciddi kronik böbrek yetmezliği	15–29
V	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)

Hemodiyaliz (HD) yarı geçirgen bir zardan geçen iki yönlü gerçekleşen difüzyondan oluşmaktadır. Hemodiyalizde bu yarı geçirgen membranın iki tarafında yer alan farklı iki solüsyon arasındaki sıvı ve elektrolitlerin, difüzyon ve ultrafiltrasyon yoluyla istenilen düzeyde yer değiştirmesi söz konusudur (1). Glomerüler filtrasyon hızının % 10’un altına düşmesi (diyabet hastaları için bu sınır % 15’tir) veya üremik belirti ve bulguların ortaya çıkması durumunda, HD tedavisi gerekli olmaktadır (18). Hemodiyaliz sayesinde, kanın şekilli elemanları ve büyük moleküllü yapılar haricinde, birikmiş olan zararlı toksinler ile serum düzeyleri artan elektrolitlerin etkili bir şekilde vücuttan uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Böylece, üremik komplikasyonlar önlenip, kısa dönemli yararlar sağlanabildiği gibi, SDBY’ye bağlı sistemik komplikasyonların ilerlemesi yavaşlamakta ve yaşam süresi uzamaktadır. Yirmi-otuz yıl öncesinde, Avrupa’da, HD hastalarının ortalama yaşam süreleri 52 yıl iken, bu süre günümüzde, modern tetkik ve tedavi yöntemleri sayesinde 60 yıla kadar çıkarılabilmektedir (19).

## MALNUTRİSYON

Malnutrisyon diyaliz hastalarında sık görülmekle birlikte morbidite ve mortalitenin de önemli bir göstergesidir (20). Klinik nefrolojide, diyaliz hastalarının beslenme durumunun doğru ve güvenilir şekilde belirlenmesi en zor problemlerden biridir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında nutrisyon durumunun ortaya konulması için şu yöntemler kullanılmaktadır; günlük diyetle alınan protein ve kalorinin hesaplanması, subjektif global değerlendirme (SGD), antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, triseps ve biceps kalınlığı, üst kol orta bölüm çevresi), biyokimyasal parametrelerin ölçümü (serum albumin, pre-albumin, transferin, kolesterol, kan üre nitrojeni, lenfosit sayımı vs.), protein katoblizma oranının belirlenmesi, biyoelektrik empedans ve dual-energy-X ray absorptiometry (DEXA) (21,22). Son yıllarda özellikle kesitsel çalışmalarda diyaliz hastalarının beslenme durumlarının belirlenmesinde SGD giderek artan sıklıkta kullanılmakta, yatak başında kolaylıkla uygulanabilen, ucuz ve güvenilir bir metod olarak kabul edilmektedir. Diyaliz hastalarında SGD'nin diğer beslenme parametreleriyle korelasyonunun iyi olduğu bildirilmiştir (23,24,25).

## HUZURSUZ BACAK SENDROMU

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, hem neden olan hastalığın seyrine, hem de dolaşımdan atılamayan maddelerin toksik düzeyde birikimlerine bağlı olarak çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Huzursuz bacak sendromu (HBS), hemodiyaliz tedavisi gören üremik hastalarda sık görülen bir durumdur. Buna rağmen bu sendromun sebepleri henüz belirlenmiş değildir (4). Huzursuz bacak sendromu, özellikle geceleri uyku sırasında ortaya çıkan bacaklarda huzursuzluk hissi, ağrı, kramp ve bacak hareketlerine bağlı uyku bozukluklarıyla karakterize bir durumdur. Hastalar bu şikayetlerini genelde istirahat halindeyken bacaklarında hissetmekle beraber nadir de olsa bu semptomlar kollarda da görülebilmektedir (7,20).

Huzursuz bacak sendromu semptomları ilk olarak 1672 yılında Sir Thomas Willis tarafından gözlemlenmiş, ancak bu sendrom ilk olarak 1945 yılında Ekbom tarafından tanımlanmıştır (4,59).

İdyopatik HBS, normal sağlıklı popülasyonda da görülebilmekle beraber genel popülasyondaki sıklığı %1.2 ile %15 arasında değişmektedir. Sekonder HBS sebepleri arasında en sık neden üremi olmakla birlikte demir eksikliği anemisi, gebelik ve nörolojik sebepler sıralanabilir. Bu sendromun uzun dönem diyaliz tedavisi gören hastalardaki prevalansı Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre %6.6 – 62 oranında değişim göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda yaşla birlikte ve diyaliz tedavisi alma süresiyle görülme sıklığının arttığı görülmekte ve HBS artmış ölüm riskiyle ilişkilendirilmektedir (4,8). Peritoneal diyaliz ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalar arasında prevalans olarak farklılık gözlenmemesine rağmen etnik ve ırksal farklılıklar gözlenmektedir (7).

Huzursuz bacak sendromunun tanı kriterleri Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IHBSSG) tarafından 1995 yılında dört ana madde olarak belirlenmiş ve yakın zamanda güncellenmiştir (7) (Tablo III). Diğer klinik göstergeler HBS tanısını destekleyici olabilir, fakat kesin tanı kriterleri değildir. Örneğin pozitif aile öyküsü, idiyopatik HBS için iyi bir destekleyici kanıt iken üremik HBS için zayıf bir kanıttır.

**Tablo-III:** 1995 yılında IHBSSG tarafından belirlenmiş HBS tanı kriterleri:

- 
- \* Ekstremiteleri hareket ettirmede ortaya çıkan, genellikle ayaklarda görülen konforsuz ve hoş olmayan his olup olmadığı (ayaklara ek olarak kollar yada diğer vücut bölgeleri eşlik edebilir).
  - \* Hareket ettirmekteki hoş olmayan durumun dinlenme veya hareketsiz dönemde başlaması veya kötüleşmesi (örneğin otururken ve yatarken).
  - \* Hoş olmayan duygu ve durumun hareketle tamamen yada kısmen azalması (örneğin yürüme yada germe sırasında ve aktivite devam ettiği sürede)
  - \* Hoş olmayan duygu ve durumların gün boyu, akşam yada gece kötüleşmesi
- 

HBS patofizyolojisi kesin olarak belirlenmiş değildir. Düşük doz L-Dopa tedavi sonrası HBS semptomlarının azalması ve metoklopramid gibi santral etkili dopaminerjik antagonistlerin semptomları arttırmasından dolayı santral sinir

sisteminde dopaminerjik fonksiyonların bozulmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (7).

Roger ve ark.'nın (5) 55 üremik hasta üzerinde yaptığı bir araştırmada HBS oluşumu ile düşük hemoglobin seviyeleri arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Fakat serum fosfor ve demir seviyeleri ile periferik nöropatinin klinik kanıtları arasındaki ilişkileri saptamada başarısız olmuşlardır (8). Colled-Sidel ve ark.'nın (6) 120 üremik hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada HBS'nin varlığı ile hipotiroidi arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüş ve tiroid hormonları, hemoglobin, serum fosfat, demir, ferritin ve transferritin seviyeleri arasında ilişki saptanamadığı halde etyolojide bu faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Üremili HBS hastalarında yapılan diğer klinik çalışmalarda trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri, lityum, levodopa ve dopamin agonistlerinin ayrıca anemiye düzeltici eritropoietin ve demir tedavisinin bu olgularda semptomları azalttığı gösterilmiştir (2,7). Bu sendromun patogenezinde birden çok faktörün rol oynadığı düşünülmüş fakat henüz kesin bir yargıya varılamamıştır.

#### KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ.

Kronik böbrek yetmezliğinde hemen hemen tüm sistemler etkilenmektedir. Fakat kardiyovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortalite üzerinde daha etkin olduğundan ayrı bir önem arz etmektedirler. Bu hasta popülasyonunda en sık ölüm nedeni, kardiyovasküler komplikasyonlardır (3). Dolayısıyla bu komplikasyonlar prognozu belirleyici olmaktadır. Hipertansiyon, miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp kapak kalsifikasyonları, infektif endokardit, hızlanmış ateroskleroz, koroner arter hastalığı, üremik perikardit, aritmiler ve üremik otonomik nöropati, kardiyovasküler komplikasyonlar arasında yer almaktadırlar. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında, hem neden olan hastalığın seyrine, hem de dolaşımdan atılamayan çeşitli maddelerin toksik düzeyde birikimlerine bağlı olarak görülen



bu komplikasyonlar Tablo-IV'te gösterilmiştir (13). Kardiyovasküler komplikasyonlar ve bunların oluş mekanizmaları da Tablo-V'de özetlenmiştir (9).

**Tablo-IV:** Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler sistem dışı komplikasyonlar

<b>Nörolojik</b> Üremik ensefalopati, depresyon, anksiyete, flapping tremor, baş ağrıları, şahsiyet değişiklikleri, asimetric distal mikst sensörimotor polinöropati, kraniyal, periferik veya otonomik nöropati, proksimal miyopati, nistagmus, anizokori, amorozis	<b>Metabolik</b> Kas-iskelet ağrıları, proksimal miyopati, kemik ağrıları-kırıkları, aseptik femur başı nekrozu, glukoz intoleransı, hiperlipidemi, gut ve psödogut
<b>Gastrointestinal</b> Glossit, özofajit, pankreatit, kolit, ileus, iştahsızlık, bulantı-kusma, ishal-kabızlık, gastrointestinal ülserler	<b>Pulmoner</b> Plörit, üremik akciğer
<b>Dermatolojik</b> Pigmentasyon, pruritis, kserosis, ekimoz, büllöz erupsionlar, periferik doku ve parmak nekrozları/ülserler	<b>İmmunolojik bozukluklar</b> T hücre fonksiyon azalması, fagositozda bozulma, yara iyileşmesinde bozulma
<b>Üreme sistemi</b> İmpotans, infertilite, jinekomasti, galaktore	<b>Diğer</b> Hipotermi ve pirojenik reaksiyonlarda azalma, çeşitli kanser insidanslarında artma
	<b>Hematolojik</b> Anemi, kanama diyatezleri, lenfopeni

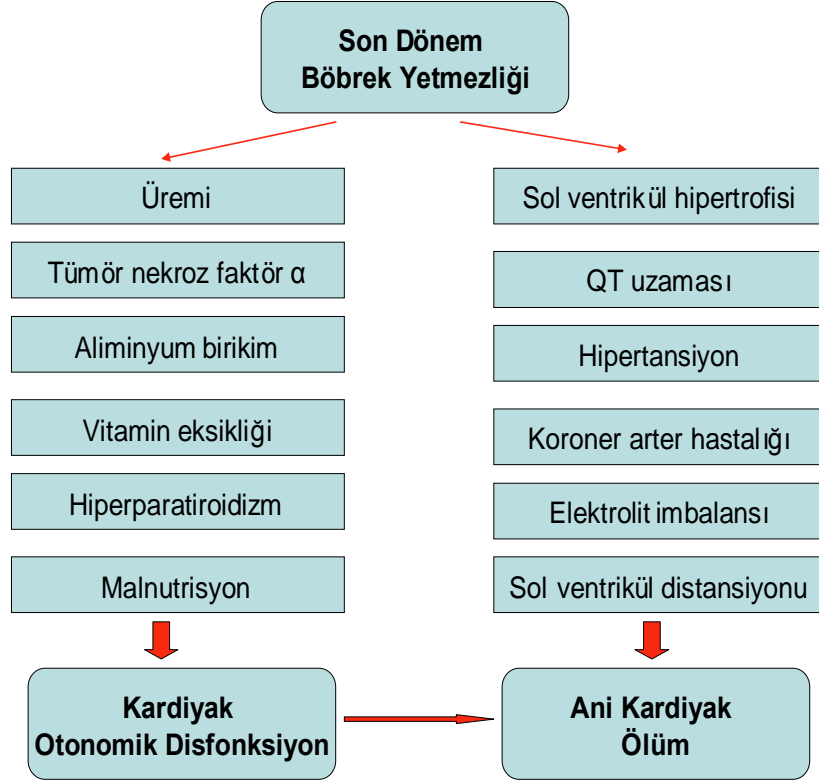
**Tablo-V:** Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler sistem komplikasyonları ve oluş mekanizmaları

<b>Komplikasyon</b>	<b>Mekanizma</b>
<b>Hipertansiyon</b>	Volüm ekspansiyonu, sempatik hiperaktivite, serum asimetrik dimetil arjinin seviyesi artışı (nitrik oksit inhibitörü), eritropoietin
<b>Sol ventrikül hipertrofisi</b>	Hipertansiyon, gece kan basıncı düşüğü olmaması (nondipper), sempatik hiperaktivite, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ve endotelinin etkileri
<b>Sol ventrikül dilatasyonu</b>	Hiperparatiroidizm, diffüz iskemik hasar, rekürren volüm yüklenmesi, yüksek outputlu arteriyovenöz fistül
<b>Damar anormallikleri</b>	Arteriyel kalsifikasyon, üremik arteriyolopati, azalmış venöz kompliyans
<b>Kalp kapak hastalıkları ve iletim blokları</b>	Hiperparatiroidi, kalsiyum fosfat çarpımında artış, diyaliz tedavisinin uzunluğu, hipoalbüminemi, yaş
<b>İnfektif endokardit</b>	HD tedavisi, santral venöz kateter varlığı
<b>Pulmoner konjesyon</b>	Sol ventrikül disfonksiyonu, volüm artışı
<b>Perikardit</b>	Üremi
<b>Koroner arter hastalığı</b>	Kronik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, homosisteinemi, hiperlipidemi, hiperkoagulabilite, hiperparatiroidi, intramiyokardiyal fibrozis
<b>Aritmiler</b>	Hiperkalemi, HD sonrası metabolik ve elektrolitik dengesizlik, intramiyokardiyal fibrozis, otonomik disfonksiyon, koroner arter hastalığı
<b>Otonomik disfonksiyon</b>	Üremi, yaş, böbrek yetmezliğinin süresi, tümör nekroz faktör- $\alpha$ , alüminyum birikimi, vitamin eksikliği, malnutrisyon, hiperparatiroidi, diyabet ve amiloidoz gibi eşlik eden hastalıklar

Modern diyaliz tekniklerinin birçok sistem üzerine sağladığı yararlar rağmen, HD tedavisi gören SDBY hastaları halen yüksek mortalite oranlarına sahiptirler (1). Hiperkalemi, volüm yüklenmesi, metabolik asidoz ve sekonder hiperparatiroidi gibi üreminin neden olduğu bozukluklar ile, koroner arter hastalığı, malnutrisyon, diyabet ve anemi gibi eşlik eden hastalıklar, ölüm oranlarını arttırmışlardır (14). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında, genel popülasyona göre, total mortalite 3.5, kardiyovasküler mortalite ise 10 kat artmıştır. Hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda ise, kardiyovasküler mortalite 10 kat daha fazladır (15).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, tüm ölümlerin % 48'i kardiyovasküler kaynaklıdır (3). Bu hasta grubunda, kardiyak ölümlerin ise % 60'ının nedeni, malign ventriküler aritmiler ve buna bağlı gelişen ani kardiyak ölümdür (4).

Hemodiyaliz hastalarındaki otonomik nöropatinin patogeneğinde üreminin yanı sıra yaş, böbrek yetmezliği süresi, tümör nekroz faktör- $\alpha$ , alüminyum birikimi, vitamin eksikliği, malnutrisyon, hiperparatiroidizm, diyabet ve amiloidoz etkilidir (Şekil-I) (26,27). Hastalığın seyri esnasında, sistemik nöropatinin bir sonucu olarak, kardiyak otonomik fonksiyonlar bozulmaktadır. Malign aritmiler ve ani kardiyak ölümün patofizyolojisinde, kardiyak otonomik fonksiyonlardaki bu bozulmanın önemli bir yeri bulunmaktadır (28). Kardiyak otonomik disfonksiyonla yakın ilişkisi bulunan ani kardiyak ölümün en sık ölüm nedeni olduğu dikkate alındığında, SDBY hastalarında kardiyak otonomik fonksiyon bozukluklarını tespit etmek ayrı bir önem arz etmektedir.



**Şekil-I:** Son dönem böbrek yetmezliği, kardiyak otonomik disfonksiyon ve ani kardiyak ölüm

Kalp hızının otonomik kontrolü, sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge ile sağlanmaktadır. Çeşitli fizyolojik durumlarda, bu denge, sempatik veya parasempatik tarafa kayabilmektedir. Bir takım hastalıklarda da, bu denge değişebilmekte ve otonomik sinir sistemi işlevleri aksayabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış bulunmaktadır. Bu artışın sebebi olarak serum epinefrin ve norepinefrin düzeylerinin hedef organ cevapsızlığı ve hasarlı böbreklerden salgılanan afferent sinyaller olduğu gösterilmiştir. Bu süreçte katekolamin artışı, serum potasyum düzeyindeki ani düşüş ve plazma kalsiyum konsantrasyonundaki yükselmenin de rol aldığı düşünülmektedir (29, 30).

Otonomik fonksiyonları belirlemede pek çok test kullanılmaktadır. Kalp hızının, solunum, ortostatik değişim ve Valsalva manevrasına verdiği cevaplar, klasik parasempatik sistem testleri arasındadır. Handgrip, mental aritmetik, ortostatik değişim ve soğuk-basınç testine kan basıncı cevapları ise, sempatik sistemin değerlendirilmesinde kullanılan klasik testlerdendir (31). Fakat klasik testlerin otonomik fonksiyonları belirlemede yetersiz kaldığı bilinmektedir (32). Otonomik sinir sistemindeki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirme ve otonom sinir sistemindeki değişikliklere kardiyovasküler yanıtını araştırmada kalp hızı değişkenliği (KHD) oldukça ümit vericidir (33, 34).

Kalp hızı değişkenliği, parasempatik ve sempatik sistemin kalp üzerine olan etkilerini gösteren, kardiyovasküler olay veya ölüm riskini belirlemeye çalışan yardımcı bir testtir. Kalp hızı değişkenliği, beş dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli elektrokardiyografi (EKG) kayıtları üzerinden, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve nonlineer metotlar kullanılarak yapılabilmektedir. Zaman bağımlı parametreler, 24 saatlik kayıtlar üzerinden hesaplanmaktadır. İnme, multipl skleroz, SDBY, neonatal distres, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, iskemik veya noniskemik kardiyomiyopati ve kapak hastalıkları gibi birçok hastalıkta KHD azalmaktadır (35). Ayrıca, KHD'de azalma, sempatik tonus artışı ve vagal tonus azalmasının bir göstergesi olup, malign ventriküler aritmide artış ile ilişkilidir (35).

Çalışmalarda, sıklıkla tüm normal RR intervallerinin standart sapması (SDNN) kullanılmakla birlikte, her bir 5 dakikalık segmentteki normal RR intervalleri ortalamasının standart sapması (SDANN), ardışık RR intervallerinde çiftleşme intervalleri arasındaki farkın karekökü (RMSSD) ve 50 msn'den fazla değişkenlik gösteren ardışık RR intervallerinin normal RR intervallerine oranı (pNN50) da hesaplanabilen diğer parametreler arasındadır. Geometrik metotlardan ise, sıklıkla triangle index (Tİ) (RR intervallerinin toplam sayısının RR intervalleri histogramında belirlenen mod değerine oranı) yöntemi kullanılmaktadır (36)  $SDNN < 70$  msn veya  $Tİ \leq 20$  ünite ise, KHD bozulmuş olarak kabul edilmektedir (35). Kalp hızı değişkenliğinin en önemli klinik

kullanım alanı, prognostik değerinin en güçlü olduğu miyokard infarktüsü sonrasıdır. Kalp hızı değişkenliğinin, birçok büyük çalışmada miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin ve aritmik olayların güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (27, 37)

## OKSİDATİF STRES

Hemodiyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği hastalarının oksidatif strese maruz kaldığı bilinmektedir (38). Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile antioksidan savunma bir denge halindedir. Yoğun ROS üretimi ya da antioksidan defansın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olur. Kronik böbrek yetmezliğinde sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir. Son dönem KBY hastalarının kaçınılmaz tedavilerinden birisi olan hemodiyaliz de oksidatif stresi artırıcı etki göstermektedir (38,39).

Hemodiyaliz esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı, hemodiyalizde kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lökositlerdir (PMNL) (40). Polimorfonükleer lökositlerin aktive olması ile ortaya çıkan solunum patlamasında rol alan NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit sentaz (NOS) ve myeloperoksidaz (MPO) gibi enzimler süperoksit anyonu (O<sup>2-</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), nitrik oksit (NO) ve hidroklorik asit (HCL) gibi reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar. Fagositlerden kaynaklanan bu oksidanların yanı sıra, kullanılan membran ve diyalizat sıvıları alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu sağlayarak hücre hasarının ilerlemesine yol açmaktadır (41). Yine diyaliz esnasında kullanılan biyoinkompatibl membranlar ve kontamine diyalizat sıvıları, interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır (42).

Üremik hastalarda HD'ye bağlı oksidatif stres kaynaklarının yanı sıra normal popülasyonda da oksidatif strese yol açan diyabet, yaşlanma,

hipertansiyon, dislipidemi ve sigara gibi etkenler, HD hastalarının oksidatif stres hasarının daha da artmasına yol açmaktadır (43).

Yapılan bir çalışmada HD tedavi süresinin artışına paralel olarak oksidatif stresin arttığı, antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz süresi ile bir oksidan madde olan ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan malondial-dehid (MDA) düzeyinin arttığı, yine bir antioksidan gösterge olan protein sülfidril grupları (SH) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında antioksidan bir parametre olan SH gruplarının azalmasını açıklayan iki muhtemel mekanizma vardır: 1-) Üremide artan serbest radikallerin detoksifikasyonunda tüketilmiş olabileceği, 2-) Non-oksidatif mekanizma; NADPH'nın artan reaktif karbonil bileşiklerinin detoksifikasyonunda kullanılmasına bağlı olarak azalır (44, 45).

Erken ateroskleroz oluşumu, son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Oksidatif stresin, erken ateroskleroz oluşumunun etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Aterosklerozun erken göstergesi olarak kabul edilen karotis arter intima-media kalınlığı ile ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) arasında pozitif korelasyona rastlanmıştır (46). Anemi, HD tedavisi alan hastalarda görülen bir diğer önemli komplikasyondur. Aneminin patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı ileri sürülmektedir. Oksidatif stresin eritrosit yaşam süresini kısalttığı ve eritropoietin fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı gösterilmiş ve bu yolla anemiye neden olduğu ileri sürülmüştür (47). Hemodiyaliz tedavisinin oksidatif stres ile beraber seyretmesinin anlaşılması ve oksidatif stres kaynaklarının belirlenmesinden sonra oksidatif stresi azaltma çabaları başlamıştır. En önemli ROS kaynaklarından biri olan diyaliz membranları ele alınarak daha az nötrofil aktivasyonuna yol açan biyokompatibl membranlar kullanılmaya başlamıştır. E vitamini kaplı membranlar ile diyaliz yapıldığında eritrosit yaşam süresinin arttığı görülmüştür. Antioksidan tedavinin koruyucu etkilerinin görülmesi ile MDA düzeylerini azaltan ve SH düzeyini ise artıran vitamin E ve C, tedavi protokollerine eklenmiştir (47, 48).

Bizim çalışmamızın amacı hemodiyaliz tedavisi alan, diyabetik olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, huzursuz bacak sendromu ile alt ekstremitte arteriyel kan akım hızları, kalp hızı değişkenliği, oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.



## GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamız, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyon Kocatepe Devlet Hastanesi ve Afyon Devlet Hastanesi'nin diyaliz ünitelerinde son dönem böbrek yetmezliği tanısıyla takip edilip hemodiyaliz programında olan hastalar üzerinde yapıldı. Hastalara, en az 3 aydır standart diyaliz makineleri ile haftada 3 gün, dörder saatlik seanslar halinde düzenli HD uygulanmaktaydı. Bunlardan Diabetes mellitus, geçirilmiş miyokard infarktüsü, hemodinamik olarak stabil olmayan kapak hastalığı, ileri kalp ileti kusuru, dal bloğu, kalıcı kalp pili bulunan, günlük aktiviteleri engelleyecek mekanik kusurları bulunan, inmeli veya nörolojik defisiti olan, son 2 ay içinde majör cerrahi geçirmiş, kronik tıkalı damar hastalığı, ciddi karaciğer hastalığı ya da malignensiye sahip olgular çalışmaya dahil edilmedi. Seksen HD hastası çalışmaya alındı ve bu hastalardan Uluslararası HBS Çalışma Grubu'nun HBS minimal kriterlerine uyan ve onamı alınan 25 HBS'li hasta araştırmamıza dâhil edildi.

Kontrol grubu olarak; mevcut kronik hemodiyaliz hasta grubundan huzursuz bacak sendromu ve diyabeti olmayan çalışmamıza onam veren 25 hasta belirlendi. Kontrol grubunun huzursuz bacak sendromu olan hasta grubuyla benzer özelliklere sahip olmasına dikkat edildi. Yaş, cinsiyet, yandaş hastalık ve dışlama kriterlerine sahip olmayan hemodinamik olarak stabil olan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi.

Her iki grubun (huzursuz bacak sendromu olan ve olmayan) hemodiyaliz süresi ve böbrek yetmezliğinin primer nedeni tesbit edildikten sonra hastalara rutin hemogram, biyokimya tetkikleri (BUN, kreatinin, AST, ALT, Na, K, CL, parathormon, albumin, kalsiyum, fosfor, ferritin) yapıldı. Hastaların yeterli diyaliz tedavisi alıp almadığının bir göstergesi olarak kabul edilen ve pratik günlük hayatta hastaların değerlendirilmesinde kullanılan kT/V değerleri hesaplandı. Hastaların eritropoietin kullanıp kullanmadığı tesbit edildi. Her iki hasta grubundan oksidatif stres göstergeleri olan MDA ve SH düzeylerinin ölçümü için kan alındı. Kalp hızı değişkenliğinin ve alt ekstremitte vasküler patolojilerinin

huzursuz bacak senromu üzerine etkilerinin olup olmadığının tesbiti amacıyla alt ekstremite Doppler ultrasonografi ve 24 saatlik holter HRV yapıldı. Tüm hastalara HD tedavisi öncesi EKG Holter cihazı (3-channel 'LifeCard' recorder, Reynolds Medical Limited, Hertford, England) bağlanarak (Şekil-II) 24saatlik kayıt alındı.



**Şekil-II:** EKG Holter cihazının kayıt ünitesi

### KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZİ

Hastalardan alınan 24 saatlik Holter EKG kayıtları, bilgisayar ortamına aktarılarak, Holter programı ile (Reynolds Medical Pathfinder Software, Version V8.255, Hedford, England) analiz edildi. Tüm kayıtlar görsel olarak incelendi ve artefaktlı bölgeler manüel olarak belirlenerek incelemeye katılmadı. Her bir kayıtların 22 saatten az olmaması sağlandı. Programla otomatik olarak, ortalama RR intervali, SDNN, SDANN, tüm kayıttaki her 5 dakikalık segmentteki normal RR intervallerinin standart sapmalarının ortalaması (SDNNi), 50 msn'den fazla değişkenlik gösteren ardışık RR intervallerinin sayısı (sNN50), RMSSD ve Tİ hesaplandı. Avrupa Kalp Cemiyeti ve Kuzey Amerika Pacemaker ve

Elektrofizyoloji Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda, SDNNi ve Tİ istatistiksel incelemeye dâhil edildi (36).

### OKSİDATİF STRESS PARAMETRELERİNİN ANALİZİ

Hastalardan alınan kan örnekleri çalışma yapılana kadar -70°C de saklandı. Mevcut kanlardan daha önce bahsedilen biyokimyasal parametrelerle beraber oksidatif stres göstergeleri olan MDA ve SH çalışıldı.

#### MDA Düzeylerinin Ölçümü

MDA düzeyleri Ohkawa ve ark. yöntemine göre ölçüldü (44).

#### Prensip:

MDA'nın asidik ortamda thio barbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm dalga boyunda absorbansının ölçülmesi prensibine dayanarak yapıldı.

#### Reaktifler:

- Potasyum fosfat tamponu 0,1 M pH 7,4
- Asetik asit % 20, pH 3,5
- Tiyobarbitürik asit (TBA) % 0,8
- Bütanol/Piridin 15:1

#### Yöntem:

Serum 0,5'er ml (500 µl) alınarak her birinin üzerine 0,2 ml %8,1 Sodyum dodesil sülfat, 5 ml %20 asetik asit (pH: 3,5) ve 1,5 ml %0,8 TBA solüsyonu eklenerek 95 °C'de 60 dakika kaynatıldı. Soğutulduktan sonra 5 ml Bütanol: Piridin (15:1) eklendi ve karıştırılıp 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

Üst tabakadaki rengin absorbansı reaktif körüne karşı 532 nm dalga boyunda okundu.

Standart olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropan'ın 4,173 µmol/ml'lik çözeltisi kullanıldı.

MDA düzeyleri serumda µmol/L olarak ifade edilerek aşağıdaki formüle göre hesaplandı;

$$CN = (AN/AS) \times CS$$

CN: Numunenin Konsantrasyonu

CS: Standardın Konsantrasyonu

AN: Numunenin Absorbansı

AS: Standardın Absorbansı

### **SH Grupları Tayini**

SH grupları Koster ve ark. spektrofotometrik metoduna göre belirlendi (46).

#### **Prensip:**

Protein SH grupları, DTNB tarafından indirgenir ve disülfid bağı oluşturarak bir kromofor (5-merkapto-2-nitrobenzoik asit) açığa çıkarırlar. Oluşan kromoforun absorbansı 412 nm dalga boyunda okunmaktadır.

#### **Reaktifler:**

- DTNB (5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoik asit)) 2 mM
- Potasyum fosfat tamponu 0,1 M pH 7,4
- Sodyum Sitrat %1

#### **Yöntem:**

100 µl serum üzerine 1500 µl (1,5 ml) fosfat tamponu eklendi. 400 µl DTNB (%1 sodyum sitrat içinde) ilave edildikten sonra 5 dakika 37 °C'de bekletildi. Numunelerin absorbansı 412 nm dalga boyunda reaktif körüne karşı Shimadzu UV-1601 spektrofotometresinde okundu.

Sonuçlar  $\epsilon_{\max}=13600 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  kullanılarak µmol/L olarak verildi.

### **VASKÜLER PATOLOJİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doppler ultrasonografi değerlendirmesi için hastaların rahat edebileceği konfor ve oda sıcaklığında (22-24°C) ve adaptasyon periyodu sonunda Toshiba Nemio 20 sistem 7.5 Mhz liner transduser ile alt ekstremitte arteriyel kan akım hızları ölçüldü. Derin venöz yetmezlik olup olmadığı belirlendikten sonra ana femoral arter, yüzeysel femoral arter, derin femoral arter, popliteal arter, tibialis anterior arter, tibialis posterior arter ve dorsalis pedis arter kan akım hızları ölçülerek kayıt edildi.

### **İSTATİSTİK**

İstatistiksel analizler SPSS for Windows version 10.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) ile yapıldı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki sürekli verilerin

karşılaştırılmasında standar T testi ve Mann Whithney U testleri, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Huzursuz bacak sendromu olma ile ilişkili faktörlerin belirlenmesinde ise Speasman Korelasyon Analizi kullanıldı. Huzursuz bacak sendromu ile ilişkili bulunan parametrelerden hangilerinin bağımsız etmen olduğunun belirlenmesinde ise; HBS olma bağımlı değişken olarak alınıp, ilişkili olan parametreler ise bağımsız değişken olarak alındı ve Lojistik Regresyon analizi yapıldı. 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak ifade edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 27 kadın (% 54), 23 erkek (% 46) toplam 50 olgu dahil edildi. Olgular huzursuz bacak sendromu olan ve huzursuz bacak sendromu olmayan gruplar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta 25'er olgu bulunmaktaydı. Huzursuz bacak sendromu olan grubun yaş ortalaması  $48.9 \pm 14.6$ , HBS olmayan grubun yaş ortalaması  $44.6 \pm 16.1$  idi. Huzursuz bacak sendromu olan ve HBS olmayan gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu ( $p=334$ ,  $p=777$ ) (TabloVI).

Huzursuz bacak sendromu olan ve olmayan grupların demografik özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri Tablo VI'da gösterildi. Huzursuz bacak sendromu olan ve olmayan grupların serum kreatinin, parathormon, kalsiyum, fosfor, potasyum ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark tesbit edilmedi (TabloVI). Huzursuz bacak sendromu olanlarda anlamlı olarak hemogloblin ve sodyum düzeyleri daha düşük idi (sırasıyla  $P= 0.015$ ,  $P= 0.041$ ) (Tablo VI).

Huzursuz bacak sendromu olan grubun ortalama hemodiyaliz süresi  $39.00 \pm 31.23$  ay, HBS olmayan grubun ortalama hemodiyaliz süresi  $44.12 \pm 35.53$  ay tesbit edildi (TabloVI). Her iki grup arasında ortalama hemodiyaliz süresi açısından fark yoktu ( $p>0.05$ ). Diyaliz etkinliğini değerlendirmek için hesaplanan KT/V değerleri HBS olan hasta grubunda ortalama  $1.39 \pm 0.29$ , HBS olmayan hasta grubunda ortalama  $1.38 \pm 0.27$  olarak bulundu ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=703$ ) (TabloVI).

**Tablo-VI:** Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	Huzursuz Bacak Sendromu Olanlar (n=25)	Huzursuz Bacak Sendromu Olmayanlar (n=25)	Toplam (n=50)	p değeri
Kadın no.(%) <sup>†</sup>	14 (56.0)	13 (52.0)	27 (54.0)	0.777
Yaş (yıl)	48.9±14.6	44.6±16.1	46.8±15.3	0.334
Diyaliz süresi (ay) <sup>‡</sup>	39.00±31.23	44.12±35.53	41.56±33.21	0.704
KT/V	1.39±0.29	1.38±0.27	1.38±0.28	0.703
Kreatinin (mg/dl)	7.69±2.66	9.02±2.04	8.35±2.44	0.162
Hb (g/dl)	9.82±1.44	10.79±1.55	10.31±1.56	0.015
PTH <sup>‡</sup>	325.12±322.23	435.04±415.39	380.08±372.09	0.299
Ca (mg/dl)	9.27±1.11	8.94±0.89	9.10±1.01	0.689
P (mg/dl)	4.45±1.51	4.89±1.46	4.67±1.48	0.761
Na (mmol/l)	135.36±3.15	137.12±2.65	136.24±3.01	0.041
K (mmol/l)	5.06±1.01	5.12±0.93	5.09±0.96	0.331
Ferritin (pg/dl)	525.00±290.93	662.96±282.60	593.98±292.28	0.746

<sup>†</sup>Ki Kare testi kullanıldı.

<sup>‡</sup>Parametreler ortanca (IQR) olarak gösterildi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Otonomik fonksiyonlar üzerinde ve HBS gelişiminde etkisi olduğu düşünülen oksidan parametre MDA ve antioksidan parametre SH her iki hasta grubunda bakıldı. Huzursuz bacak sendromu olan grupta ortalama MDA ve SH sırasıyla 6.65±1.93 µmol/L, 678.82±296.63 µmol/L, HBS olmayan grupta ise ortalama MDA ve SH sırasıyla 6.31±2.06 µmol/L, 611.54±269.27 µmol/L olarak tesbit edildi. Her iki grup arasında oksidan ve antioksidan parametreler açısından fark tesbit edilmedi (p=0.592, p=0.805) (TabloVII).

**Tablo-VII:** Çalışma gruplarında oksidan ve antioksidan parametreler

<b>Değişkenler</b>	<b>Huzursuz Bacak Sendromu Olanlar (n=25)</b>	<b>Huzursuz Bacak Sendromu Olmayanlar (n=25)</b>	<b>Toplam (n=50)</b>	<b>p değeri</b>
MDA( $\mu\text{mol/L}$ )	6.65 $\pm$ 1.93	6.31 $\pm$ 2.06	6.48 $\pm$ 1.98	0.592
SH ( $\mu\text{mol/L}$ )	678.82 $\pm$ 296.63	611.54 $\pm$ 269.27	645.18 $\pm$ 282.43	0.805

Her iki çalışma grubunda alt ekstremitte arteriyel kan akımlarının değerlendirilmesi için alt ekstremitte arteriyel Doppler ultrasonografi yapıldı. Huzursuz bacak sendromu olan ve olmayan gruplarda, derin femoral venöz yetmezlik tesbit edilmedi. Kan akım hızları açısından yapılan ölçümlerde yüzeysel femoral arter, derin femoral arter, popliteal arter, tibialis anterior arter, tibialis posterior arter ve dorsalis pedis arter kan akımına bakıldı. Huzursuz bacak sendromu olan ve huzursuz bacak sendromu olmayan gruplarda yüzeysel femoral arter, derin femoral arter, popliteal arter ve dorsalis pedis arter kan akım hızlarında fark tesbit edilmedi ( $p>0.05$ ). Tibialis posterior arter ve tibialis anterior arter kan akım hızlarının HBS olan grupta huzursuz bacak sendromu olmayan gruba göre anlamlı olarak azalmış oldukları görüldü (sırasıyla  $P= 0.040$ ,  $P= 0.010$ ) (Tablo VIII).



**Tablo-VIII:** Grupların alt ekstremite vasküler kan akımları

<b>Alt Ekstremitte Arterleri (cm/s)</b>	<b>Huzursuz Bacak Sendromu Olanlar (n=25)</b>	<b>Huzursuz Bacak Sendromu Olmayanlar (n=25)</b>	<b>Toplam (n=50)</b>	<b>p değeri</b>
Yüzeyel femoral arter	71.05±18.90	70.55±25.09	70.80±21.98	0.348
Derin femoral arter	56.87±21.80	57.53±26.01	57.20±23.75	0.620
Popliteal arter	49.46±14.06	54.00±16.62	51.73±15.41	0.142
Tibialis anterior	56.53±17.12	68.79±14.93	62.66±17.06	0.010
Tibialis posterior	43.99±11.79	58.40±24.72	51.20±20.50	0.040
Dorsalis pedis	44.23±11.12	45.18±8.42	44.71±9.77	0.491

Otonomik fonksiyonu değerlendirmede en etkin yöntem olan kalp hızı değişkenliği 24 saatlik EKG kayıtlarında normal atımlar arasındaki aralıkların analizi ile hesaplandı. Genel kalp hızı değişkenliğini yansıtan SDNNI ve TI, değerlendirme parametresi olarak kullanıldı. SDNNI, TI açısından HBS olan ve HBS olmayan gruplar arasında fark tesbit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo IX).

**Tablo-IX:** Grupların kalp hızı değişkenliği verileri

<b>Değişkenler</b>	<b>Huzursuz Bacak Sendromu Olanlar (n=25)</b>	<b>Huzursuz Bacak Sendromu Olmayanlar (n=25)</b>	<b>Toplam (n=50)</b>	<b>p değeri</b>
SDNNI	33.24±13.56	32.84±10.63	33.04±12.06	0.229
Triangle indeks	26.20±8.06	26.36±8.57	26.28±8.23	0.766

Çalışma gruplarında eritropoietin kullanım oranları HBS olan ve olmayanlarda sırasıyla % 68 ve % 56 olarak tesbit edildi. Her iki grup arasında fark yoktu (Tablo X).

**Tablo-X:** Grupların EPO kullanım oranları

Değişkenler	Huzursuz Bacak	Huzursuz Bacak	Toplam (n=50)	p değeri
	Sendromu Olanlar (n=25)	Sendromu Olmayanlar (n=25)		
EPO kullanımı n (%)	17 (%68)	14 (%56)	31 (%62)	0.382

HBS ile hemoglobin ve sodyum düzeyi düşüklüğü ile tibialis anterior arter ve tibialis posterior arterdeki düşük akım hızları arasında anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla  $r^s=-0.341$  P= 0.014,  $r^s= -0.283$  P= 0.041,  $r^s= -0.359$  P= 0.010, ve  $r^s= -0.291$  P= 0.040).

Huzursuz bacak sendromu ile ilişkili faktörlerin (hemoglobin düzeyi, serum sodyum konsantrasyonu, anterior tibialis arter kan akım hızı, posterior tibialis arter kan akım hızı) HBS üzerine bağımsız etmenler olup olmadığının araştırılması için hemoglobin, sodyum, tibialis anterior ve posteriorun median değerleri bulunup, kişiler median değerlerin altında ve üzerinde olanlar olarak gruplandırıldı. Bu gruplarla HBS arasında ilişki lojistik regresyon analizi ile bakıldı (bağımlı değişken olarak HBS olma ve prediktörler olarak hemoglobin, sodyum, tibialislerin akım hızlarının medyan değerlerin altında olma olarak alındı). Sadece hemoglobinin medyan değerlerin altında olma durumu, HBS üzerine bağımsız etmen idi (OR 6.211 %95 CI: 1.368-26.176, P=0.018) (Tablo XI).

**Tablo-XI:** Huzursuz bacak sendromu olma üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için yapılan lojistik regresyon analizi

Değişkenler	OR	CI %95	p değeri
Hb < 10.5 gr/dl	6.211	1.369-28.176	0.018
Na ≤ 136 mmol/l	2.821	0.721-11.28	0.136
Tibialis ant ≤ 67	3.623	0.753-17.417	0.108
Tibialis post ≤ 46.5	1.974	0.471-8.281	0.353

## TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği, zamanla gelişen, nefronların geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize, progresif seyirli bir sendromdur. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, yıllık insidansı 315 yeni hasta/milyon ve prevalansı 1217 hasta/milyon, Avrupa'da ise, yıllık insidansı 115 yeni hasta/milyon ve prevalans 659 hasta/milyondur (16). Ülkemizde ise, 2003 yılı itibariyle, KBY insidansı 14902 yeni hasta/yıl ve prevalansı 22550 hasta/yıldır (3).

Özellikle geceleri uyku sırasında ortaya çıkan bacaklarda huzursuzluk hissi, ağrı, kramp ve istem dışı bacak hareketlerine bağlı uyku bozukluklarıyla karakterize bir durum olan HBS, uzun dönem hemodiyaliz tedavisi gören üremik hastalarda %6.6-62 oranında görülmektedir. Artmış ölüm riskiyle ilişkilendirilen bu sendromun görülme sıklığı yaşla ve dializ tedavisi alma süresiyle artmaktadır (8).

Yapılan bazı çalışmalarda diyaliz tedavisi alan üremik hastalarda huzursuz bacak sendromu ile kadın cinsiyet, diyaliz süresi ve sigara içme sıklığıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (5,49,50). Ancak benzer ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (51,52). Bizim çalışmamızda ise HBS ile cinsiyet dağılımı ve diyaliz süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $P>0.05$ ).

Roger ve ark.'nın 55 üremik hasta üzerinde yaptığı bir araştırmada HBS oluşumu ile düşük hemoglobin seviyeleri arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (5). Huzursuz bacak semptomlarının anemi ile ilişkilendirildiği diğer bir çalışma da Takaki ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (4). Ancak Colled-Sidel ve ark.'nın 120 üremik hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada HBS'nin varlığı ile hemoglobin düzeyi arasındaki ilişki saptanamamasına rağmen etyolojide bu faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmüştür (6). Bizim klinik çalışmamızda ise HBS ile ilişkili faktörlerin hemoglobin, sodyum, tibialis anterior kan akım hızı ve tibialis posterior kan akım hızı olduğu saptandı. Bu parametrelerin huzursuz bacak sendromu üzerine bağımsız etmenler olup

olmadığının araştırılması için hemoglobin, sodium, tibialis anterior ve posteriorun median değerleri bulunup, kişiler median değer altında ve üzerinde olanlar olarak gruplandırıldı. Sadece hemoglobinin medyan değer altında olduğu saptandı ve durumun huzursuz bacak sendromu üzerine bağımsız etmen olduğu görüldü (TabloXI). Üremik hastalarda görülen HBS olgularında yapılan farmakolojik çalışmalarda trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri, lityum, levodopa ve dopamin agonistlerinin, ayrıca anemiye düzeltici eritropoietin ve demir tedavisinin bu olgularda semptomları azalttığı gösterilmiştir (53,54).

Yine Colled-Sidel ve ark.'nın çalışmasında huzursuz bacak sendrom varlığı ile serum fosfor, demir, ferritin ve transferritin seviyeleri arasındaki ilişki saptanamamasına rağmen etyolojide bu faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Serum fosfor düzeyinin huzursuz bacak sendromu olanlarda olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir (6). Miranda ve ark. benzer sonuçlar bulmuşlardır (49). Buna rağmen serum demir düzeyinin düşüklüğü ile HBS'nin ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. Üremik hastalarda demir eksikliğinin anemiye yol açarak HBS semptomlarını artırdığı öne sürülmüştür (55). Yine başka bir çalışmada üremik hastalarda demir tedavisi ile HBS semptomlarının gerilediği gösterilmiştir (56). Bizim klinik çalışmamızda ise HBS olan hastalarda olmayanlara göre serum ferritin ve fosfor düzeyleri düşük saptandı, ancak aradaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Üremik hastalarda görülen huzursuz bacak sendromunun etyolojisine yönelik vasküler patolojilerin araştırılmasında ilk olarak Ekbom ve ark.'nın yaptığı çalışmada vasküler duvarda metabolitlerin birikimi sonucu venöz kan akımının azaldığı saptanmıştır (59). Özellikle vasküler duvarda birikimin hiperfosfatemiyeye sekonder geliştiği düşünülmüştür (57). Alt ekstremitte venöz kan akımının azalmasının HBS semptomlarını artırdığı ve istemsiz bacak hareketlerine yol açtığı görülmüştür (55,58). Bizim klinik çalışmamızda her iki grubun alt ekstremitte arteriyel kan akımlarının değerlendirilmesi için alt ekstremitte arteriyel

Doppler ultrasonografi yapıldı. Huzursuz bacak sendromu olan ve olmayan gruplarda derin femoral venöz yetmezlik tesbit edilmedi. Kan akım hızları açısından yapılan ölçümlerde yüzeysel femoral arter, derin femoral arter, popliteal arter, tibialis anterior arter, tibialis posterior arter ve dorsalis pedis arter kan akımına bakıldı. Huzursuz bacak sendromu olan ve huzursuz bacak sendromu olmayan gruplarda yüzeysel femoral arter, derin femoral arter, popliteal arter ve dorsalis pedis arter kan akım hızlarında fark tesbit edilmedi ( $p>0.05$ ). Tibialis posterior arter ve tibialis anterior arter kan akım hızlarının huzursuz bacak sendromu olan grupta huzursuz bacak sendromu olmayan gruba göre anlamlı olarak azalmış oldukları görüldü (sırasıyla  $P= 0.040$ ,  $P= 0.010$ ) (Tablo VIII).

Hemodiyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği hastalarının oksidatif strese maruz kaldığı bilinmektedir (38). Kronik böbrek yetmezliği, sebep sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir. Son dönem KBY hastalarının kaçınılmaz tedavilerinden birisi olan hemodiyaliz oksidatif stresi artırıcı etki göstermektedir (38, 39). Yapılan bir çalışmada HD tedavi süresinin artışına paralel olarak oksidatif stresin arttığı, antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz süresi ile birlikte oksidan madde olan ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehid (MDA) düzeyinin arttığı, yine bir antioksidan gösterge olan protein sülfidril gruplarının (SH) azaldığı saptanmıştır (44,45). Oksidatif stresin, erken ateroskleroz oluşumunun etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (46). Hemodiyaliz hastalarında görülen önemli bir komplikasyon olan aneminin patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı ileri sürülmektedir. Oksidatif stresin eritrosit yaşam süresini kısalttığı ve eritropoietin fonksiyonlarında bozukluğa yol açtığı gösterilmiş ve bu yolla anemiye neden olduğu ileri sürülmüştür (47). Aneminin de huzursuz bacak sendromu semptomlarını arttırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (6,55). Bizim klinik çalışmamızda oksidan parametre olarak MDA ve antioksidan parametre olarak SH düzeylerine bakılmıştır. Fakat HBS olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Kronik böbrek yetmezliği hastaları, genel popülasyona göre 3.5 kat daha fazla mortalite oranına sahiptirler (9). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, yüksek mortalite oranlarının, kardiyak komplikasyonların artmasından kaynaklandığı gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının tüm yaş gruplarında, kardiyak ölümlerin en sık nedeninin ani kardiyak ölüm olduğu göz önüne alındığında, bu hasta grubunda, bozulmuş kardiyak otonomik fonksiyonları tespit etmenin gerekliliği ve önemi ortadadır. Otonomik sinir sistemindeki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirme ve otonom sinir sistemindeki değişikliklere kardiyovasküler yanıtı araştırmada kalp hızı değişkenliği (KHD) oldukça önemli bir yöntemdir (60).

Kalp hızı değişkenliği, parasempatik ve sempatik sistemin kalp üzerine olan etkilerini araştıran ve bu sayede kardiyovasküler olay veya ölüm riskini ortaya koymaya çalışan bir testtir. Zaman bağımlı parametrelerden olan SDNN'in, miyokard infarktüsü hastalarında mortalitenin, genel popülasyonda ise mortalite ve gelişebilecek kardiyak olay riskini belirtme açısından, diğer tüm KHD parametrelerinden daha güçlü olduğu gösterilmiştir (61). Genel olarak, KHD azalması, bazı çalışmalarda SDNN'nin 50 msn'den küçük bulunması olarak kabul edilirken, bazılarında da SDNN < 70 msn olarak ifade edilmektedir.  $T\dot{I} \leq 20$  ünite değeri, KHD azalması olarak kabul edilmektedir (37).

Frekans bağımlı parametrelerin kullanıldığı, 24 saatlik kayıtlar üzerinden yapılan çalışmalarda, SDBY hastalarında, parasempatik disfonksiyon daha yüksek oranda saptanmıştır. Zaman bağımlı parametrelerden SDNN'in, hemen hemen bütün çalışmalarda bariz bir şekilde azaldığı gösterilmiş, üremik hasta popülasyonunda mortalite riskinin belirleyicisi olduğu ön görülmüştür (35). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda huzursuz bacak sendromu ile otonomik disfonksiyon arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmalarda parasempatik disfonksiyon ön planda izlenmiştir. Demir, dopamin yapımında kullanılmakla birlikte dopamin reseptör afinitesinde de rol oynamaktadır. Oral ve parenteral demir tedavisi çoğu hastada HBS semptomlarının gerilemesinde etkili olmaktadır (62). Son yıllarda beyinde demir transportundaki bozuklukların

dopaminerjik sistem üzerinden otonomik disfonksiyona neden olabileceği öne sürölmektedir (63). Bizim çalışmamızda ise kalp hızı değişkenliği ile ilgili olarak bakılan göstergelerin HBS olan ve olmayan gruplarda farklılık göstermediği tesbit edildi.

## SONUÇ

Huzursuz bacak sendromu ile hemodiyaliz süresi arasında ilişki tesbit edilmemiştir.

Huzursuz bacak sendromu ile serum kalsiyum, fosfor, ferritin, potasyum düzeyleri arasında anlamlı ilişki tesbit edilmemiştir.

Huzursuz bacak sendromu olanlarda hemoglobin düzeylerinin huzursuz bacak sendromu olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Hemoglobin düzeyi huzursuz bacak sendromu için bağımsız bir etmen olabilir.

Huzursuz bacak sendromu olan ve huzursuz bacak sendromu olmayan gruplarda yüzeysel femoral arter, derin femoral arter, popliteal arter ve dorsalis pedis arter kan akım hızlarında fark tesbit edilmedi. Tibialis posterior arter ve tibialis anterior arter kan akım hızlarının huzursuz bacak sendromu olan grupta huzursuz bacak sendromu olmayan gruba göre anlamlı olarak azalmış oldukları görüldü. Ancak tibialis kan akım hızları huzursuz bacak sendromu üzerine bağımsız etmen değildir.

Oksidan parametrelerden MDA ve antioksidan parametrelerden SH düzeyleri ile huzursuz bacak sendromu arasında ilişki tesbit edilmedi.

Otonomik disfonksiyon kalp hızı değişkenliği ile değerlendirildiğinde huzursuz bacak sendromu olan ve olmayanlar arasında fark saptanılmadı.

Huzursuz bacak sendromu son dönem böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda sık görülen bir durumdur ve sebepleri hala tam olarak bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda sadece hemoglobin düzeyinin huzursuz bacak sendromu üzerinde bağımsız etmen olduğu tesbit edildi. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, incelenen diğer parametrelerde fark saptanmamasına neden olmuş olabilir. Bu nedenle huzursuz bacak sendromu



nedenlerinin saptanılması ve dolayısıyla tedavisinin düzenlenmesi için daha çok sayıda olgunun alınacağı, kontrollü, geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

## ÖZET

**AMAÇ:** Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) hemodiyaliz tedavisi gören üremik hastalarda özellikle geceleri uyku sırasında ortaya çıkan bacaklarda huzursuzluk hissi, ağrı, kramp ve istem dışı bacak hareketlerine bağlı uyku bozukluklarıyla karakterize bir durumdur. Bu sendrom uzun dönem diyaliz tedavisi gören hastalarda %6.6 - %62 oranında görülmekle birlikte artmış ölüm riskiyle ilişkilendirilmektedir. Çalışmanın amacı, huzursuz bacak sendromu olan nondiyabetik kronik hemodiyaliz hastalarında vasküler patolojiler, kalp hızı değişkenliği, oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, bu parametrelerin huzursuz bacak sendromuyla ilişkisini araştırmak ve huzursuz bacak sendromu olan ve olmayan nondiyabetik hemodiyaliz hastalarında alt ekstremitte vasküler patolojileri, kalp hızı değişkenliği ve oksidatif stres parametrelerini değerlendirmektir.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Çalışmaya son dönem böbrek yetmezliği olan ve düzenli hemodiyaliz programında olan, Amerikan Huzursuz Bacak Çalışma Grubu'nun belirlediği minimal kriterlere uyan 25 hasta ile kontrol grubu olarak; son dönem böbrek yetmezliği olup hemodiyaliz tedavisi alan ve huzursuz bacak sendromu olmayan 25 diyabetik olmayan kronik hemodiyaliz hastası dahil edildi. Hastaların rutin hemogram, biyokimya tetkikleri, kT/V değerleri, oksidatif stres göstergeleri olan MDA ve SH düzeylerinin ölçümü, alt ekstremitte Doppler ultrasonografi ve 24 saatlik holter HRV tetkikleri yapıldı.

**BULGULAR:** Huzursuz bacak sendromu olan ve huzursuz bacak sendromu olmayan gruplar arasında serum kreatinin, parathormon, kalsiyum, fosfor, potasyum, ferritin düzeyleri, ortalama hemodiyaliz süresi ve kT/V değerleri açısından anlamlı fark tesbit edilmedi. Huzursuz bacak sendromu olanlarda anlamlı olarak; hemoglobin ve sodyum düzeyleri daha düşük idi. Her iki grup arasında oksidan ve antioksidan parametreler açısından fark yoktu. Tibialis posterior arter ve tibialis anterior arter kan akım hızlarının huzursuz bacak sendromu olan grupta huzursuz bacak sendromu olmayan gruba göre anlamlı

olarak azalmış oldukları görüldü. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNNI, TI açısından her iki grup arasında fark tesbit edilmedi. Huzursuz bacak olma ile diğer parametrelerin ilişkisi araştırıldı; huzursuz bacak sendromu ile hemoglobin ve sodium düzeyi dūřüklüęü ile tibyalis anterior ve posteriordaki dūřük akım hızları arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bu faktörlerden sadece hemoglobinin medyan değerin altında olma durumu, huzursuz bacak sendromu üzerine bağımsız etmen idi.

**SONUÇ:** alışmamızın sonucunda hemoglobin düzeyinin huzursuz bacak sendromu gelişimi için bağımsız bir faktör olduğu dūřünülmektedir. Bu nedenle öncelikle HBS olan hastalarda hemoglobin düzeyinin normale getirilmesi kanaatindeyiz. Ayrıca diğer etkili faktörlerin ortaya konabilmesi ve tedavinin geliştirilebilmesi için geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **SUMMARY**

### **“THE RESEARCH OF VASCULAR PATOLOGIES, HEART RATE VARIABILITY, AND OXIDATIVE STRESS MARKERS IN NONDIABETIC CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS WITH RESTLESS LEG SYNDROME”**

**OBJECTIVE:** Restless leg syndrome (RLS) is a situation characterized by sleep disorders associated with sense of discomfort, pain, cramp and involuntary leg movements which especially occur at night in uremic patients taking hemodialysis therapy. This syndrome affects 6.6% to 62% of patients on long-term dialysis therapy and is associated with a greater mortality risk. The aims of our study are investigation of relationship between vascular pathologies, heart rate variability and oxidative stress parameters in nondiabetic chronic hemodialysis patients with RLS and evaluation of lower extremity vascular pathologies, heart rate variability and oxidative stress parameters in nondiabetic hemodialysis patients both with and without RLS.

**MATERIAL AND METHOD:** Twenty five patients with end stage renal disease on regular hemodialysis programme who fulfilled the criteria for RLS determined by International Restless Legs Syndrome Study Group were enrolled in the study. Twenty five nondiabetic patients with end stage renal disease on regular hemodialysis programme without restless leg syndrome were included in the control group. The routine biochemical laboratory tests, complete blood counts, Kt/V, malondialdehyde and SH- groups as oxidative stress markers, lower extremity Doppler ultrasonography and 24-hour HRV analysis were performed.

**RESULTS:** The difference between serum creatinine, parathormone, calcium, phosphor, potassium, ferritin, mean hemodialysis duration and Kt/V of the patients with restless leg syndrome and the control group without restless leg syndrome was not significant. In the patients with restless leg syndrome,

hemoglobin and sodium levels were lower than the control group. There were no differences in oxidative and nonoxidative parameters. The tibialis anterior artery blood flow and the tibialis posterior artery blood flow rates were found to be lower in the restless leg syndrome group than the control group. There were no differences in the heart rate variability parameters, SDNNI and TI. The relation between existence of restless leg syndrome and the other parameters was also investigated. The relationships between restless leg syndrome and low hemoglobin and low sodium levels, low tibialis anterior and posterior artery blood flow rates were significant. Through all these factors, only the hemoglobin level which is under the median was an independent factor on existence of restless leg syndrome.

**CONCLUSION:** In conclusion, the hemoglobin level is thought to be an independent factor for development of restless leg syndrome. Because of this, we thought that the hemoglobin levels should be normalized in the patients with restless leg syndrome. Additionally, further investigations are required for evaluation of the other influential factors and development of treatment modalities in restless leg syndrome.

## KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Kronik böbrek yetmezliği. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Ankara: Nobel, 2004; 1551-1591
2. US Renal Data System: USRDS 2001 Annual data report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases, Bethesda, MD. Incidence and prevalence of ESRD. Am J Kidney Dis 2001;38:17–36.
3. Türk Nefroloji Derneği: Dönem 2003 Merkez Bilgileri.
4. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, et al: Clinical and Psychological Aspects of Restless Legs Syndrome in Uremic Patients on Hemodialysis. Am J Kidney Dis 2003; 41:833-839
5. Roger SD, Harris DC, Stewart JH: Possible relation between restless legs and anemia in renal dialysis patients. Lancet 1991; 337:1551
6. Collad-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, et all. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. Am J Kidney Dis 1998; 156:243-248
7. Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes C . Restless Legs Syndrome in Patients on Dialysis. Am J Kidney Dis 2004; 43:763-771
8. Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal S, et all. Restless legs syndrome in hemodialysis patient in India: a case controlled study. Sleep Med (2003); 4:143-146
9. US Renal Data System: Patient mortality and survival. Am J Kidney Dis 1996; 28:79–92.
10. Herzog CA. Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. Kidney Int 2003; 84:197–200.
11. Kurata C, Uehara A, Sugi T, Ishikawa, Fujita K, Yonemura K, Hishida A, Ishikawa K, et all. Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients with Chronic Renal Failure on Hemodialysis. Nephron 1999;84: 312-319

12. Cashion AK, Holmes SL, Arheart KL, Acchiardo SR. Heart Rate Variability and Mortality in Patients with End Stage Renal Disease. *Nephrol Nurs J* 2005; 32:173-84
13. Samouilidou EC, Grapsa EJ, Kakavas I, Lagouranis A, Agrogiannis B. Oxidative stress markers and C-reactive protein in end-stage renal failure patients on dialysis. *Int Urol Nephrol* 2003; 35:393-397.
14. Galli F, Ronco C. Oxidant Stress in Hemodialysis. *Nephron* 2000; 84;1-5
15. Schwartz LM, Woloshin S. Changing disease definitions: implications for disease prevalence. Analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Eff Clin Pract* 1999; 2:76–85.
16. The Annual Report on Management of Renal Failure in Europe XXVII; 1996.
17. Winerals CG. Clinical evaluation and manifestation of chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Spain: Mosby, 2003; 857–872.
18. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum Fred. *Cecil Essentials of Medicine Türkçesi*. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
19. Farrington K, Greenwood R, Ahmad S. Hemodialysis: Mechanisms, outcome, and adequacy. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Spain: Mosby, 2003: 975–990.
20. Atasoyu E, Ünver S, Evrenkaya R, Tülber Y. Subjektif global değerlendirme ve Hemodiyaliz hastalarının malnutrisyon durumu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2003; 12: 134-140
21. Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic parameters. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:91-98
22. Don BR, Kaysen GA. Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2000; 13:249-259
23. Young GA, Kopple JD, Lindholm B et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patient: An international study. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 462-471

24. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int.* 1998; 53:773-782
25. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1094-1098
26. Rozentryt P, Stryjewski D. The outline of pathogenesis of uraemic autonomic neuropathy. *Med Sci Monit* 1996; 2:367-373.
27. Polak G, Strozecki P, Grzesk G, Manitius J, Grabczewska Z, Przybyl R. Effect of parathormone on heart rate variability in hemodialysis patients. *Auton Neurosci* 2004; 115:94-98.
28. Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart rate turbulence. *G Ital Cardiol* 1999; 29:65-69.
29. Bak M, Özfıdan T, Timur M, Cangar Ş et al. Hemodiyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezlikli hastaların kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi. *Ege Pediyatri Bülteni* 2004; 11:37-47
30. Deligiannis A, Kouidi E, Tourkantonis A. Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. *Am J Cardiol* 1999; 84: 197-202
31. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982; 258:916-918.
32. Gunderson HJH, Neubauer B. Long term diabetic autonomic nerve abnormality. *Diabetologica* 1977; 13:137-140
33. Pieper SJ, Hammill SC. Heart Rate Variability technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-64
34. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis 1986; 403
35. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:88-101.
36. Malik M. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of



- Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354–38143
37. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256–262.
  38. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe Ç. Hemodiyaliz ve Oksidatif Stres. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5: 9-13
  39. Canaud B, Cristol JP, Morena M, et al. Imbalance of oxidants in hemodialysis patients. *Blood Purif* 1999; 17:99-106
  40. Ward R, Mcleish K. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1967-1702
  41. Stroncek DF, Keshaviah P, Craddock PR, et all. Effect of dilayzer reuse on complement activation and neutropenia in hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 304-311
  42. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraf J, et all. Influence of uremia and hemodialysis on circulation interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Kidney İnt* 1990; 11:118-124
  43. Koken T, Serteser M, Kahraman A, et all. Sigaranın heodiyaliz hastalarında oksidatif stres üzerine etkisi. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 11: 121-124
  44. Okhava H, Ohishi N, Yagi K. Assay for Lipid Peroxidase in Animal Tissues By Thiobarbituric Acid Reaction. *Anal Biochem*, 1979; 95: 351-358
  45. Köken T, Serteser M, Kahraman A, et all. Hemodiyalizin protein karbonil içeriği ve sülfidril grupları üzerine etkisi. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2001; 10:64-66
  46. Koster J.F.,Biemond P, Swaak J.G. İntracellular and Extracellular Sulphydryl Levels in Romatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Disease* 45:44-46

47. Usberti M, Gerardi G, Bufano G, et al. Effect of erythropoietin and vitamin E –modified membrane on plasma oxidative stress markers and anemia of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:590-599
48. Giardini O, Taccone-Gallucci M, Lubrano R, et al. Effects of alpha-tocopherol administration on red blood cell membrane lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1984; 21:174-177
49. Miranda M, Araya F, Castillo JL, et al. Restless legs syndrome: A clinical study in adult general population and in uremic patients. *Rev Med Chil* 1999; 129:179-186
50. O’Keeffe ST: Restless legs syndrome, a review. *Arch Intern Med* 1996; 156:243-248
51. Janzen L, Rich JA, Vercaigne LM: An overview of levodopa in the management of restless legs syndrome in a dialysis population. *Ann Pharmacother* 1999; 33:86-92
52. Lavine GL, Lobbezoo F, Rompe PH, et al. Cigarette smoking as risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep* 1997; 20:290-293
53. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, et al. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: An association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16:1159-1163
54. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, et al. Prevalence and risk factors of HBS in an elderly population. *Neurology* 2000; 54:1064-1068
55. Virga G, Mastrosinome S, Amici G, et al. Symptoms in hemodialysis patients and their relationship with biochemical and demographic parameters. *Int J Artif Organs* 1998; 21:788-793
56. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000; 43:70-75
57. Levin NW, Heonich NA. Consequences of hyperphosphatemia and elevated levels of the calcium-phosphorus product in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:563-568

58. Llach F: Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: Pathophysiological consequences. *Kidney Int Suppl* 1999; 73:31-37
59. Ekblom KA. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand.*1985; 158:1-122
60. Kimura G, Tomita J, Nakamura S, Uzu T, Inenaga T. Interaction between hypertension and other cardiovascular risk factors in survival of hemodialyzed patients. *Am J Hypertens* 1996;9:1006–1012.
61. Hathaway DK, Cashion AK, Milstead EJ, Winsett RP, Cowan PA, Wicks MN, et al. Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998;32:221–229.
62. Mathis J. Update on restless legs. *Swiss Med Wkly* 2005;135: 687-96.
63. Hening WA. Restless legs syndrome: a sensorimotor disorder of sleep/wake motor regulation. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002 Mar;2(2):186-96