

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA İNTRADİYALİTİK
HİPERTANSİYON SIKLIĞI VE KLİNİK BELİRLEYİCİLERİ**

Uz. Dr. Pınar Fatma MESCİGİL

**NEFROLOJİ BİLİM DALI
TIPTA YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şehsuvar ERTÜRK**

**ANKARA
2011**

KABUL VE ONAY

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ RAPORU

21.07.2011

Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Dekanlığının 18.07.20011 tarih ve 15411 sayılı yazısı ile tarafımıza gönderilen fakültemiz İç hastalıkları Anabilim Dalı / Nefroloji Bilim Dalında Yan Dal eğitimini tamamlamış olan Dr.Pınar Fatma Mescigil'in Tezi tarafımızdan incelenerek değerlendirilmiştir.

TEZİN KONUSU: Hemodiyaliz hastalarında intradiyalitik hipertansiyon sıklığı ve klinik belirleyicileri

HAZIRLANDIĞI YER: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastahanesi Nefroloji Bilim Dalı

Tezin araştırma konusu adayın bilim alanı ile ilişkilidir. Tez 46 sayfalık metinden oluşmakta olup, 7 tablo içermektedir. 113 literatürden yararlanarak ve Uzmanlık tez yazım klavuzuna uygun şekilde yazılmıştır.

Çalışma Kronik Hemodiyaliz tedavisi uygulanmakta olan hastalarda intradiyalitik hipertansiyon(İDHT) sıklığını ve klinik belirleyicilerini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

Giriş bölümünde konu ile ilgili bilgi sunumu ve çalışmanın amacı, Genel bilgiler bölümünde ise Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyon sıklığı, patogenezi, Diyaliz hastalarında hipervolemi, Sodyum ve Hipertansiyon ilişkisi, hipervoleminin kardiyovasküler mortaliteye etkisi, Arteriel sertlik, İntradiyalitik hipertansiyon özellikleri ve patogenezi, önlenmesi ve tedavisi ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz ünitesinde en az 3 aydan beri hemodiyaliz tedavisi uygulanan 76 hasta çalışmaya alınmıştır.

Tüm hastalarda demografik özellikler, biyokimyasal değişkenler ve Kt/Vüre değerleri; Hemodiyaliz giriş çıkış kan basınçları, vücut ağırlıkları, ultrafiltrasyon yüzdeleri 12 hemodiyaliz seansı ortalaması alınarak kayıt edilmiştir. Ayrıca tüm hastalarda 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemi ve aorto-femoral nabız dalga hızı ölçümü yapılmıştır.

HD seanslarının yarısı veya daha fazlasında diyaliz çıkış kan basıncının , giriş düzeyine göre ≥ 10 mmHg yükselerek , $\geq 130/80$ mmHg olması intradiyalitik hipertansiyon(İDHT) olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 10'unda(%13.2) sistolik İDHT, 17 sinde (%22.4) sistolik ve diyastolik hipertansiyon saptanmıştır. Hem sistolik İDHT nin hemde Sistolik ve diyastolik İDHT nin yaş, antihipertansif ilaç sayısı, nabız dalga hızı ile pozitif , hemodiyaliz süresi, ultrafiltrasyon yüzdesi, ve albumin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak 76 hemodiyaliz hastasını kapsayan bu çalışmada; İDHT'nun Hemodiyaliz hastalarında sık rastlanan bir komplikasyon olduğu, hastanın kan basıncı düzeyinden çok ileri yaş, volem yüklenmesi ve endotel işlev bozukluğunu yansıttığı kanısına varılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde; Hemodiyaliz hastalarında saptanan İDHT sıklığı ve İDHT klinik belirleyicilerinin konu ile ilgili bilimsel literatürde katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

SONUÇ: Dr.Pınar Fatma Mescigil'in Nefroloji alanında orijinal bir çalışma olarak kabul edilen bu tez çalışması; tarafımızca literatürde katkı yapar nitelikte bulunmuş ve başarılı kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Neval Duman



Prof.Dr.Kenan Ateş



Prof.Dr.Şehsuvar Ertürk



TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nefroloji Bilim Dalı'ndaki eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Neval Duman, değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent Erbay, Prof. Dr. Oktay Karatan, Prof. Dr. Kenan Ateş, Prof. Dr. Gökhan Nergizođlu, Prof. Dr. Kenan Keven, Doç. Dr. őule őengöl ve Doç. Dr. Sim Kutlay'a, tez çalıőmasının oluşmasında ve yürütölmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini esirgemeyen çok değerli danıőman hocam Prof. Dr. şehsuvar Ertürk'e, ekip arkadaşlarım Uz. Dr. Reyhan Calayođlu ve Uzm. Dr. İlhan Kurultak'a, yandal sırasınca desteklerini esirgemeyen hep yanımda olan biricik ailem, canım kardeőime ve yakın dostlarıma sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Pınar Fatma MESCİGİL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HİPERTANSİYON	2
2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Prevalansı	2
2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Patogenezi	3
2.2. DİYALİZ HASTALARINDA HİPERVOLEMİ.....	5
2.3. SODYUM VE HİPERTANSİYON.....	6
2.4. HİPERVOLEMİNİN KARDİYOvASKÜLER MORTALİTEYE ETKİSİ.....	7
2.5. ARTERİYEL SERTLİK.....	8
2.6. İNTRADİYALİTİK HİPERTANSİYON.....	9
2.6.1. İntadiyalitik Hipertansiyon Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	9
2.6.2. İnradiyalitik Hipertansiyon İle İlişkili Hemodinamik Profil.....	10
2.6.3. İnradiyalitik Hipertansiyonun Patogenezi	11
2.6.3.1. Sıvı Volümü.....	11
2.6.3.2. Sempatik Aktivite Artışı	12
2.6.3.3. Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi	13
2.6.3.4. Endotelin -1	14
2.6.3.5. İlaçlar	15
2.6.3.5.1. Antihipertansif ilaçların uzaklaştırılması.....	15
2.6.3.5.2. Eritropoez Stimüle Eden Ajanlar (ESA).....	15
2.6.3.6. Diyaliz Spesifik Faktörler	15
2.6.3.7. Arteriyel Sertlik	16
2.6.4. İnradiyalitik Hipertansiyonun Engellenmesi.....	18

2.6.5. İntradiyalitik Hipertansiyonun Tedavisi.....	18
2.6.5.1. Volüm Yönetimi	18
2.6.5.2. Sempatik Sinir Sistemi İnhibisyonu	19
2.6.5.3. Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi İnhibisyonu	19
2.6.5.4. Endotelin -1 Farmakolojik İnhibisyonu.....	19
2.6.5.5. Antihipertansif Rejim	20
2.6.5.6. Eritropoez Stimüle Eden Ajanların (ESA) Tedavisi.....	20
2.6.6. Diyaliz Reçetesinin Düzenlenmesi	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM	21
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ	21
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	21
3.3. ETİK KURUL ONAYI.....	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	26
6. ÖZET.....	31
7. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	33
8. KAYNAKLAR	35

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 2.1. Hemodiyaliz Hastalarında Hipertansiyon Mekanizmaları	4
Tablo 2.2. İnradiyalitik Hipertansiyonun Olası Mekanizmaları	12
Tablo 2.3. Antihipertansiflerin Diyalizabilitesi	17
Tablo 4.1. Çalışma Hastalarına Ait Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikler	23
Tablo 4.2. Sistolik İDHT'nin Klinik Korelasyonları	24
Tablo 4.3. Sistolik veya Diyasistolik İDHT'nin Klinik Korelasyonları.....	25
Tablo 4.4. İnradiyalitik Hipertansiyonun Bağımsız Belirleyicileri	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntradiyalitik hipertansiyon (İDHT), kan basıncının hemodiyaliz (HD) seansı sırasında veya HD seansından hemen sonra yükselmesi olarak tanımlanır ve genellikle diyaliz sonrası hipertansiyon ile sonuçlanır. HD tedavisinin genellikle göz ardı edilen ve risk faktörleri hakkında yeterli bilgi olmayan bir komplikasyonu olup, HD hastalarının yaklaşık %15'inde ortaya çıkar (1).

İntradiyalitik hipertansiyonun fizyopatolojik mekanizmaları hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır. Etyopatogenezinde subklinik sıvı yüklenmesi, sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi, renin-anjiyotensin sisteminin aktifleşmesi, endotel işlev bozukluğu ve diyaliz işlemine özgü teknik sebeplerin rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalar İDHT'li hastalarda hastanede yatış sıklığının yüksek, sağ kalımın ise daha düşük olduğunu göstermiştir. İDHT'nin önlem ve tedavisinde uygun yaklaşımlar olarak hastanın gerçek kuru ağırlığına ulaşılması, diyalizle uzaklaştırılabilen antihipertansiflerin kullanımından kaçınılması, yüksek kalsiyumlu diyalizat kullanımının sınırlandırılması, HD seansı sırasında uygun ve yeterli sodyum uzaklaştırılması ile renin-anjiyotensin sistemini veya endotelin-1'i baskılayan ilaçların kullanılması önerilmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar İDHT'nin klinik öneminin anlaşılmasını sağlamış ve ihmal edilmemesi gereken bir durum olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte literatürde İDHT'nin fizyopatolojisi, ilişkili olduğu klinik durumlar, uygun yönetimi ve tedavisine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamızda kronik HD tedavisi uygulanmakta olan hastalarımızda İDHT sıklığını ve klinik belirleyicilerini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği prevalansı genel toplumda % 5-12 arasında değişmekte iken, SDBY hastalarında % 40 kadardır. Diyaliz hastalarında kardiyak nedenli ölümler, genel toplumdakinden ortalama 10-20 kat daha fazladır (2). SDBY hastaları kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine yol açan geleneksel risk faktörlerine ek olarak, volüm yüklenmesi, anemi, hiperparatiroidizm, üremik toksinlerin varlığı, kalsiyum-fosfor denge bozukluğu, malnütrisyon ve inflamasyondan oluşan geleneksel olmayan birçok risk faktörüne sahiptir (3).

Kronik böbrek yetersizliği hastalarında glomerüler filtrasyon hızının azalması ile birlikte hipertansiyon sıklığı artmaktadır. Hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisi gelişmesine yol açarak, koroner rezervin azalmasına ve hastaların iskemiye daha duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır (4). HD hastalarında sol ventrikül hipertrofisi oldukça sıktır ve 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemi ile saptanan hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (5). Hipertansif diyaliz hastalarında kan basıncının iyi kontrolünün sol ventrikül hipertrofisini geriletebildiği gösterilmiştir (6).

2.1. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE HİPERTANSİYON

2.1.1. Kronik Böbrek Yetersizliğinde Hipertansiyon Prevalansı

Son yıllarda, hipertansiyona bağlı SDBY sıklığı giderek artmaktadır. İyi kontrol edilemeyen hipertansiyon, böbrek yetmezliğine neden olmakta ya da gelişimini hızlandırmaktadır (7). Türk Nefroloji Derneği verilerine göre hipertansiyon, diabetes mellitus ile birlikte SDBY'nin en sık iki sebebinden birisidir (8). SDBY'ye ilerleyen hastaların yaklaşık % 80-90'ında kan basıncının yüksek olduğu tespit edilmiştir (9).

2.1.2. Kronik Böbrek Yetersizliğinde Hipertansiyon Patogenezi

Kronik böbrek yetersizliğinde oluşan hipertansiyon, olguların % 90-95'inde volüm fazlalığı ile ilişkilidir. Hipertansiyon prevalans hızı, daha iyi volüm kontrolü ve yeterli diyaliz ile diyalizin birinci yılı sonunda % 20–25 azalmaktadır (9). Volüm artışı, diyaliz hastalarında hipertansiyonun gelişmesinde en önemli faktördür. Volüm fazlalığı önce kalp çıktısını (cardiac output), daha sonra da çevresel damar direncini (PVR) artırarak kan basıncında yükselmeye yol açmaktadır.

Diyaliz hastalarındaki kan basıncı (KB) yükselmesindeki en önemli faktörlerden biri ekstrasellüler sıvı (ESS) volümünde artış olmasıdır. ESS'nin durumunu sodyum belirler. Böbrek yetmezliği ile kapiller geçirgenlikteki değişikliğe bağlı olarak, plazmanın intersitisyel volüme oranı artar (10). Artan plazma volümü, başlangıçta PVR'de bir artış olmaksızın, kan basıncında yükselmeye yol açarak kalp çıktısını artırır (11). Zamanla, PVR de artar ve KB yüksekliği devam eder (12). Kim ve grubu (13) böbrek yetmezliğinde dört hemodinamik profil tarif etmişlerdir:

1. Artmış kalp çıktısı, değişmemiş PVR ve hipertansiyon
2. Başlangıç profil 1 gibi, fakat sonra PVR artmış, kalp çıktısı azalmış ve hipertansiyon
3. Artmış PVR, değişmemiş kalp çıktısı ve hipertansiyon
4. ESS artmış, normotansif hastalar.

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda hipertansiyon 1960-1970'li yıllarda iki ana mekanizmaya dayalı olarak açıklanmıştır. Bunların ilki "Tuz ve Volüm bağımlı hipertansiyon" iyi bir kuru ağırlık sağlanması yanında antihipertansif ilaç kullanılmaksızın kontrol altına alınabilirken; ikincisi "Renin bağımlı hipertansiyon" olup, kuru ağırlığa ulaşılmasına ve bazı antihipertansiflerin kullanılmasına karşın kontrol altına alınamayan ve sadece bilateral nefrektomi yapıldığında yanıt alınabilen hipertansiyon durumu olarak tanımlanmıştır (14). Uzun yıllar boyunca SDBY'de görülen hipertansiyon basitçe 'volüm bağımlı' ve 'renin bağımlı' olarak ayrılmıştır. Ancak etyolojide birden çok faktör olabildiğinden (Tablo 2.1), kolayca kan basıncı kontrolü sağlanamamaktadır (15).

Sonraki yıllarda hipertansiyon oluşumunda üremik ortam ve volüm değişiklikleri konularında yoğunlaşmalar olmuş; paratiroid hormon, kalsiyum (16), homosistein (17), nöropeptid Y (18), hiperürisemi (19), hipokalemi (20) ve üremik toksinlerin (21) katkıları ortaya konmuştur. Bununla birlikte en önemli katkı interdiyalitik dönemde fazla miktarda vücut ağırlığı artışı ve özellikle hücre dışı sıvı volümünün genişlemesi ile ortaya çıkmaktadır. Kuru ağırlığı doğru saptayıp her seansta interdiyalitik sıvı ve tuzu yeteri kadar uzaklaştıran, haftada 24 saatlik uzatılmış HD uygulayan Tassin grubu hastalarının (22), haftada 12 saat standart HD yapılan (23) hastalardan yaklaşık 10 yıl daha fazla yaşadıklarının saptanması ilgi çekici olmuştur.

Tablo 2.1. Hemodiyaliz Hastalarında Hipertansiyon Mekanizmaları

Böbreğe bağlı mekanizmalar
Renin-Anjiyotensin 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
Rekombinan insan eritropoetini
Sigara
Toksin maruziyeti
Üremik toksinler
Dolaşımdaki faktörler
Nitrik oksit sisteminin endojen inhibitörleri (ADMA)
Damar Na, K -ATPaz sisteminin endojen inhibitörleri
Paratiroid hormon
Ekstrasellüler volümde genişleme
Kan hacmine bağımlı vazoaktif maddeler
Tuz diyetinde uyumsuzluk
Diyalizat Na ve K konsantrasyonları
Kısaltılmış diyaliz seansları
Kuru ağırlığı fazla olarak hesaplama

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 gösterilmiş, bu hastalara ACE inhibitörü verildiğinde sempatik sinir hiperaktivitesinin düzeltildiği kanıtlanmıştır. SDBY hastalarının serumlarında nitrik oksit (NO) sentazın doğal inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyinin artması da SDBY’de hipertansiyon oluşumundaki mekanizmalar arasında sayılmaktadır. NO güçlü bir vazodilatör olup, hayvanlarda NO sentezi inhibe edildiğinde hipertansiyon gelişir. Hastalıklı böbreklerden devamlı ve ısrarlı renin salınması da hipertansiyonu şiddetlendirir (24).

2.2. DİYALİZ HASTALARINDA HİPERVOLEMİ

Diyaliz hastalarında kan basıncı yüksekliği ile hipervolemi arasında doğrudan ilişki vardır. Diyalize giren hastaların %90-95’inde HT sebebi hipervolemidir (25). Hipervolemi hipertansiyon ile birlikte olsun veya olmasın SVH ve KKY’nin en önemli sebebidir. Hipervolemik diyaliz hastalarında mortalite oranı normovolemik olanlara göre 4-5 kat artmıştır (26). Bu hem HD, hem de periton diyalizi hastalarında geçerlidir. Hipervoleminin diyaliz hastalarındaki en önemli nedeni diyetle tuz alımı fazlalığıdır. Hipervolemi varlığında, fazla kan doğal olarak kompliyansı en yüksek olan alana gider. Kardiyovasküler sistemin değişik bölümleri birbirinden farklı kompliyansa sahiptir. Kalbin kompliyansı oldukça yüksektir, ancak en yüksek kompliyans venöz bölümde bulunmaktadır. Bu nedenle hipervolemi varlığında özellikle bu bölümlerin volümü artmaktadır. Venöz sistemin ve atriyumun volümü arttığı zaman Starling kanununa göre kardiyak debi de artmalıdır. Bu olay normal işlev gören bir böbreğe sahip olan kişilerde böbreğin sıvı fazlasını atmasıyla sonuçlanır. Ancak diyaliz hastaları bu süreci gerçekleştiremez. Sonuç olarak, kalp ne kadar çalışırsa çalışsın, hipervolemiyi ortadan kaldıramaz. Eğer ciddi bir hipervolemi varsa, akciğer ödemi ve kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Bu durum, klinik açıdan birincil kalp yetmezliğinden ayırt edilemez. Hipervolemi varlığında artan kalp debisi, doğal olarak kan basıncını da artırır. Periferik direncin düşmesi bu artışı önleyebilir,

ancak hipersirkülasyon devam eder. Bu durum uzun zaman devam edemez, hatta hipersirkülasyona bağlı olarak damar direnci giderek artar. Söz konusu değişiklikler hemen olmamakta ve otoregülasyon adı verilen bir süreç içinde gerçekleşmektedir. Bu sürecin sonunda kalp debisi geçici olarak normal değerinin altına inmektedir.

2.3. SODYUM VE HİPERTANSİYON

Tuz alımı arttıkça hipertansiyon gelişme riskinde belirgin artış olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır. Tuz alımı kısıtlanmasıyla da yükselmiş olan KB düzeyleri düşmekte ve inme gibi hipertansiyon sekellerinde azalma sağlanmaktadır (27). Böbrek yetersizliğinin oluşmaya başlaması ile beraber tuz alımı kısıtlanmazsa pozitif sodyum dengesi oluşmakta, ESS artmakta ve sonuçta hastaların % 90'ından fazlasında hipertansiyon gelişmektedir. Normotansiflere kıyasla hipertansif böbrek yetmezlikli hastalarda değiştirilebilir sodyum miktarlarının daha fazla olduğu saptanmıştır (28). Bu hastalara sodyum infüzyonu yapıldığında intrasellüler volüm değişmeden ekstrasellüler volüm genişlemekte ve hipertansiyon şiddetlenmektedir (29). Böbrek yetmezlikli hastaların normal böbrek fonksiyonlulara göre tuz alımına daha duyarlı oldukları ve kan basıncında daha fazla bir artış gösterdikleri saptanmıştır (10). Benzer biçimde, böbrek yetmezliği varlığında basınç-natriürez eğrisi yer değiştirmektedir. Bu yüzden de böbrek hasarı varlığında kan basıncında aynı oranda bir artış daha az diürez sağlamaktadır (30). Bu durum plazma volümü, ESS ve değiştirilebilir sodyumda da bir artışa neden olur. Çoğu diyaliz hastasında maksimum alınabilecek sodyum alımı 2 g/günün altındadır. ESS artışına ve hipertansiyona yol açan sodyum birikiminin sağ kalım üzerindeki kötü etkilerine rağmen sodyum alımına dikkat edilmemektedir. Günde 9 g NaCl alınması 1 litre su tutulmasına neden olur. Sonuç olarak hücre dışı volüm bu miktarda artar. Buna karşılık, sadece 1 litre su içilirse bunun büyük bir bölümü hücre içerisine girer, hücre dışı volüm de sadece 400 ml artar. Ayrıca hafif hiponatremi gelişerek, susuzluk hissi kaybolur. Dolayısı ile tuz kısıtlaması yapmadan hastaların ihtiyacından daha az su içmeye zorlanması yanlıştır. HD hastalarında 3 aylık bir periyotta kan basıncının normale getirilmesinde, total tuz alımının 4 g/günün altında tutulması ve yoğun

ultrafiltrasyonun etkin olduğu ve 12 aylık bir periyotta kardiyotorasik indeks ve SVH'de düzelmeler sağlandığı bildirilmiştir (31).

2.4. HİPERVOLEMİNİN KARDİYOVASKÜLER MORTALİTEYE ETKİSİ

Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıkların patojenezinin temelinde sodyum ve sıvı birikimine ikincil oluşan hipertansiyon, bozulan sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve vasküler endotel hasarı rol oynamaktadır. Böbrek fonksiyonlarının giderek bozulmasına paralel olarak KVH'nin de sıklığı ve şiddeti artar. Diyaliz tedavileri uygulanan hastalarda da en önemli morbidite ve mortalite nedeni KVH'dir (32). Bu hastalarda görölen ölümlerin yaklaşık %50'sinden bu hastalıklar sorumludur (33). Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), koroner arter hastalığı (KAH) ve serebrovasküler olaylar (SVO) bu hastalıklardan en önemlilerindedir. Diyaliz hastalarında sık görölen SVH ve KKY, mortalitenin bağımsız belirleyicilerindedir (26,34). Yine hızlanmış ateroskleroza ikincil daha erken görölen KAH ile SVO diyaliz hastalarında sıklıkla görölmekte ve mortaliteyi artırmaktadır (34). Diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi bilinen geleneksel risk faktörlerine ek olarak, böbrek işlevinin ilerleyici kaybıyla oluşan üremik toksinler de ateroskleroza eğilim oluşturur (34,35). Koroner damarlarda kalsiyum birikimi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı, yüksek paratiroid hormon düzeyleri, hiperhomosisteinemi ve trigliseritten zengin apolipoprotein B içeren lipoprotein metabolizması bozuklukları bu hastalarda görölen erken ateroskleroz sıklığı artışının başlıca nedenleridir (36,37). Hipertansiyon ve ateroskleroz bu hastalarda sol ventrikül sistolik basınç yükünde artışa ve bunun sonucunda da konsantrik SVH'ye neden olur. Miyosit hipertrofisi sonucunda oluşan konsantrik hipertrofi diyastolik disfonksiyon, ileti bozuklukları ve perfüzyon bozukluğu yaratarak iskemik kalp hastalığına neden olabilir. Konsantrik hipertrofi diyaliz öncesi SDBY hastalarında % 40 oranında bildirilmiştir (38). Öte yandan miyokard hücrelerinin uzunluğunda ve sol ventrikül hacminde artış ile tanımlanan eksantrik hipertrofi KBY'de su ve tuz birikimi sonucunda ortaya çıkan hipervolemiye ve anemiye ikincil olarak gelişir. Sol ventrikülün artan volüm yükü

erken dönemde ventrikül duvarında basınç artışına neden olur. İleri aşamalarda ise adaptasyon mekanizması ile ventrikülde hipertrofi gelişerek duvar basıncı azaltılmaya çalışılır. Ancak hipertrofik sol ventrikülde sürekli var olan artmış volüm yükü, uzun süreçte miyositlerde ölüme, kardiyak fibroze, kapiller yoğunlukta azalmaya, ileti bozukluklarına, diyastolik fonksiyon bozukluğuna ve sonuç olarak da semptomatik sol kalp yetmezliğine neden olur. Gelişen yetmezlik nedeniyle miyosit ölümünde artış ve artan kan akımı sonucunda da ateroskleroz oluşacağı için, sol kalp yetmezliği açısından bir kısır döngü ortaya çıkar. İskemik kalp hastalığı da azalmış kapiller kan akımı nedeniyle SVH'ye ikincil artan oksijen ihtiyacının karşılanamaması sonucunda gelişir (39).

2.5. ARTERİYEL SERTLİK

Santral arteriyel sertlik diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara içme gibi çok sayıda artmış kardiyovasküler risk durumlarında gösterilmiştir. Santral arteriyel sertlik veya azalmış arteriyel kompliyans, santral kan basıncı ve art yük (afterload) artışına neden olarak kardiyak olayların bağımsız belirleyicisi olarak kabul edilmiştir (40). Artmış arteriyel sertlik kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Arteriyel duvar elastisitesindeki değişiklikler aterosklerozun erken evreleri süresince meydana gelir (41). Epidemiyolojik çalışmalar, büyük arterlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin üremik hastalarda yüksek mortaliteye yol açabileceğini göstermiştir (42). Arteriyel sertliği değerlendirmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Arter esnekliği (kompliyans), nabız dalga hızı (pulse wave velocity), basınç-çap histerezis eğrileri, arter çapı dalga formu, arter basıncı dalga formu, arter duvarı kalınlığı (karotis intima-media ölçümü gibi) başlıca ultrason tekniklerinin temel alındığı girişimsel olmayan yöntemlerdir (43). Bunlardan nabız dalga hızı (NDH) güvenilir, tekrarlanabilir ve sık kullanılan bir tekniktir. Nabız dalga hızının ölçümü büyük damarların elastik özelliklerini (aterosklerozu) belirlemedeki önemli yöntemlerden birisidir. Bu yöntem birbirlerine belli uzaklıktaki iki arterin (karotis-femoral, brakial-radyal arterler gibi) traseleri üzerine ciltte yerleştirilmiş iki ultrason ya da basınç duyarlı transduser kullanarak ölçüm yapma prensibine dayanmaktadır

(44). Sistol sırasında kanın sol ventrikülden ejeksiyonu ile perifere doğru arteriyel basınç dalgası oluşur. Basınç dalgası uygunsuz direnç noktaları ile karşılaşınca dalga yansıması meydana gelir. Farklı elastik ve dalga yansımasının sonucu olarak, arteriyel ağaçta ilerleyen arter dalgasının yapısı farklılık gösterir. Arterler göreceli olarak yumuşak olduklarında nabız dalga hızı da yavaş olur ve yansıyan dalgalar merkez aortaya diyastolde ulaşır. Diyastolik kan basıncını artırır ve böylece esas olarak diyastolde kan akımı artar. Arterlerde damar sertliği arttıkça nabız dalga hızı artar ve yansıyan dalgalar erken geri döner, böylece diyastolden çok sistolik kan basıncını arttırır, sol ventrikülün iş yükünü arttırır ve koroner kan akımında bozulmaya neden olur (45). Nabız basıncı ve nabız dalga hızı genel toplumda hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve/veya konjestif kalp yetersizliği hastalarında tanımlanmış önemli bir kardiyovasküler risk faktörü belirleyicisidir ve tedavi açısından da hedef bir parametre olmuştur (46). Nabız dalga hızının 20-90 yaşlar arası referans aralığı, kardiyovasküler risk açısından düşük, orta, yüksek risk grubuna ayrılarak belirlenmiştir. Ortalama nabız dalga hızının düşük risk grubunda 8.86 m/sn, orta risk grubunda 10.64 m/sn, yüksek risk grubunda 14,9 m/sn olduğu gösterilmiştir. (47). Arteriyel sertliği ölçmek için kullanılan aortik nabız dalga hızının artışı, HD hastalarında da ciddi kardiyovasküler olaylarla korelasyon gösterir (48).

2.6. İNTRADİYALİTİK HİPERTANSİYON

2.6.1. İntradiyalitik Hipertansiyon Tanımı ve Epidemiyolojisi

Hemodiyaliz işlemi birçok SDBY'li hastada kan basıncını düşürürken, bazı hastaların kan basıncı diyaliz sırasında paradoksik olarak artar. HD sırasında kan basıncı artışı İDHT olarak tanımlanmakla birlikte, İDHT'nin yaygın kabul gören, standart bir tanımı yoktur (49,50). İDHT sıklıkla tanı almaz, fizyopatolojisi az anlaşılmıştır ve klinik sonuçları kesin bilinmemektedir (51,52). Önceki klinik çalışmalarda İDHT için aşağıda belirtilen tanımlamalar önerilmiştir:

- 1- Diyaliz sırasında veya diyalizden hemen sonra ortalama arteriyel kan basıncında ≥ 15 mmHg artış (53).
- 2- Diyaliz sonrası ve diyaliz öncesi sistolik kan basıncı farkının 10mmHg'den yüksek olması (54,55).
- 3- Anlamlı ultrafiltrasyon sonrasında HD'nin 2. veya 3. saati sırasında hipertansiyon gelişmesi (50).
- 4- Ultrafiltrasyona dirençli kan basıncı artışı (49,56,57).
- 5- Önceden var olan hipertansiyonun alevlenmesi veya eritropoez stimüle edici ajanlarla yeni hipertansiyon gelişmesi (58).

CLIMB çalışmasında incelenen 438 hastanın %13 kadarında HD sırasında sistolik kan basıncı 10 mmHg'den fazla artış gösterirken (54), 1748 hasta ile yapılmış olan USRDS çalışmasında da katılımcıların %12 sinde HD sırasında sistolik kan basıncının prediyalizden postdiyalize 10 mmHg'den fazla artış gösterdiği saptanmıştır (55). CLIMB çalışmasında bu hastaların %94'ünde, USRDS çalışmasında da %93'ünde intradiyalitik 10 mmHg'yi geçen kan basıncı yükselmesi postdiyaliz hipertansiyon ile sonuçlanmıştır. Dolayısı ile intradiyalitik kan basıncı yükselmesinin sıklıkla diyaliz sonrası hipertansiyon ile sonuçlandığı düşünülmektedir.

2.6.2. İnradiyalitik Hipertansiyon İle İlişkili Hemodinamik Profil

Diyaliz ünitesinin kabul ettiği kan basıncı parametrelerinin, hastanın diyalizler arası hemodinamik yüklenmesini iyi yansıtmadığı bilinmektedir (59,60). HD sırasında kan basıncı yükselen hastanın interdiyalitik hemodinamik yüklenmesinin, HD sırasında kan basıncı düşen hastalara kıyasla daha fazla olup olmadığı kesin değildir. HD seansı öncesi ve sonrası kan basıncı ölçümlerinin prediktif gücünü ambulatuvar kan basıncı ile kıyaslayan bir çalışmada, intradiyalitik sistolik kan basıncında yaklaşık 20mmHg artış olan hastaların, diyaliz ünitesinin

kabul ettiği kan basıncı parametreleri ile ambulatuvar kan basıncı takipleri arasında zayıf bir ilişki olduğuna dikkat çekilmiştir (61).

Hem PVR hem kalp çıktısının İDHT üzerine katkısı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (62-65). Boon ve arkadaşları 19 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, HD sırasında ultrafiltrasyona cevap olarak kan volümündeki benzer değişikliklere rağmen, HD sırasında sistolik kan basıncı düşenlerle (~25mmHg), sistolik kan basıncı 5 mmHg'den fazla artanları, atım volümü, kardiyak indeks ve PVR açısından karşılaştırmıştır. PVR her iki grupta benzer şekilde artarken, atım volümü ve kardiyak indeksin diyalize cevapsız kan basıncı olan grupta daha az düştüğü görülmüştür (65). On beş hastayı içeren başka bir çalışmada HD sırasında kan basıncı değişmeyen 5 hasta, HD sırasında kan basıncı düşen 10 hasta ile kıyaslandığında; ultrafiltrasyon volümü veya kalp çıktısının gruplar arasında fark göstermediği saptanmış, ancak HD'de kan basıncı düşmeyen hastalarda PVR'nin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (63). Chou ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada İDHT olan (HD süresi boyunca ortalama arteriyel basıncın 15 mmHg'den yüksek olması olarak tanımlanmıştır) 30 hasta ile 30 kontrol hastasında HD öncesi ve sonrası ekokardiyografi karşılaştırılmış. Pre ve postdiyalitik kardiyak output değişikliklerinin her iki grupta benzer olduğu, ancak PVR'nin İDHT olan hastalarda %57, kontrol grubunda ise %17,7 oranında arttığı gösterilmiştir (64).

2.6.3. İntradiyalitik Hipertansiyonun Patogenezi

2.6.3.1. Sıvı Volümü

Hemodiyaliz hastalarında kötü kontrollü hipertansiyonda volüm yükü önemli bir rol oynar. İDHT ile ilişkili önceki çalışmalarda volüm yükünün patojenezde anahtar rol oynadığını göstermiştir (Tablo 2.2). Cirit ve arkadaşları; ekokardiyografide kardiyak dilatasyon gösteren ve HD sırasında kan basıncı artan 7 hastanın, antihipertansif ilaçlara cevap vermediğini göstermişlerdir. İzlemede yoğun ultrafiltrasyon ve kuru ağırlığı azaltmak; ekokardiyografik volüm parametrelerini iyileştirmiştir ve kan basıncının HD'ye cevabı birçok hastada normalleşmiştir (56).

Başka bir çalışmada İDHT'li 6 hastada, orta miktardaki ultrafiltrasyonun kardiyak outputta artmaya ve ortalama arteriyel basınçta (OAB) yükselmeye neden olduğu dikkati çekmiştir (62). Daha agresif ultrafiltrasyon bu hastalarda kardiyak indeksi ve OAB'yi düşürür. Bu durum, HD ile ve ultrafiltrasyonla OAB'de başlangıçta oluşan artışın asıl ve önemli nedeninin volüm yükü olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte başka bir araştırmada, İDHT olanlarla kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman, eko-spesifik volüm yükünün ve kardiyak disfonksiyonun aynı olmadığı gösterilmiştir (64). Bu nedenle seçilmiş hipervolemili hasta alt gruplarında İDHT varlığı, volüm yükü de olabileceğinden tam olarak HD sırasında kan basıncının yükselmesinin fizyopatolojisini tüm hastalarda açıklamaz.

Tablo 2.2. İntradiyalitik Hipertansiyonun Olası Mekanizmaları

Sıvı yüklenmesi
Sempatik aktivite artışı
RAAS aktivitesi artışı
Endotelin-1 artışı
ADMA artışı
Endotel işlev bozukluğu
Damar yapısı değişiklikleri
Kan viskozitesi artışı
Diyalize özgü etmenler
Na artışı
Ca artışı
K azalması
İlaçlar
ESA'lar
Diyalizle uzaklaştırılabilen antihipertansifler

2.6.3.2. Sempatik Aktivite Artışı

İntradiyalitik hipertansiyon, atım volümü artışından ve/veya vazokonstriksiyon ile HD sırasında PVR'deki uygun bir artıştan kaynaklanabilir. Bu

nedenle sempatik sinir sisteminin uyarılmasının bu olayın gelişmesine katkıda bulunuyor olması mantıklı görünmektedir. Bunun ötesinde HD hastalarında aşırı sempatik aktivitenin olduğu mikronörografik olarak ölçülmüştür (66,67). Fakat Chou ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada HD sırasında, hem plazma epinefrin, hem de plazma norepinefrin düzeyinde İDHT olan hastalardaki PVR artışını açıklayabilecek bir artış saptanamazken, dolaşımdaki katekolaminlerin düzeyinin her zaman kan basıncı değişikliği ile korele olmadığı sonucuna varılmıştır (64).

2.6.3.3. Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi

İntradiyalitik hipertansiyonun alternatif bir açıklaması, renin –anjiyotensin – aldosteron sisteminin (RAAS) aşırı uyarılması ile bağlantılı olarak intravasküler volümün düşmesidir. Fakat volüm düşmesine ve RAAS aktivasyonuna bireysel cevap tutarlı değildir. İki ayrı araştırmada HD ve ultrafiltrasyona bireysel kan basıncı cevabı, HD sırasındaki kan volümü değişimi ile bağlantılı değildir. Çünkü kan hacmindeki değişim yüzdesi, HD'ye kan basıncı yanıtı olan ve olmayan katılımcılar arasında benzerdir (63,65). Bununla birlikte, İDHT'li olan 30 hastanın 30 kontrol hastası ile karşılaştırılmasında; hematokritteki değişim ile belirlenen kan hacmindeki artış yüzdesi, benzer ultrafiltrasyon hacmi ve benzer sıvı uzaklaştırması olmasına rağmen, İDHT olan hastalarda daha düşüktür (64). Altı İDHT'si olan hastanın katıldığı bir çalışmada, ACE inhibitörü (kaptopril) ile tedavi etmenin HD sırasında kan basıncı kontrolünü geliştirip geliştirmediği değerlendirilmiştir (68). HD'den önce 50 mg kaptopril verilmesi hem plazma renin seviyesi yüksek olanlarda, hem de olmayanlarda kan basıncı kontrolünü geliştirir. Bir başka yönden, Chou ve arkadaşları İDHT'li hastalarda prediyalizden postdialize plazma renin seviyesinin yükselmediğini göstermişlerdir (64).

2.6.3.4. Endotelin -1

Çok yakın zamanlarda yapılmış çalışmalar endotelial disfonksiyonunun HD sırasındaki hemodinamik değişikliklerde önemli rol oynadığını göstermiştir (52, 64,69). Ultrafiltrasyona cevap olarak, mekanik ve hormonal uyarı, endotelial hücre sentezi ve humoral faktörlerin salgılanması kan basıncı homeostazisine katkı sağlar. Endotel kökenli hormonların dengesizliği (nitrik oksit, NO ve endotelin-1, ET-1 gibi), HD sırasında hipotansiyona veya hipertansiyona neden olabilir. Günümüze kadar üç çalışmada İDHT'li hastalarda endotel kökenli faktörlerin dengesi araştırılmıştır. Yirmi yedi hastanın olduğu bir çalışmada; 9'u intradiyalitik hipertansif; 9'u intradiyalitik hipotansif, 9'u kararlı intradiyalitik kan basıncına sahip katılımcılar arasında pre ve postdiyaliz, fraksiyonel exhale edilen NO, L-arjinin, serum nitrit/nitrat, ADMA ve ET-1, (EDN-1 geni tarafından kodlanan) seviyeleri karşılaştırılmıştır. Prediyaliz fraksiyonel exhale NO düzeyi; HD ile kan basıncı değişmeyen veya kan basıncı artan hastalarda, intradiyalitik hipotansiyonu olanlara kıyasla düşük olarak saptanmıştır. L-arjinin, serum nitrit/nitrat, ADMA düzeylerinde gruplar arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Ancak, ET-1'in prediyalizden postdiyalize İDHT'si olan 9 hastada arttığı saptanmıştır. Hipertansiyonu olan veya olmayan 60 hastanın katıldığı daha büyük bir çalışmada, Chou ve arkadaşları, endotelial kökenli kan basıncı düzenleyicilerinde de dengesizlik bulmuşlardır (64). İnradiyalitik hipertansiyonu olan hastalarda prediyalizden postdiyalize ET-1 düzeyinde, İDHT'si olmayan hastalara kıyasla önemli bir artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca NO ve ET-1 arasındaki denge (NO/ET-1 oranı) İDHT'si olan hastalarda düşük olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, El-Shafey ve arkadaşları 45 HD hastasının olduğu bir çalışmada prediyalizden postdiyalize ET-1 seviyelerinin; İDHT'li hastalarda arttığını, İDHT'si olmayanlarda düştüğünü, HD ile kan basıncı değişmeyenlerde ise düzeyin değişmediğini saptamışlardır (70). Bu üç çalışma İDHT'ye; HD'ye yanıt olarak oluşan anormal endotelial hücre cevabının, uygunsuz NO düşüklüğü ve ET-1 fazlalığının neden olabileceğini düşündürmektedir.

2.6.3.5. İlaçlar

2.6.3.5.1. Antihipertansif İlaçların Uzaklaştırılması

Birçok antihipertansif ilaç diyalizle uzaklaştırır ve antihipertansif ilaçların tamamen uzaklaştırılması İDHT'yi tetikleyebilir. ACE inhibitörleri (fosinopril hariç) ve beta-blokerler (atenolol ve metoprolol) gibi belirli antihipertansif ajanlar diyaliz ile uzaklaştırılır (Tablo 2.3) (71). HD sırasında antihipertansif ilaçların uzaklaştırılması İDHT olan her hastada düşünülmelidir. Bunun İDHT gelişiminde önemli bir rol oynayıp, oynamadığı bulunamamıştır ve önceki çalışmalar İDHT'nin antihipertansif ajan almayan hastalarda olduğunu göstermiştir (64).

2.6.3.5.2. Eritropoez Stimüle Eden Ajanlar (ESA)

Eritropoez stimüle eden ajanların kullanımı HD hastalarında kan basıncı artışı ile ilişkilidir (72,73). ESA'ların HD hastalarındaki akut etkilerini araştıran küçük bir araştırmada intravenöz ESA'yı takiben 30 dakika içinde ET1 düzeyinde önemli bir artış olduğu gösterilmiş olup, eş zamanlı OAB'de de yükselme saptanmıştır. Ancak OAB'deki artış subkutan ESA verilen veya plasebo verilen hastalarda gösterilememiştir. Ek olarak, sözü geçen çalışmada intravenöz ESA verilen hastaların % 53'ünde interdiyalitik sürede OAB'de 10mm Hg'nin üzerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, eğer ESA intravenöz olarak HD'nin sonunda verilirse, buna duyarlı hastalarda İDHT patojenezine katkıda bulunmasının olası olduğu söylenmektedir.

2.6.3.6. Diyalize Özgü Faktörler

Sodyum (Na⁺): Hemodiyaliz sırasında hipernatrik diyalizat hemodinamik kararlılığı sağlamak için kullanılırsa da, pozitif Na⁺ dengesi ile sonuçlanıp eş zamanlı su içme isteğini, interdiyalitik kilo artışını, net kilo artışını ve İDHT sıklığını arttırmaktadır (74). On bir hastanın diyalizat Na⁺ profilini karşılaştıran prospektif

çapraz dönüşümlü bir çalışmada; diyaliz sırasında ortalama Na^+ diyalizat konsantrasyonu olarak 147 mEq/L kullanımı (138 veya 140'a kıyasla), 24 saatlik ambulatuvar sistolik kan basıncının (10 mmHg'ye kadar); diyastolik kan basıncı ve kan basıncı yükünün daha yüksek olması ile sonuçlanmıştır (75). Ayrıca; prediyaliz Na^+ 140mEq/L'den düşük olan bir hastada, standart Na^+ içeren diyalizat (140 mEq/L gibi) kullanılması İDHT'ye katkı yapabilecek olan intradiyalitik Na^+ yükü ile sonuçlanır. Bununla birlikte, uygunsuz Na^+ solüt uzaklaştırılması genel kan basıncı kontrolüne olumsuz katkıda bulunurken; hiçbir çalışma diyalizat Na^+ konsantrasyonunun İDHT gelişmesi üzerindeki rolünü test etmemiştir.

Potasyum (K^+): Düşük serum K^+ konsantrasyonunun direk vazokonstriktör etkisi olabilir. Ancak diyalizat K^+ konsantrasyonunun intradiyalitik kan basıncı üzerine etkisi belli değildir. Dolsan ve arkadaşları üç farklı diyalizat K^+ konsantrasyonunun (1, 2 ve 3 mmol/L) prediyaliz ve postdiyaliz HD'den 1 saat sonraki kan basıncı düzeyleri üzerine etkisini analiz etmişlerdir. Tüm K^+ konsantrasyonlarında HD sırasında kan basıncı düşmüş, ancak 1mEq/L ve 2 mEq/L K^+ diyalizat kullanılan, postdiyaliz bir saat sonra kan basıncı ölçülen hastalarda kan basıncı önemli ölçüde yükselmiştir (76). Bu çalışma hipokaleminin düşük K^+ diyalizat ile uyarıldığını gösterirken, HD'yi takiben rebound hipertansiyona neden olabileceğini de göstermiştir.

Kalsiyum (Ca^{++}): Ani iyonize Ca^{++} artışı, miyokard kontraktilitesini artırır, kardiyak outputu artırır ve HD sırasında hemodinamik instabiliteyi geliştirebilir (77,78). Az sayıdaki küçük çalışmada, yüksek Ca^{++} içeren diyalizatın, hipotansiyona meyilli hastalarda ve/veya kardiyak fonksiyonu bozulmuş hastalarda hemodinamik dengesizliği düzeltmede kullanıldığını göstermişlerdir (79,80). Ayrıca, yüksek Ca^{++} içeren diyalizatın arteriyel kompliyansı azaltması, arteriyel sertliği artırması ve HD sırasında sistolik kan basıncındaki artışa dikkat çekmiştir (80,81). Artan diyalizat Ca^{++} içeriği HD sırasındaki kan basıncını stabilize ederken; yüksek Ca^{++} içeren diyalizatın İDHT üzerindeki rolü tam olarak araştırılmamıştır. Standart Ca^{++} içeren diyalizat kullanılan İDHT'li hastaların olduğu çalışmalar da mevcuttur (64).

Tablo 2.3. Antihipertansiflerin Diyalizabilitesi

İlaç Grubu	Diyalizle uzaklaştırılma
ACEi	
Benazepril	<%30
Enalapril	%35
Fosinopril	%2
Lisinopril	%50
Ramipril	<%30
ARB	
İrbesartan	Yok
Losartan	Yok
Telmisartan	Yok
Valsartan	Yok
KKB	
Amlodipine	Yok
Diltiazem	<%30
Nifedipine	Düşük
Verapamil	Düşük
Beta-bloker	
Atenolol	%75
Carvedilol	Yok
Metoprolol	Yüksek

2.6.3.7. Arteriyel Sertlik

Arteriyel sertlik nabız dalga hızı ile ölçülür, HD hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız göstergesidir (82,83). Kardiyovasküler hastalık öyküsü bilinmeyen 47 HD hastasını içeren, Mourad ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada HD'ye cevap veren kan basıncı (HD sırasında OAB'de

%5'ten fazla düşme) ile HD'ye cevap vermeyen kan basıncı arasındaki nabız dalga hızı karşılaştırılmıştır. Nabız dalga hızının, HD'ye cevap vermeyen grupta daha yüksek olması, tanımlanmamış aterosklerozun İDHT'ye katkısı olabileceğini veya onun sonucu olabileceğini düşündürmektedir (84).

2.6.4. İntradiyalitik Hipertansiyonun Önlenmesi

İntradiyalitik hipertansiyonun gelişmesinde birçok faktör etkili olabileceğinden, önleminde de birçok seçenek vardır. Düşük serum kreatininli, düşük kuru ağırlıklı ve düşük albümini olan hastaların İDHT gelişmesine daha meyilli oldukları ve bu hastaların gerçek kuru ağırlığında olmadığı düşünülmelidir. Hastaların ideal kuru ağırlığında olduklarından emin olmak için beslenme durumlarına dikkat edilmelidir. Antihipertansif ilaçların dozları bireyselleştirilmelidir. HD öncesi rutin antihipertansif kısıtlamasından kaçınılmalı, diyalizle uzaklaştırılamayan antihipertansif ilaçlar tercih edilmelidir. Uygun Na-solüt uzaklaştırılmasını sağlamak için diyaliz reçetesi bireyselleştirilmeli ve klinik olarak endike olması haricinde yüksek kalsiyumlu diyalizatın rutin kullanımından kaçınılmalıdır. ESA'lar gerekli olan en düşük dozda kullanılmalı ve İDHT olan hastalarda, subkutan uygulama düşünülmelidir.

2.6.5. İntradiyalitik Hipertansiyonun Tedavisi

2.6.5.1. Volüm Yönetimi

İntradiyalitik hipertansiyon geliştiren hastalarda olası sebepler düşünülmelidir (Tablo 2.3). Gerçek kuru ağırlığın hedeflenmesi tüm İDHT'li hastalarda düşürülmelidir. Hasta HD seansları arasında tuz ve sıvı alımını kısıtlamalıdır. Fakat kuru ağırlığın azaltılması sırasında bazı hastalarda İDHT gelişebileceği de akılda tutulmalıdır.

2.6.5.2. Sempatik Sinir Sistemi İnhibisyonu

Sempatik aşırı aktivitenin İDHT'deki rolü kesin olarak belirlenmemiştir. Bilateral nefrektomiye giden hastaların İDHT geliştirip geliştirmeyeceği bilinmemekle birlikte, kan basıncı kontrolünde kesinlikle rutin olarak uygulanamaz. Alfa ve beta bloker gibi adrenerjik blokerler, özellikle de HD ile önemli miktarda uzaklaştırılmayan carvedilol ve labetalol kan basıncının kontrolünde tedavi seçenekleri olarak düşünülmelidir.

2.6.5.3. Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi İnhibisyonu

Hemodiyaliz sırasında RAAS aktifleşmesi İDHT gelişmesine katkı sağlayabilir. Bu yüzden de RAAS baskılanması bir tedavi seçeneği olabilir. İDHT krizi olan hastaların katıldığı bir çalışmada, kaptopril verilmesinin kan basıncı kontrolünde yararlı olduğu görülmüştür (68). Yeni uzun etkili ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri ET-1 salınımını inhibe edici etkileri ile İDHT'yi düzeltebileceği düşünülmekle birlikte, bu konu henüz yeterince araştırılmamıştır (85).

2.6.5.4. Endotelin -1 İnhibisyonu

Endotelin-1'in farmakolojik inhibisyonunun İDHT'yi ortadan kaldırıp kaldırmadığı bilinmemektedir. HD hastalarında güvenli olduğu gösterilebilirse, avosentan gibi spesifik ET-1 antagonistleri kullanıma girebilir. Alternatif olarak nonspesifik ET-1 inhibitörleri (RAAS inhibisyonu veya carvedilol gibi), İDHT'yi ET-1 salınımını inhibe ederek düzeltebilir (85,86). Devam eden bir pilot çalışmada carvedilolün, İDHT ve endotel hücre disfonksiyonu tedavisindeki etkisi araştırılmaktadır.

2.6.5.5. Antihipertansif Rejim

Antihipertansif ilaçların sınıfı, zamanlaması ve dozu hastada İDHT olduğu zaman gözden geçirilmelidir. Belirli ACE inhibitörleri ve β -blokerler diyaliz ile uzaklaştırıldığından, bu ilaçlar diyalize olmayan antihipertansif ilaçlarla değiştirilmelidir. Kaptoprilin de İDHT krizini düzelttiği gösterilmiştir. Ancak, kısa etkili olması ve diyaliz ile uzaklaştırılması yüzünden alternatif ajanlar da göz önünde bulundurulmalıdır (68).

2.6.5.6. Eritropoez Stimüle Eden Ajanların Düzenlenmesi

Intravenöz ESA uygulaması kan basıncını yükseltebilir. İDHT olan hastalarda, özellikle eğer hastanın yüksek dozlarda ESA gereksinimi varsa, hastaya intravenöz yerine cilt altı ESA uygulanmalıdır.

2.6.6. Diyaliz Reçetesinin Düzenlenmesi

Uygunsuz sodyum-solüt uzaklaştırılması ve diyaliz seansları arasında aşırı sıvı alımı hipertansiyon ile sonuçlanabilir. Bu nedenle diyaliz reçetesi net negatif sodyum dengesini başarabilecek şekilde ayarlanmalıdır (87). Yüksek kalsiyum içeren diyalizat kalp kontraktilitesini ve kardiyak outputu arttırarak, İDHT'yi şiddetlendirebilir. Bu yüzden İDHT'si olan hastalarda yüksek kalsiyum içeren diyalizat kullanımından kaçınılmalıdır. Diyaliz reçetesindeki yapılabilecek diğer değişiklikler daha uzun süreli, daha sık ve noktürnal HD seanslarının uygulanmasıdır. Bu alternatif diyaliz modalitelerinin kan basıncı kontrolünü (88,89) ve endotelial disfonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (90). Bu nedenle spesifik olarak araştırılmış olmamakla birlikte, dirençli ve tedavisi zor İDHT'li hastalarda düşünülebilirler.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde en az 3 aydır HD tedavisi uygulanan 76 hasta alındı. Tüm hastalarda demografik özellikler, diyaliz süresi, primer böbrek hastalığı, diabetes mellitus varlığı, hipertansiyon öyküsü, almakta oldukları antihipertansif ilaçlar, albümin düzeyleri, CRP ve Kt/Vüre değerleri kaydedildi. Hastaların HD'ye giriş ve çıkış sistolik ve diyastolik kan basınçları, giriş-çıkış vücut ağırlıkları ve ultrafiltrasyon yüzdeleri ardışık 12 HD seansının ortalaması alınarak hesaplandı. Ek olarak, hastalara yapılmış olan 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemi ve aorto-femoral nabız dalga hızı ölçümleri kaydedildi. Bu yöntem birbirlerine belli uzaklıktaki iki arterin (karotis-femoral, brakiyal-radyal arterler gibi) traseleri üzerine ciltte yerleştirilmiş iki ultrason ya da basınç duyarlı algılayıcı kullanarak ölçüm yapma prensibine dayanmaktadır.

Hastalarda HD öncesi kan basıncı düzeyinin 140/90 mmHg veya üzerinde olması veya en az bir antihipertansif kullanılıyor olması hipertansiyon olarak kabul edildi. On iki ardışık HD seansının yarısından fazlasında kan basıncının ≥ 10 mmHg artarak, $\geq 130/80$ mmHg olması İDHT olarak kabul edildi.

3.2. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve % olarak verildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon testiyle incelendi. İDHT'nin bağımsız belirleyicilerinin saptanması için Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Retrospektif çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu'na sunulmuş olup; 31-658 karar nosu ile 23/5/2011 tarihinde onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde en az üç aydır sürekli HD tedavisi uygulanmakta olan 76 SDBY'li hasta değerlendirildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Hastaların 47'si erkek, 29'u kadın (%61,8/%38,2) olup, ortalama yaş 55,8±14,8 yıl (ortalama±standart sapma), ortanca HD süresi 56 ay (3-324 ay) olarak bulundu. Hastaların 22'sinde (%28,9) diabetes mellitus mevcuttu. Toplam 48 hasta (%63,2) en az bir antihipertansif alıyordu.

Hastaların %69,7'sinde SKB ve %68,4'ünde de DKB'nin en az bir kez ≥10 mmHg artarak, ≥130/80 mmHg olduğu belirlendi. Toplam 10 hastada sistolik İDHT (%13,2) ve 17 hasta da sistolik veya diyastolik İDHT saptandı (%22,4).

Tablo 4.1 Çalışma Hastalarına Ait Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikler

Değişken	n=76
Yaş (yıl)	55,8±14,8
Cinsiyet (Kadın)	29 (%38,2)
Diabetes mellitus	22 (%28,9)
Hipertansiyon	48 (%63,2)
HD Süresi (ortanca, ay)	16 (3-264)
Sigara içme öyküsü	36 (%47,4)
Sistolik İDHT	10 (%13,2)
Sistolik veya Diyastolik İDHT	17 (%22,4)
Ultrafiltrasyon miktarı (%)	3,4±1,13
Albümin (g/dL)	3,7±0,57
CRP (mg/L)	10,8±13,93
Kt/Vüre	1,6±0,27
Nabız Dalga Hızı (m/sn)	9,7±2,78

Sistolik İDHT ile hastanın yaşı, hastanın kullandığı antihipertansif sayısı ve nabız dalga hızı arasında pozitif; HD süresi, ultrafiltrasyon yüzdesi ve albümin düzeyi ile negatif korelasyon saptandı (Tablo 4.2).

Sistolik veya Diyastolik İDHT ile de yaş, hipertansiyon varlığı, hastanın kullandığı antihipertansif sayısı, nabız basıncı ve nabız dalga hızı ile pozitif; HD süresi, ultrafiltrasyon yüzdesi, albümin düzeyi ve Kt/Vüre arasında anlamlı negatif korelasyon belirlendi (Tablo 4.3).

Sistolik İDHT'nin bağımsız belirleyicileri yaş ve ultrafiltrasyon yüzdesi, Sistolik veya Diyastolik İDHT'nin bağımsız belirleyicileri ise albümin düzeyi ve hipertansiyon varlığı olarak bulundu (Tablo 4.4).

İDHT ile ayaktan kan basıncı izleminde saptanan sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 4.2. Sistolik İDHT'nin Klinik Korelasyonları

Değişken	Korelasyon Katsayısı	P
Yaş (yıl)	0,323	0,004
HD Süresi (ortanca, ay)	-0,315	0,006
Hipertansiyon	0,217	0,060
Antihipertansif sayısı	0,228	0,048
Ultrafiltrasyon (%)	-0,311	0,006
Albümin (g/dl)	-0,231	0,047
CRP (mg/l)	0,024	AD
Kt/Vüre	-0,109	AD
Nabız Basıncı (ABPM) mmHg	0,199	AD
Nabız Basıncı (HD) mmHg	0,196	AD
Nabız Dalga Hızı (m/sn)	0,244	0,034

Tablo 4.3. Sistolik veya Diyastolik İDHT'nin Klinik Korelasyonları

Değişken	Korelasyon Katsayısı	P
Yaş (yıl)	0,295	<i>0,010</i>
HD Süresi (ortanca/ay)	-0,424	<i><0,001</i>
Hipertansiyon	0,279	<i>0,015</i>
Antihipertansif sayısı	0,349	<i>0,002</i>
Ultrafiltrasyon (%)	-0,263	<i>0,022</i>
Albümin (g/dl)	-0,363	<i><0,001</i>
CRP (mg/L)	0,207	AD
Kt/V üre	-0,284	<i>0,013</i>
Nabız Basıncı (ABPM) mmHg	0,264	<i>0,022</i>
Nabız Basıncı (HD) mmHg	0,328	<i>0,004</i>
Nabız Dalga Hızı (m/sn)	0,323	<i>0,004</i>

Tablo 4.4. İntradiyalitik Hipertansiyonun Bağımsız Belirleyicileri

Değişken	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	P
Sistolik İDHT			
Yaş (yıl)	1,082	1,012-1,156	<i>0,020</i>
Ultrafiltrasyon (%)	0,363	0,141-0,934	<i>0,036</i>
Sistolik veya Diyastolik İDHT			
Albümin (g/dl)	0,177	0,038-0,827	<i>0,028</i>
Hipertansiyon	8,287	1,128-60,886	<i>0,038</i>

5. TARTIŞMA

Hemodiyaliz uygulaması sırası ve hemen sonrasında kan basıncı düzeylerinin yükselmesi İDHT olarak adlandırılmaktadır. Bu durumun HD hastalarında gelişebilen uzun dönem olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte (54,91), sıklıkla göz ardı edilmekte ve risk faktörleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada HD merkezimizde en az 3 aydır HD tedavisi uygulanmakta olan hastalarda İDHT sıklığı sistolik kan basıncı için %13.2, sistolik veya diyastolik kan basınçları için de %22.4 olup; ileri yaş, düşük albümin düzeyi ve UF oranının düşük olması İDHT'nin bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır. Bu yüzden İDHT salt bir hipertansif durum olmayıp, HD hastalarında kötü prognostik bir gösterge olarak ele alınmalı, önlem ve tedavisi de buna göre yapılmalıdır.

İntradiyalitik kan basıncı değişikliğinin prognostik önemini inceleyen son araştırmalar İDHT'nin olumsuz klinik sonuçlarla bağlantılı olduğunu göstermiştir. İDHT'li hastalarda hastanede yatış veya 6 aylık ölüm oranında 2 kat artış saptanmıştır (54). İDHT olan hastalar, İDHT olmayanlar ile kıyaslandığında, sistolik kan basıncında artış, ileri yaş, düşük kuru ağırlık, fazla sayıda antihipertansif kullanımı ve düşük serum kreatinini ile birliktelik göstermiştir. Bir diğer çalışmada ise diyaliz süresince diğer hastalarla aynı miktardaki ultrafiltrasyona rağmen, ileri yaşlı ve Afrika kökenli Amerikalı olanlarda sistolik kan basıncının diyaliz çıkışında anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır (92).

Bazı çalışmalar diyalize giriş sistolik kan basıncının mortalite ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. HEMO çalışmasında prediyaliz sistolik kan basıncı 120 mmHg'den düşük olan hasta grubunda ölüm riski daha yüksek bulunmuştur (93). Hem pre, hem de postdiyalitik sistolik kan basıncını beraber gösteren modeller; olumsuz sonuçların daha düşük prediyaliz sistolik kan basıncı ve daha yüksek postdiyaliz sistolik kan basıncı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Inrig ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1,748 katılımcıyı içeren çalışmada, HD sırasında her

10mmHg'lik artışta 2 yıllık ölümden %6 artış saptanmıştır. Fakat en yüksek ölüm oranı İDHT olan prediyaliz sistolik kan basıncı düşük olanlar arasında (120 mmHg'den düşük) bulunmuştur. Bu yüzden, prediyaliz hipertansiyonu olmayan HD hastalarında, intradiyalitik kan basıncı artışı daha az kardiyovasküler risk faktörü olabilir ve kötü hasta popülasyonu için daha belirleyicidir. Aynı çalışmada sistolik İDHT düşük kuru ağırlık, düşük vücut kitle indeksi ve düşük interdiyalitik volüm artışı ve ek olarak düşük serum kreatinin ve albümin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla İDHT'nin yetersiz ultrafiltrasyonun bir göstergesi olarak altta yatan volüm yükü ve beslenme yetersizliği ile birlikte diyaliz hastalarında mortalite artışının bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir (55).

İDHT'nin artmış ölüm ve hospitalizasyon riski ile birlikteliği olasılıkla aşırı volüm yüküyle ilişkilidir. İDHT tedavisinde temel nokta gerçek kuru ağırlığın bulunması ve volüm kontrolüdür. K-DOQI önerilerine göre hedef kan basıncı prediyaliz 140/80 mmHg'den, postdiyaliz 130/80 mmHg'den düşük olarak belirlenmiş, ancak bu değerler güçlü kanıtlarla desteklenmemiştir (94). Agarwal ve arkadaşları, kuru ağırlığını düştikleri diyaliz hastalarında 8 haftalık tedavi sonrası intradiyalitik sistolik kan basıncında ve interdiyalitik sistolik kan basıncında anlamlı düşme saptamışlardır. Sonuç olarak, İDHT varlığının diyalizde kuru ağırlık değişimiyle ilişkili olduğunu ve volüm yükünün bir göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir (95). Cirit ve arkadaşları; ekokardiyografide kardiyak dilatasyon gösteren ve HD sırasında kan basıncı artan 7 hastanın, antihipertansif ilaçlara cevap vermediğini göstermişlerdir. İzlemede yoğun ultrafiltrasyon ve kuru ağırlığı azaltmak; ekokardiyografik volüm parametrelerini iyileştirmiştir ve kan basıncının HD'ye cevabı birçok hastada normalleşmiştir (56). Bir diğer çalışmada İDHT olan 6 hastada, orta miktardaki ultrafiltrasyonun kalp çıktısında artışa ve OAB'de yükselmeye neden olduğuna dikkati çekmiştir (62). Daha fazla ve yoğun ultrafiltrasyon bu hastalarda kardiyak indeksi ve OAB'yi düşürür. Bu durum, HD ile ve ultrafiltrasyonla OAB'de başlangıçta oluşan artışın asıl ve önemli nedeninin volüm yükü olduğunu düşündürmektedir.

Biz de çalışmamızda mevcut yayınlarla uyumlu olarak, sistolik İDHT'yi yaş, hipertansiyon varlığı, hastanın kullandığı antihipertansif sayısı ile pozitif korele

bulurken, HD süresi, ultrafiltrasyon yüzdesi, albümin düzeyi ile negatif korele olduğunu saptadık. Albümin ilişkisini mortalite göstergesi ve kötü prognostik belirteç olarak değerlendirirken, ultrafiltrasyon yüzdesi ile olan ters ilişkisini hastaların gerçek kuru ağırlıklarında olmamaları, İDHT ilgili birçok yayında belirtildiği gibi etyolojisinde en önemli faktör olarak kabul gören volüm yükünün göstergesi olarak kabul ettik. Ayrıca, sistolik veya diyastolik İDHT'yi yaş, hipertansiyon varlığı, hastanın kullandığı antihipertansif sayısı ile pozitif korele bulurken, HD süresi, ultrafiltrasyon yüzdesi, albümin düzeyi ve Kt/Vüre değeri ile negatif ilişki gösterdiğini bulduk. İDHT SKB veya DKB bağımsız belirleyicilerini hipertansiyon varlığı ve albümin düzeyi olarak saptadık. Bu sonuçlar İDHT'nin yaşla arttığını, kuru ağırlığı eksik tahmin edilen, ultrafiltrasyon yüzdesi düşük olan hastalarda volüm yükü ile ilişkisini gösterebileceğini, albümin düzeyi ile korelasyonu hastalardaki beslenme yetersizliği ile ilişkisini ve Kt/Vüre düzeyi düşüktüçe İDHT sıklığının artması da kötü prognostik gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

İntradiyalitik hipertansiyonun uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmemektedir ve fizyopatolojisinde volüm yüküne ek olarak, HD sırasında artan periferik vasküler rezistansın da sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (96,97). On beş hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; HD sırasında kan basıncı değişmeyen 5 hasta, HD sırasında kan basıncı düşen 10 hasta ile kıyaslandığında; ultrafiltrasyon volümü veya kardiyak output un gruplar arasında fark göstermediği saptanmıştır, ancak HD'de kan basıncı düşmeyen hastalarda PVR'nin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (63). Chou ve arkadaşlarının yapmış olduğu yeni bir çalışmada; İDHT'li (HD süresi boyunca ortalama arteriyel basıncın 15 mmHg'den yüksek olması olarak tanımlanmıştır) 30 hasta ile 30 kontrol hastasının pre ve postdiyalitik ekokardiyografileri karşılaştırılmıştır. Pre ve postdiyalitik kardiyak çıktı değişikliklerinin her iki grupta benzer olduğunu ancak PVR'nin İDHT'li hastalarda %57, kontrol grubunda ise %17,7 oranında arttığı gösterilmiştir (64).

İntradiyalitik artan kan basıncı değişikliklerine eş zamanlı olarak periferik vasküler rezistans artışı eşlik etmekte olup, RAAS ve sempatik sistem hormonal aktivitesinden bağımsız olarak anormal ET-1 (vazokonstriktör) ve NO (vazodilatör) seviyelerinin mevcut olduğu görülmektedir. ET-1 ve NO endotel ilişkili kan basıncı

mediatörleridir, anormal dengesizlik durumlarının İDHT'ye eşlik ettiği gösterilmiş olup, bu durum altta yatan endotel disfonksiyonunu düşündürmektedir (98,99). İDHT patojenezinde endotel işlev bozukluğunun rolü olduğu görülmektedir. Endotel hücre disfonksiyonu vasküler hasarın bir öncüsü olup, gelecekteki artmış kardiyovasküler olaylar ile birlikteliği gösterilmiştir (100,101).

Arteriyel sertlik, genel toplum ve SDBY'li hasta grubunda artmış kardiyovasküler mortalite sıklığı ile ilişkilidir (102,103). Arteriyel sertlik arteriyosklerozu göstermekte olup, yaş, diyabet, arteriyel kalsifikasyon, hipertansiyon, sigara, dislipidemi, böbrek yetmezliği gibi modifiye edilebilen birçok risk faktörü ile ilişkilidir.(104). HD hastalarında arteriyel sertlik artar, sistolik kan basıncı ve yaş HD hastalarında arteriyel sertliğin bağımsız göstergeleridir (105). NDH (nabız dalga hızı) ölçümü arteriyel sertlik için klinik invaziv olmayan en iyi göstergedir (106). NDH ölçümü, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan arteriyel sertliğin göstergesidir. SDBY'li hastalarda NDH arteriyosklerozun klinik invaziv olmayan başarılı bir göstergesi olup, kısa süreli sağ kalım ile ilişkilidir (107). Benzer yaş ve sistolik kan basıncı değerlerine sahip diyabetli hastalarda arteriyel sertliğin göstergesi olarak nabız dalga hızındaki artış belirgindir (108). SDBY'li hastalarda vasküler değişikliklerin sonucu olarak damar intima –media kalınlığı artar, arteriyel genişleme azalır, NDH artar ve bunlara bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişir ve koroner akım azalır (109). Bu değişikliklerin tümü HD hastasında kardiyovasküler mortaliteyi artırır (36) Yaş, arteriyel sertlik ve vasküler hastalıklar gelişimi için risk faktörüdür. İnsan aortasındaki metalloproteinaz -2 artışı ile ilişkilidir (110). Damar duvarı genişler, media kalınlaşır, elastik membran parçalanır, vasküler intima kalınlaşır, arteriyel sertlik meydana gelir. Arteriyel sertliğin sonucu olarak sistolik kan basıncı artar, erken dalga yanıtı meydana gelir. Sistolik kan basıncı HD hastalarında bağımsız bir sağ kalım belirleyicisidir (111). Aortik nabız dalga hızının SDBY'li hastalarda sistolik kan basıncı ile korele olduğu gösterilmiştir (112).

Çalışmamızda sistolik İDHT'yi nabız dalga hızı ile pozitif korele olarak saptarken, sistolik veya diyastolik İDHT'nin de nabız dalga hızı ile doğru ilişkisi olduğunu gördük. Bizim çalışmamızda da yayınları destekler şekilde HD

hastalarında, intradiyalitik sistolik kan basıncı artışı ile arteriyel sertlik ve kardiovasküler mortalitenin invaziv olmayan klinik göstergesi olan nabız dalga hızı ölçümünde artış saptadık. HD hastalarında artan nabız dalga hızının aterosklerozun ve artan kardiovasküler mortalitenin bir göstergesi olarak kabul edildiği bilinmektedir. Bu da İDHT olan hastalarda mortalitenin arttığını gösteren çalışmaları desteklemektedir. London ve arkadaşları HD hastalarında genç, az sayıda hipertansif kullanan, CRP düzeyleri düşük ve antihipertansif olarak ACE inhibitörü alan grupta nabız dalga hızını daha düşük olarak saptamışlardır (113).

Sonuç olarak, sürekli HD tedavisi uygulanan hastalarda İDHT varlığı değerlendirilmeli ve saptandığında öncelikli olarak volüm fazlalığı araştırılmalı ve düzeltilmeye çalışılmalıdır. İDHT'nin yalnızca bir hipertansif durumu yansıtmayıp, kötü sonlanım belirteçleriyle birlikte olabileceği akla getirilerek, gerekli tedaviler uygulanmalıdır.

6. ÖZET

Bu çalışmada kronik HD hastalarında intradiyalitik hipertansiyon (İDHT) sıklık ve klinik belirleyicilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Bilim dalımız Hemodiyaliz Ünitesi'nde en az 3 aydır HD tedavisi uygulanan 76 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalarda demografik özellikleri, CRP, albümin düzeyleri ve Kt/Vüre değerleri kaydedildi. Hastaların HD giriş ve çıkış sistolik ve diyastolik kan basınçları, giriş-çıkış vücut ağırlıkları ve ultrafiltrasyon yüzdeleri 12 HD seansının ortalaması alınarak hesaplandı. Ek olarak, hastaların 24 saatlik ayakta kan basıncı izlemi ve aorto-femoral nabız dalga hızı ölçüm sonuçları kaydedildi. HD seanslarının yarısı veya daha fazlasında çıkış kan basıncının, giriş düzeyine göre ≥ 10 mmHg yükselerek, $\geq 130/80$ mmHg olması İDHT olarak tanımlandı.

Hastaların yaş ortalaması 55.8 ± 14.8 yıl (ortalama \pm SD), 47'si (%61.8) erkek, 22'si (%28.9) diyabetik ve ortanca HD süresi 56 ay (3-264 ay) olup, 48'i (%63.2) antihipertansif alıyordu. Hastaların 10'unda (%13.2) sistolik İDHT, 17 hastada ise (%22.4) sistolik veya diyastolik İDHT saptandı. Sistolik İDHT ile yaş, antihipertansif sayısı ve nabız dalga hızı arasında pozitif, HD süresi, ultrafiltrasyon yüzdesi ve albümin düzeyi arasında negatif; sistolik veya diyastolik İDHT ile de yaş, antihipertansif sayısı, nabız basıncı ve nabız dalga hızı arasında pozitif, HD süresi, ultrafiltrasyon yüzdesi, albümin düzeyi ve Kt/Vüre arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptandı. İDHT ile ayakta kan basıncı izleminde saptanan sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Lojistik regresyon analizinde sistolik İDHT'nin bağımsız belirleyicileri yaş (Odds oranı 1.082, %95 Güven Aralığı 1.012-1.156; $p=0.02$) ve ultrafiltrasyon yüzdesi (Odds oranı 0.363, %95 Güven Aralığı 0.141-0.934; $p=0.036$), sistolik veya diyastolik İDHT'nin bağımsız belirleyicileri ise albümin (Odds oranı 0.177, %95 Güven Aralığı 0.038-0.827; $p=0.028$) ve hipertansiyon varlığı (Odds oranı 8.287, %95 Güven Aralığı 1.128-60.886; $p=0.038$) olarak bulundu.

Hemodiyaliz hastalarında İDHT görece sık bir komplikasyondur ve hastanın kan basıncı düzeyinden çok, yaş, volüm yüklenmesi ve endotel işlev bozukluğunu yansıtmaktadır. Bu yüzden, İDHT varlığı salt hipertansif bir durum değil, kötü prognostik bir gösterge olarak göz önünde bulundurulmalı ve tedavi edilmelidir.

7. SUMMARY

We aimed to evaluate the prevalence and clinical correlations of intradialytic hypertension in chronic hemodialysis patients.

Seventy six patients receiving hemodialysis treatment in our unit for at least 3 months were included. Demographics, CRP, albumin parameters, and Kt/Vurea were recorded for all patients. Systolic and diastolic blood pressure levels, and ultrafiltration volumes were calculated as the mean values of 12 hemodialysis sessions. In addition, 24 hour ambulatory blood pressure monitoring and aorto-femoral pulse wave velocity measurement results were recorded. An increase of ≥ 10 mmHg in blood pressure reaching 130/80 mmHg during more than half of the HD sessions was defined as IDHT.

Patients' age was 55.8 ± 14.8 years (mean \pm SD), forty seven of the patients (61.8%) was male, and median hemodialysis duration was months (3-264 months). Twenty two patients (28.9%) was diabetic and 48 (63.2%) were taking antihypertensive drugs. In 10 patients (13.2%) systolic IDHT and in 17 (22.4%) systolic or diastolic IDHT was detected.

Positive correlation between systolic IDHT and age, antihypertensive drugs quantity and pulse wave velocity, negative correlation between hemodialysis time, ultrafiltration percentage and albumin levels were detected. Also, positive correlation between systolic or diastolic IDHT and age, antihypertensive drug quantity, pulse pressure, pulse wave velocity, negative correlation between hemodialysis time, ultrafiltration percentage, albumin levels and Kt/Vurea were noted. There was no significant relationship between IDHT and blood pressure levels obtained by ambulatory measurements. In logistic regression analysis, independent predictors of systolic IDHT were age (Odds ratio 1.082, 95% confidence interval 1.012-1.156; $p=0.02$) and ultrafiltration rate (Odds ratio 0.363, 95% confidence interval 0.141-0.93; $p=0.036$), while independent predictors of systolic or diastolic IDHT were albumin (Odds ratio 0.177, 95% confidence interval 0.038-0.827; $p=0.028$) and

hypertension (Odds ratio 8.287, %95 confidence interval 1.128-60.886; p=0.038).

IDHT is a relatively common complication among maintenance hemodialysis patients and is correlated with poor prognostic factors including advanced age, volume, malnutrition, and endothelial dysfunction.

8. KAYNAKLAR

1. Inrig JK, Intradialytic hypertension: a less recognized cardiovascular complication of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:580-9.
2. Foley RN, Parfrey RS. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl 3):112-9.
3. Levin A. Prevalance of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:7-11.
4. Levin A, Thompson CR, Eithier J, Charlise EJJ, Tobe S, Mendolsson D, Burgess E, Jindal K, Baret B, Singer j, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:125-134.
5. Erturk S, Ertug AE. Hypertension and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *J Hypertens* 1997; 15:327.
6. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end stage renal disease in men. *New England J Medicine* 1996; 334:13-8
7. Akpolat T, Utas C, Süleymanlar G (Editörler). *Nefroloji El Kitabı*. İstanbul: Nobel tıp kitapçevleri, 2000; 306-337.
8. Türk Nefroloji Derneği, 2009 yılı Registry Raporu.
9. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:120-141.
10. Koomans HA, Geers AB, Boer P. A study on the distribution of body fluid after rapid saline expansion in normal subjects and in patients with renal insufficiency: preferential intravascular deposition in renal failure. *Clin Sci* 1983; 64:153–160.

11. Charra B, Chazot C. Volume control, blood pressure and cardiovascular function. *Nephron Physiol* 2003; 93:94–101.
12. Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
13. Kim KE, Onesti G, Swartz C. Hemodynamics of hypertension in chronic end stage renal disease. *Circulation* 1972; 46:456–461.
14. Blumberg A, Hegstrom RM, Nelp WB: Extracellular volume and exchangeable sodium in chronic hypertensive renal disease. In: Kerr DNS. *Proceedings of the European Dialysis Transplant Association*. Newcastle Upon-Tyne, UK: Scheltema and Holima, 1964, 192–203.
15. Feehally J, Johnson R. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby 2002; 14:887–904
16. Massry SG, Iseki K, Campese VM: Serum calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. *Am J Nephrol* 1986; 6:19–28.
17. Kennedy BP, Farag NH, Ziegler MG: Relationship of systolic blood pressure with plasma homocysteine: Importance of smoking status. *J Hypertens* 2003; 2:1307–12.
18. Odar-Cederlof I, Ericsson F, Theodorsson E, Kjellstrand CM: Is neuropeptide Y a contributor to volume induced hypertension? *Am J Kidney Dis* 1998; 31:803–8.
19. 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.
20. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV, Prakash R, Adroge HJ: Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:321–6.

21. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:227–244.
22. 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.
23. Locatelli F, Manzoni C. Duration of dialysis sessions was Hegel right? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:560–3.
24. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY, Young EW. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33:507–517.
25. Chazot C, Charra B, Laurent G, Didier C, Vo Van C, Terrat JC, et al. Interdialysis blood pressure control by long hemodialysis sessions. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10:831-7
26. Ritz E, Koch M. Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1993; 21:113–8.
27. Joossens JV, Geboers J: Salt and hypertension. *Prev Med* 1983;12:53– 59.
28. Beretta Piccoli C, Weidman P, Chatel R, Reubi F. Hypertension associated with early end-stage kidney disease. *Am J Med* 1976; 61:739–747.
29. Mitch W, Wilcox CS: Disorders of body fluids, sodium and potassium in chronic renal failure. *Am J Med* 1982; 72:536–550.
30. Powis DA, Donald DE: Involvement of renal alpha and beta adrenoceptors in release of renin by carotid baroreflex. *Am J Physiol* 1979; 236:580–5.
31. Ozkahya M, Toz H, Ozerkan F, Duman S, Basci A, Mees EJ: Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2003; 15:655–660.

32. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60:13-21.
33. Aikaterini P, Michalis K, Dimitrios K, Andreas V, Anna Maria B, Efstathios A. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:113–9.
34. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:912-6.
35. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49:88-96.
36. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; (suppl 3):112-9.
37. Jardine AG, McLaughlin K. Cardiovascular complications of renal disease. *Heart* 2001; 86:459-466.
38. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age related changes in blood pressure. *Circulation* 1997; 96:308-315.
39. Smulyan H, Safar ME. Systolic blood pressure revisited. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1407-1413.
40. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236-41.
41. Oliver JJ, Webb DJ. Non invasive assesment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2003; 23:554-566.

42. Covic A, Haydar AA, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005; 18:388-396.
43. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501-9.
44. Smulyan H, Vardan S, Griffiths A, Gribbin B. Forearm arterial distensibility in systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:387-93.
45. Imura T, Yamamoto K, Kanamori K, Mikami T, Yasuda H. Non invasive ultrasonic measurement of the elastic properties of the human abdominal aorta. *Cardiovasc Res* 1986; 20:208-14.
46. Boon D, Montfarans GA, Koopman MG, Krediet RT, Bos WJ. Blood pressure response to uncomplicated hemodialysis: the importance of changes in stroke volume. *Nephron Clin Pract* 2004; 96:82-7.
47. Ali Reza K, Ammarin T, Shane L, John A. Estimation of an age specific reference interval for pulse wave velocity: meta-analysis. *Journal of Hypertension* 2006; 24:1231-37.
48. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end stage renal disease *Circulation* 1999; 99:2434-39.
49. Levin NW. Intradialytic hypertension: I. *Semin Dial* 1993; 6:370-1.
50. Fellner SK. Intradialytic hypertension: II. *Semin Dial* 1993; 6:371-3.
51. Chen J, Gul A, Sarnak MJ. Management of intradialytic hypertension: the ongoing challenge. *Semin Dial* 2006; 19:141-5.
52. Raj DS, Vincent B, Simpson K, et al. Hemodynamic changes during hemodialysis: role of nitric oxide and endothelin. *Kidney Int* 2002; 61:697-704.

53. Amerling RCG, Dubrow A, Levin NW, Osheroff R. Complications during hemodialysis. Appleton and Lange; 1995.
54. Inrig JK, Oddone EZ, Hasselblad V, et al. Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int* 2007; 71:454–61.
55. Inrig JK, Patel UD, Toto R, Szczech LA. Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: A secondary analysis of the dialysis morbidity and mortality wave 2 study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:881-90.
56. Cirit M, Akcicek F, Terzioglu E, et al. Paradoxical rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1417–20.
57. Mees D. Rise in blood pressure during hemodialysis-ultrafiltration: a "paradoxical" phenomenon? *Int J Artif Organs* 1996; 19:569–70.
58. Sarkar SR, Kaitwatcharachai C, Levin NW editors. Complications during hemodialysis. McGraw Hill Professional; 2005.
59. Rahman M, Griffin V, Kumar A, Manzoor F, Wright JT, Smith MC. A comparison of standardized versus usual blood pressure measurements in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1226–30.
60. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SFF, Zoccali C. Pre and Postdialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:389–98.
61. Mendes RB, Santos SF, Dorigo D, et al. The use of peridialysis blood pressure and intradialytic blood pressure changes in the prediction of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients. *Blood Press Monit* 2003; 8:243–8.
62. Gunal A, Karaca I, Celiker H, Ilkay E, Duman S. Paradoxical rise in blood pressure during ultrafiltration is caused by increased cardiac output. *Journal of Nephrology* 2002; 15:42–7.

63. Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC, Nakamoto S, Bravo EL. Blood pressure response to hemodialysis. *Hypertension* 1981; 3:333–9.
64. Chou KJ, Lee PT, Chen CL, et al. Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension. *Kidney Int* 2006; 69:1833–38.
65. Boon D, Montfrans GA, Koopman MG, Krediet RT, Bos WJ. Blood pressure response to uncomplicated hemodialysis: the importance of changes in stroke volume. *Nephron Clin Pract* 2004; 96:82–7.
66. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912–18.
67. Park J, Campese VM, Nobakht N, Middlekauff HR. Differential distribution of muscle and skin sympathetic nerve activity in patients with end stage renal disease. *J Appl Physiol* 2008; 105:1873–76.
68. Bazzato G, Coli U, Landini S, et al. Prevention of intra and postdialytic hypertensive crises by captopril. *Contrib Nephrol* 1984; 41: 292–98.
69. Erkan E, Devarajan P, Kaskel F. Role of nitric oxide, endothelin-1, and inflammatory cytokines in blood pressure regulation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:76–81.
70. El-Shafey EM, El-Nagar GF, Selim MF, El-Sorogy HA, Sabry AA. Is there a role for endothelin-1 in the hemodynamic changes during hemodialysis? *Clin Exp Nephrol* 2008; 12:370–75.
71. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:49–75.
72. Abraham PA, Macres MG. Blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:927–36.

73. Buckner FS, Eschbach JW, Haley NR, Davidson RC, Adamson JW. Hypertension following erythropoietin therapy in anemic hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 1990; 3:947–55.
74. Song JH, Park GH, Lee SY, Lee SW, Kim M-J. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:237–246.
75. Song JH, Lee SW, Suh CK, Kim MJ. Time averaged concentration of dialysate sodium relates with sodium load and interdialytic weight gain during sodium profiling hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:291–301.
76. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV, Prakash R, Adroque HJ. Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1995;26:321–6.
77. Kuijk WH, Mulder AW, Peels CH, Harff GA, Leunissen KM. Influence of changes in ionized calcium on cardiovascular reactivity during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1997; 47:190–6.
78. Leunissen KM, van den Berg BW, van Hooff JP. Ionized calcium plays a pivotal role in controlling blood pressure during haemodialysis. *Blood Purif* 1989; 7:233–9.
79. Gabutti L, Bianchi G, Soldini D, Marone C, Burnier M. Hemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in hemodialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 24:973-81.
80. Sande FM, Cheriex EC, Kuijk WH, Leunissen KM. Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:125–131.
81. Kyriazis J, Stamatiadis D, Mamouna A. Intradialytic and interdialytic effects of treatment with 1.25 and 1.75 mmol/L of calcium dialysate on arterial compliance in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1096–1103.

82. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:535–541.
83. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end stage renal disease. *Circulation* 1999; 99:2434–39.
84. Mourad A, Khoshdel A, Carney S, et al. Haemodialysis unresponsive blood pressure: cardiovascular mortality predictor? *Nephrology (Carlton)* 2005; 10:438–41.
85. Doumas MN, Douma SN, Petidis KM, Vogiatzis KV, Bassagiannis IC, Zamboulis CX. Different effects of losartan and moxonidine on endothelial function during sympathetic activation in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6:682–89.
86. Prasad VS, Palaniswamy C, Frishman WH. Endothelin as a clinical target in the treatment of systemic hypertension. *Cardiol Rev* 2009; 17:181–91
87. Flanigan MJ, Khairullah QT, Lim VS. Dialysate sodium delivery can alter chronic blood pressure management. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:383–91.
88. Suri RS, Nesrallah GE, Mainra R, et al. Daily hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:33–42.
89. Walsh M, Culleton B, Tonelli M, Manns B. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health related quality of life. *Kidney Int* 2005;67:1500–8.
90. Chan CT, Li SH, Verma S. Nocturnal hemodialysis is associated with restoration of impaired endothelial progenitor cell biology in end-stage renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:679–84

91. Chen J, Gul A, Sarnak MJ. Management of intradialytic hypertension: the ongoing challenge. *Semin Dial* 2006;19:141–5.
92. Inrig JK, Patel UD, Gillespie BS, et al. Relationship between interdialytic weight gain and blood pressure among prevalent hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007;50:108–18.
93. Chang T, Friedman GD, Cheung AK et al. Systolic blood pressure and mortality in prevalent hemodialysis patients in the HEMO study. *J Hum Hypertens* 2011;25(2):98-105.
94. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1-153.
95. Agarwal R, Robert P. Light Intradialytic hypertension is a marker of volume excess *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3355-61.
96. Chou KJ, Lee PT, Chen CL, et al. Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension. *Kidney Int* 2006;69:1833–38.
97. Raj D, Vincent B, Simpson K, et al. Hemodynamic changes during hemodialysis: role of nitric oxide and endothelin. *Kidney Int* 2002;61:697–704.
98. Koc M, Richards HB, Bihorac A, Ross EA, Schold JD, Segal MS. Circulating endothelial cells are associated with future vascular events in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67:1078–83.
99. Maruyama S, Taguchi A, Iwashima S, et al. Low circulating CD34 (+) cell count is associated with poor prognosis in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74:1603–09.
100. Amabile N, Guerin AP, Leroyer A, et al. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3381–88.

101. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353:999–1007.
102. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, et al. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63:1852-60.
103. London GM, Chon JN. Prognostic application of arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002; 15:754-8.
104. Benetos A, Waeber B, Izzo J, et al. Influence of age, risk factors and cardiovascular, and renal disease on arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002; 15:1101-21
105. Wen Tien Wu RU, Ping L. Arterial stiffness in hemodialysis patients. *Tzu Chi MED J* 2007; 19:30-6
106. Su HM, Chang JM, Lin FH, Chen SC, Voon WC, Cheng KH, Wang CS, Lin TH, Lai WT, Sheu SH. Influence of different measurement time points on brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial index in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2007; 30:965-70.
107. Takenaka T, Kobayashi K, Suzuki H. Pulse wave velocity as an indicator of arteriosclerosis in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2004; 176:405-9.
108. Kimoto E, Shoji T, Shinokoro K et al. Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2245-52
109. Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, London GM. Arterial structural and functional alterations in uremia. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:85-8.
110. Mc M, Feely J. Aging is associated with increased matrix metalloproteinase -2 activity in human aorta. *Am J Hypertens* 2005; 18:504-9.
111. Lynn KL. Hypertension and survival in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2004; 17:270-274.

112. Blacher J, Demuth K, Guerin AP et al. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end stage renal disease. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:535-41.
113. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Inflammation arteriosclerosis and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 84:88-93.