



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA

VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Klinik şefi: Prof. Dr. Mehmet YILDIZ

RUTİN HEMODİYALİZ

HASTALARINDA ARTERİOVENÖZ

TROMBOZU VE ORTALAMA

TROMBOSİT HACMİ İLİŞKİSİ

Dr. llden BİLİCAN

ANKARA

2017



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA

VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Prof. Dr. Mehmet Yıldız

RUTİN HEMODİYALİZ

HASTALARINDA ARTERİOVENÖZ

TROMBOZU VE ORTALAMA

TROMBOSİT HACMİ İLİŞKİSİ

Dr. Glden BİLİCAN

(UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ebru GÖK OĞUZ

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocalarım **Prof. Dr. Mehmet YILDIZ** ve **Prof. Dr. Seyit İbrahim AKDAĞ'**a, ve Tez Danışmanlığımı üstlenen ve hiçbir fedakarlığı benden esirgemeyen **Doç. Dr. Ebru GÖK OĞUZ'**a, meslek ve hayata dair çok kıymetli bilgiler edindiğim başta değerli başasistanım **Uzm. Dr. Sanem ÖZTEKİN** olmak üzere tüm uzmanlarıma, rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm kıymetli hocalarıma, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum başta **Dr. Fatih KIVRAKOĞLU**, **Dr. Mustafa ERGİN**, **Dr. Ömer AYCAN**, **Dr. Cem SELİM**, **Dr. Semih BÜYÜKDEMİRCİ**, **Dr. Çağdaş KÜÇÜKERDOĞAN**, **Dr. Mehmet Akif EKSİN**, **Dr. Büşra ÇİFTÇİ AKYOL**, **Dr. Büşra Betül Çağır**, **Dr. Ayşenur Miray ÜNLÜ**, **Dr. Mükerrerem TEKOLUK** olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeline,

Tüm eğitim hayatım boyunca bana destek olan, bu günlere gelmemi sağlayan, varlığımı borçlu olduğum sevgili anneme ve babama, her zaman yanımda olan ablalarıma sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülден BİLİCAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kronik Böbrek Yetmezliği.....	3
2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı ve Evrelendirme.....	3
2.1.2.Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi.....	6
2.1.3 . Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri ve Etyoloji.....	7
2.2.Renal Replasman Tedavileri.....	8
2.3.Hemodiyaliz Tedavisi.....	9
2.4.Hemodiyalizde Vasküler Erişim Yolları.....	12
2.4.1. Santral Venöz Hemodiyaliz Kateterleri.....	12
2.4.2. Arteriovenöz Fistüller.....	14
2.5. Arteriovenöz Fistül Komplikasyonları ve Kayıp Nedenleri.....	17
2.5.1.Kanama.....	18
2.5.2. Tromboz.....	18
2.5.3.Anevrizma/Psödoanevrizma.....	20

2.5.4. Steal Sendromu (Çalma Sendromu).....	20
2.5.5. Kardiyovasküler komplikasyonlar.....	21
2.5.6. Venöz Hipertansiyon.....	21
2.5.7. Enfeksiyon.....	22
2.6. Ortalama Trombosit Hacmi.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araştırmanın yeri.....	25
3.2. Araştırmaya katılan gönüllü/hasta araştırma grubu.....	25
3.3. Araştırmanın tipi.....	25
3.4. Araştırmanın veri toplama aracı.....	25
3.5. Verilerin Toplanması.....	25
3.6. Verilerin analizi.....	26
3.7. İstatistiksel analiz.....	26
4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	40
7.KAYNAKLAR.....	41
8.ÖZGEÇMİŞ.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AV:	Arteriovenöz
AVF:	Arteriyovenöz fistül
AVG:	Arteriyovenöz greft
APTT :	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
CREDIT:	Chronic Renal Disease in Turkey
CRP:	C-reaktif protein
DM:	Diabetes mellitus
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
GP:	Glikoprotein
HD:	Hemodiyaliz
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT:	Hipertansiyon
KDIGO:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

NKF-KDOQI: National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

OTH: Ortalama trombosit hacmi

PTH: Parathormon

PTEF: Politetraflouroetilen

PT : Protrombin zamanı

RRT: Renal Replasman Tedavisi

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

TND: Türk Nefroloji Derneği

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: K/DOQI Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığının Evelleri.....	3
Tablo-2: 2012 Yılı KDIGO Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri.....	4
Tablo-3: 2012 Yılı KDIGO Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri GFH ve Albüminüri Kategorileri.....	5
Tablo-4: GFH ve albuminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu KDIGO 2012.....	6
Tablo-5: Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri.....	8
Tablo-6: AVF Komplikasyonları.....	19
Tablo-7: AVF Trombozu Nedenleri.....	20
Tablo-8: AVF Trombozu Olan Hastalar ile AVF Trombozu Olmayan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.....	29
Tablo-9: OTH düzeyi ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizi.....	31
Tablo-10: OTH kategorisine göre AVF Trombozu olan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	32

ÖZET

Bilican, G. Rutin hemodiyaliz hastalarında arteriovenöz trombozu ve ortalama trombosit hacmi ilişkisi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.

AMAÇ: Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) olan hastalar yaşamlarını renal replasman tedavileri (RRT) ile idame ettirmektedirler. Dünyada ve ülkemizde en sık uygulanan RRT yöntemi hemodiyalizdir. Hemodiyaliz için en çok tercih edilen ve aynı zamanda en güvenilir vasküler erişim yolu olan arteriovenöz fistüllerin(AVF) en sık komplikasyonu trombozudur. Bu çalışmada AVF trombozunun erken tanı ve müdahalesinde ortalama trombosit hacminin ucuz ve invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışma retrospektif olarak hemodiyaliz ünitemizde takipli AVF operasyonundan sonra geç dönemde 1 veya daha fazla fistül trombozu epizodu geçiren 48 hasta ile 12 ay veya daha fazla sürede hiç AVF trombozu öyküsü olmayan 47 hasta alınarak gerçekleştirildi.

BULGULAR: AVF trombozu olan ve olmayan grup yaş, cinsiyet, DM, HT, aterosklerotik kalp hastalığı, sigara içme alışkanlığı, antiagregan ilaç kullanımı, ortalama kan basıncı, diyaliz süreleri, HDL, LDL, ferritin, PTH, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayısı, aptt, pt, albümin, ürik asit, üre, trigliserid ve crp parametreleri açısından karşılaştırıldı ve anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$). OTH ve glukoz değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla; 0.001; 0.011). OTH ile antiagregan ilaç kullanımı, fosfor düzeyi, trombosit sayısı ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; 0.015; 0.044; 0.002; 0.038). OTH düzeyi ile hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite durumları (DM, HT, aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve sigara alışkanlıkları), laboratuvar değerleri

(albümin, HDL, LDL, TG, CRP, hemoglobin, ferritin, PTH, kalsiyum, beyaz küre, glukoz ve üre düzeyleri) karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. OTH kategorisine göre AVF trombozu olan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmış ve aterosklerotik kalp hastalığı, ferritin ve trombosit sayısı ile OTH düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p düzeyleri sırasıyla 0.019, 0.001; 0.004).

SONUÇ: Bu çalışmada diyaliz hastalarında tromboze olan grupta OTH yi istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Literatürde OTH ve tromboz ilişkisini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışma diyaliz hastalarında AVF trombozu ile OTH arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. AVF kaybının en fazla nedeni tromboz olup erken tanı ve müdahale kayıpları azaltmaktadır. Ucuz ve noninvaziv bir testle saptanan OTH'nin tromboz habercisi olarak diyaliz hastalarında kullanılabileceğini bu çalışmayla ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: son dönem böbrek yetmezliği, arteriovenöz fistül, ortalama trombosit hacmi

ABSTRACT

Bilican, G. Arteriovenous thrombosis and mean platelet volume association in routine hemodialysis patients, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Department of Internal Medicine, MD thesis, Ankara, 2017.

OBJECTIVE: Patients with End-stage Renal Failure (ESRD) are dependent on renal replacement therapies (RRT). Hemodialysis is the most commonly used RRT method in the world and in our country. The most common complication of arteriovenous fistulas (AVF), which is the most preferred and the most reliable vascular access route for hemodialysis, is thrombosis. In this study, we aimed to investigate the use of mean platelet volume as an inexpensive and noninvasive marker in the early diagnosis and intervention of AVF thrombosis.

MATERIALS AND METHODS: The study was retrospectively performed by taking a patient group consisting of 48 patients who underwent one or more fistula thrombosis episodes after AVF operation and 47 patients without any AVF thrombosis episodes for 12 months or more.

FINDINGS: LDL, ferritin, PTH, calcium, phosphorus, hemoglobin, blood pressure, thrombocyte count, aPTT, pT, albumin, uric acid, urea, triglyceride and crp parameters were not different ($p > 0.05$) between the thrombosis and non-thrombosis groups. There was a significant difference between thrombosis and non-thrombosis groups in terms of MPV and glucose values (p values: 0.001, 0.011, respectively). Significant correlation was found between MPV and antiaggregant drug use, phosphorus level, platelet count and uric acid levels (p values: 0.015, 0.044, 0.002, 0.038, respectively). Age, gender, comorbid status (DM, HT, atherosclerotic heart disease, peripheral artery disease and smoking habits) laboratory values (albumin, HDL, LDL, TG, CRP, hemoglobin, ferritin, PTH, calcium, white blood cell, glucose and urea levels) were compared with MPV values and no statistically significant correlation was found. The demographic and laboratory characteristics of patients

with AVF thrombosis were compared according to the OTH category, and a significant correlation was found between atherosclerotic heart disease, ferritin and platelet counts and MPT levels (p levels were 0.019, 0.001, 0.004, respectively).

RESULT: MPV was found to be significantly higher in the thrombosed group of dialysis patients in this study. There are many studies in the literature that show the association of thrombosis with OTH. However, this study is the first study to show the association between AVF thrombosis and MPV in dialysis patients. The most common cause of loss of AVF is thrombosis and early diagnosis and early intervention reduces fistula losses. It has been demonstrated in this study that MPV can be used in patients with dialysis as cost-effective and noninvasive test which can indicate thrombosis.

Key words: end stage renal failure, arteriovenous fistula, mean platelet volume

1.GİRİŞ VE AMAÇ

National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) tarafından hazırlanan 2002 yılı Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzuna göre KBH; 1) Glomerüler Filtrasyon Hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 ay veya daha uzun süre devam eden yapısal veya fonksiyonel anormallikler olması, 2) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH'nin 3 ay veya daha uzun süredir 60 ml/dk/1,73 m²'den daha düşük olması olarak tanımlanmıştır [1]. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) grubu, 2005 yılında söz konusu sınıflandırmayı gözden geçirmiş ve fonksiyone allograftlı hastaları tanımlamak için T, diyalize giren evre 5 hastalar için D son ekinin eklenmesini önermiştir [2]. 2008 yılında Birleşik Krallık National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) grubu, prognoza etki ettiği düşünülen bazı faktörlerin vurgulanması amacıyla K/DOQI kılavuzunda bazı değişiklikler önermiştir. NICE kılavuzunda evre 3 grubunun evre 3a (GFH 59-45 ml/dk/1,73 m²) ve evre 3b (GFH 44-30 ml/dk/1,73 m²) olmak üzere iki alt gruba ayrılması ve proteinürisi olan hastaların evresinin sonuna "p" eklenmesi öngörülmüştür [3]. 2012 yılı KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda KBH'nin tanımında bazı değişiklikler yapılmıştır [4]. Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış, evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması eklenmiştir.

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) gelişen hastaların yaşamını sürdürebilmesi için Renal Replasman Tedavisi (RRT) olarak adlandırılan diyaliz veya böbrek transplantasyonu tedavilerinin uygulanması gerekir. SDBY'nin ideal tedavisi, böbreğin tüm fonksiyonlarının düzeldiği böbrek transplantasyonudur. Ancak, transplantasyon olanağındaki kısıtlılıklar nedeniyle, hastaların büyük kısmı diyaliz ile yaşamını sürdürmek zorundadır. Ülkeler arasında bazı farklılıklar olmakla beraber, tüm dünyada baskın olan diyaliz yöntemi yaklaşık yüzde 90'lık oran ile hemodiyalizdir. Bakanlığımız ve Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre 2012 yılı sonu itibariyle ülkemizde 48.900 hemodiyaliz, 4.777 periton diyalizi ve 8.000

böbrek nakli olmak üzere RRT uygulanan yaklaşık 62.000 SDBY'li hasta bulunmaktadır [9].

Hemodiyaliz tedavisi için hastaların bir damar erişimleri olması gerekmektedir. Damar erişimleri başlıca geçici ya da kalıcı kateterler, arteriovenöz fistüller (AVF) ve greftlerle (AVG) sağlanmakta ise de en çok tercih edileni natif arteriovenöz fistüllerdir. Ülkemizde ise 2011 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporunda, AVF %83,6, AVG %2,8, kalıcı kateter %10,5 ve geçici kateter %3,1 oranında kullanıldığı bildirilmiştir [6].

Arteriovenöz fistül, bir arter ve bir komşu ven arasındaki subkutan anastomozdan oluşturulur. Diğer vasküler erişim yollarına göre üstünlüğü, en güvenli ve en uzun kalıcılığa sahip olması, mükemmel çalışabilirliği ve düşük komplikasyon oranlarıdır. Dezavantajları ise olgunlaşması için uzun zaman gerekmesi, her seansta tekrarlanan iğne kanülasyonları ve bazı vakalarda diyalize yeterli olacak kadar kan akımının sağlanamamasıdır.

Tromboz, fistül kayıplarının %80-85'inden sorumludur Arteriovenöz fistül ve greft operasyonlarından hemen sonra ya da geç dönemlerde oluşabilir. Erken trombozlar genellikle cerrahi teknik faktörler nedeniyle oluşur ve tedavide daima cerrahi revizyon gerektirir. Geç dönemde oluşan trombozlar ise fistül içindeki akımın yetersiz olması, hipotansif süreçler, hiperkoagülabilité ve dehidratasyona bağlı olarak gelişir.

Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) tam kan sayımında rutin olarak ölçülür ve dolaşımda bulunan trombositlerin ortalama hacmini gösterir [44]. Artmış trombosit hacmi trombosit aktivite artışı ile ilişkilidir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içermektedir, metabolik ve enzimatik olarak küçük trombositlere göre daha aktiftirler ve yüksek trombotik potansiyele sahiptirler. Miyokard infarktüsü, akut serebral iskemi, pulmoner emboli, akut pankreatit, ailevi akdeniz ateşi, diyabetik retinopati, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sistemik lupus erimatozus gibi inflamasyon, hipoksi, vasküler hasar, tromboz ve ateroskleroz ile ilişkili farklı hastalıklar OTH ile ilişkili bulunmuştur [52-68].

Bu çalışmada AVF trombozunun erken tanı ve müdahalesinde OTH'nin ucuz ve invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanabilirliğini araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı ve Evrelendirme

National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) tarafından hazırlanan 2002 yılı Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzuna göre KBH;

1) Glomerüler Filtrasyon Hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 ay veya daha uzun süre devam eden yapısal veya fonksiyonel anormallikler olması,

2) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH'nin 3 ay veya daha uzun süredir 60 ml/dk/1,73 m²'den daha düşük olması olarak tanımlanmıştır [1] .

Ortak bir dil ve hastaların tedavisinde uluslararası bir kriter oluşturulması için KBH, GFH değerine göre evrelere ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri.

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73 m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60 – 89
3	Orta derecede böbrek yetmezliği	30 – 59
4	Şiddetli böbrek yetmezliği	15 – 29
5	SDBY	<15

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) grubu, 2005 yılında mevcut sınıflandırmayı gözden geçirmiş ve fonksiyone allograftlı hastaları tanımlamak için T, diyalize giren evre 5 hastalar için D son ekinin eklenmesini önermiştir [2]. Diğer taraftan 2008 yılında Birleşik Krallık National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) grubu, prognoza etki ettiği düşünülen bazı

faktörlerin vurgulanması amacıyla K/DOQI kılavuzunda bazı değişiklikler önermiştir. NICE kılavuzunda evre 3 grubunun evre 3a (GFH 59-45 ml/dk/1,73 m²) ve evre 3b (GFH 44-30 ml/dk/1,73 m²) olmak üzere iki alt gruba ayrılması ve proteinürisi olan hastaların evresinin sonuna “p” eklenmiştir

Son olarak, 2012 yılı KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda KBH’nin tanımında bazı değişiklikler yapılmıştır [3]. Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış (Tablo 2), evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması eklenmiştir (Tablo 3).

Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri.

KBH Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AER ≥ 30 mg/24 saat; ACR ≥ 30 mg/gr)
	İdrar sediment anormallikleri
	Tübül bozukluklara bağlı anormallikler
	Histolojik olarak saptanmış anormallikler
	Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
	Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH < 60 ml/dk/1,73 m ²

Tablo 3. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Tanımlar
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	AER (mg/gün)	Tanımlar
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

KDIGO kılavuzunda önerilen bu yeni sınıflama, progresyon hızı ve komplikasyon riskleri açısından prognozun öngörülmesi ve buna göre izlem sıklığının ve uzmana sevk zamanının belirlenmesi açısından yol gösterici niteliktedir (Tablo 4). Ayrıca, KBH tanısı konulan her olguda progresyon hızını ve komplikasyon riskini önemli ölçüde etkileyebilmesi nedeniyle böbrek hastalığının etyolojisinin belirlenmesine de çaba gösterilmelidir. Etiyolojik nedenin saptanması, aynı zamanda spesifik tedavi yöntemlerinin uygulanmasına da olanak tanır.

Tablo 4. GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu KDIGO 2012

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

*Yeşil: Düşük risk (Böbrek hastalığının diğer belirtileri, kronik böbrek yetmezliği yoksa)
Sarı: Orta derecede artmış risk Turuncu: Yüksek risk
Kırmızı: Çok yüksek risk*

2.1.2 .Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığının erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğundan, toplum temelli çalışmalar yapılmaksızın hastalığın insidans ve prevalansını belirlemek zordur. Toplum temelli çalışmalarda KBH taramasında kullanılan testlerin (mikroalbüminüri, tahmini GFH hesaplama formülleri) bazı kısıtlılıkları ve GFH düşük olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksekliği nedeniyle KBH sıklığının olduğundan yüksek bulunduğu yorumları yapılmaktadır. Çeşitli ülkelerde yapılan toplum temelli çalışmalar epidemiyolojik araştırmalar genelde benzer sonuçlar vermiştir [4]. Bu araştırmaların sonuçlarına göre dünyada KBH oranı

yüzde 10-16, mikroalbüminüri oranı ise yüzde 6-14 arasında değişmektedir. Sonuç olarak, dünyada 500 milyondan fazla insanda KBH olduğu tahmin edilmektedir. Genel olarak her 9-10 erişkinin birinde değişik derecelerde böbrek hastalığı olduğu düşünülmektedir.

Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından gerçekleştirilen Chronic Renal Disease in Turkey (CREDIT) çalışması ile ülkemizde KBH prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı saptanmıştır. Türkiye’de 23 ilde küme örneklem yöntemiyle seçilen 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan CREDIT kohortunun birinci fazının sonuçlarına göre; Türkiye’deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı yüzde 15,7 bulunmuştur . Buna göre, ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı mevcuttur. GFH düşük (<60 ml/dk) olan hasta oranı ise yüzde 5,1 olup, her 20 yetişkinden birisinde kritik düzeyde KBH olduğunu göstermektedir. Bu oranlara göre, KBH’nin ülkemizde yaklaşık 7,3 milyon erişkini etkilediğini ve bunlardan 2,4 milyon kişinin 60 ml/dk’nın altında GFH’ye (evre 3-5) sahip olduğu tahmin edilmektedir. Böbrek hasarının göstergesi olan mikroalbüminüri oranı yüzde 10,2, makroalbüminüri oranı ise yüzde 2 bulunmuştur [5]. Bu sonuçlar, KBH’nin dünyada olduğu gibi Türkiye’de de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu kanıtlar niteliktedir.

2.1.3 . Kronik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri ve Etyoloji

KBH’nin gelişimi ve olumsuz sonuçları açısından risk artışına yol açan durumlar ve etkenler “risk faktörleri” olarak tanımlanır. KBH için risk faktörlerini tanımlamak; gerek yüksek risk grubunda yer alan bireylere yapılacak tarama testleri ile hastalığın erken evrede saptanması ve ilerlemesinin engellenmesi, gerekse KBH’nin olumsuz sonuçlarının azaltılması bakımından oldukça önemlidir. Ayrıca, böbrek hastalığı gelişiminin önlenmesi bakımından toplumsal temelde neler yapılması gerektiği konusunda da yol gösterici olabilir. Risk faktörleri böbrek hasarına yatkınlık yaratan “duyarlılık faktörleri”, böbrek hasarını doğrudan başlatan “başlatıcı faktörler”, oluşmuş böbrek hasarının ilerlemesine katkıda bulunan

“progresyon faktörleri” ve böbrek yetmezliğinde morbidite ve mortaliteyi arttıran “son dönem faktörleri” olarak sayılabilir. KBH oluşumu ve gelişimi açısından olgular arasında ve hatta aynı olguda değişik zamanlardaki farklılıktan Tablo 5’te belirtilen risk faktörlerinin farklılığı sorumludur [1, 3, 6].

Tablo 5. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri

İleri yaş	Diabetes mellitus	Kontrolsüz hipertansiyon
Ailede KBH öyküsü	Hipertansiyon	Proteinüri
Böbrek kitlesinde azalma	Otoimmün hastalıklar	Kötü glisemik kontrol
Düşük doğum ağırlığı	Sistemik enfeksiyonlar	Obezite
İrk	Üriner enfeksiyonlar	Dislipidemi
Düşük sosyoekonomik durum	Üriner sistem taşları	Sigara içme
Düşük eğitim düzeyi	Üriner sistem obstrüksiyonu	
	İlaç toksisitesi	

KBH’ye yol açan nedenlerin dağılımı ülkeye, ırka, yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Bununla birlikte, dünyanın her yerinde diyabete bağlı SDBY sıklığı giderek artmaktadır. Geçmişte KBH’ye götüren en önemli neden glomerülonefritler iken, günümüzde altta yatan en sık nedenler diyabet ve hipertansiyondur. Bu etiyolojideki değişiklik glomerülonefritlerin daha efektif tedavi edilmesi ve diabetik ve hipertansiyonlu kişilerde azalmış mortalite ile ilişkilidir .Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde ilk sırada yer almaktadır [7].

TND Böbrek Kayıt Sisteminin verilerine göre Türkiye’de 2015 yılında hemodiyalize yeni başlayan toplam 9590 hastanın %41’inde etyolojik faktör diabetes mellitustur bunu sırasıyla hipertansiyon (%25,2), glomerülonefrit (%5,5), polikistik böbrek hastalığı (%3,8), amiloidoz (%1,9) ve diğer nedenler izlemektedir. Hastaların %11’inde primer hastalık belli değildir [8].

2.2.RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişen hastaların yaşamını sürdürebilmesi için renal replasman tedavisi (RRT) olarak adlandırılan diyaliz veya böbrek transplantasyonu tedavilerinin uygulanması gerekir. SDBY'nin ideal tedavisi, böbreğin tüm fonksiyonlarının düzeldiği böbrek transplantasyonudur. Ancak, transplantasyon olanağındaki kısıtlılıklar nedeniyle, hastaların büyük kısmı diyaliz ile yaşamını sürdürmek zorundadır. Dünyada RRT altındaki 2 milyonu aşkın hastanın yüzde 25'den azı böbrek nakillidir. Ülkeler arasında bazı farklılıklar olmakla beraber, tüm dünyada baskın olan diyaliz yöntemi yaklaşık yüzde 90'lık oran ile hemodiyalizdir.

TND verilerine göre 2015 yılı sonu itibarıyla toplam 73660 hastanın RRT aldığı tespit edilmiştir. RRT alan hastaların sayısında artış eğilimi devam etmektedir. En sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz (%77,3) olup, bunu transplantasyon (%17,4) takip etmektedir, periton diyalizi (%5,3) ise üçüncü sırada gelmektedir.

Toplam hemodiyaliz hasta sayısı 56.951 olup, yıllık artış eğilimi devam etmektedir. Hemodiyaliz tedavisi gören tüm hastaların %56,4'ü erkek, %43,6'sı kadın olup, hemodiyaliz popülasyonunun %80'den fazlasının orta yaşlı ve yaşlı hastalardan oluştuğu dikkat çekmektedir. Hemodiyalize 2015 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 9590'dır. Hemodiyaliz başlangıcındaki damar erişim yolu en fazla arteriovenöz fistüldür (%42,9), bunu geçici (tünelsiz) kateter (%29,4), kalıcı (tünelli) kateter (%27,4) ve arteriovenöz graft (%0,3) takip etmektedir.

Toplam periton diyalizi hasta sayısı 3909 olup, hasta sayısında son yıllarda gözlenen azalmanın devam ettiği görülmektedir. Yeni hasta alımında beklenen artışın olmaması önemli bir faktör olarak görülmektedir, bu da kısmen transplantasyon sayısındaki artışa bağlı olabilir. Periton diyalizi tedavisi almakta olan mevcut tüm hastaların %49,7'si erkek, %50,3'ü kadın hastadır. Periton diyalizine 2015 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 995'dir. Yeni hastalarda en önde gelen etiyolojik faktör hipertansiyondur (%41,6), bunu sırasıyla diabetes mellitus (%22,1), glomerülonefrit (%6,8), polikistik böbrek hastalığı (%4,7), tübülointerstisyel nefrit (%2,1) ve diğer nedenler izlemektedir. Hastaların %8,6'sında primer hastalık belli değildir.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2015 yılında 3204 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. Alıcıların %63,5'i erkek olup, olguların 20-44 yaş aralığında

yoğunlaştığı dikkat çekmektedir. Yapılan nakillerin %79,1'i canlı vericilerden yapılmıştır. Canlı vericiler içinde birinci derece akrabalar (%44,6) ilk sırada yer almaktadır, bunu sırasıyla eşler (%21,2) ve ikinci derece akrabalar (%17,1) izlemiştir.

Tranplantasyon hastalarında primer etiyolojide hipertansiyon (%18,5), glomerülonefrit (%12,9), diabetes mellitus (%12,1) ve polikistik böbrek hastalığı (%4,6) önde gelen nedenlerdir.

Hastaların %24,7'sinde ise primer etiyoloji bilinmemektedir. En sık etiyolojik neden olarak görülen hipertansiyonun sekonder hipertansiyon olabileceği gözden kaçmamalıdır. Organ nakli öncesi hastaların %59,9'unda hemodiyaliz, %8,5'inde periton diyalizi tedavisi uygulanmıştır, %31,6'sında ise preemptif transplantasyon yapılmıştır. Yeni yapılan nakillerin prognozu 3204 hastanın verilerine göre değerlendirilmiştir, hastaların büyük kısmı (%95,8) birinci yıl sonunda fonksiyone graft ile takip edilmiştir, diyalize dönen (%1,3) ve ölen (%2,9), hastaların oranı görece olarak düşüktür.

2.3.HEMODİYALİZ TEDAVİSİ

Hemodiyaliz (HD), yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Sıvı ve solüt hareketi, genellikle hastanın kanından diyalizata doğrudur ve bu diyalizatın uzaklaştırılması ile hastada mevcut olan sıvı-solüt dengesizliği normal değere yaklaştırılır[9]. Deneysel olarak ilk hemodiyaliz uygulaması 1913 yılında nefrektomize köpekler üzerinde yapılmıştır. İnsanda ilk hemodiyaliz uygulaması ise 1944 yılında Hollandalı bir hekim olan Kolff tarafından yapılmıştır. Bu uygulamada yarı geçirgen membran olarak sellüloz asetat membran ve antikoagülan olarak heparin kullanılmıştır.

Diyaliz sisteminin ana bileşenleri vücut dışındaki kan dolaşımını sağlayan diyaliz seti, diyalizer, diyaliz makinası ve su arıtma sistemidir. Diyaliz makinası diyalizati istenilen akım hızına, ısıya ve kimyasal içeriğe ulaştırarak sisteme verir. Diyaliz makinasının monitör ve güvenlik sistemleri, kan ve diyalizat pompaları, ısıtıcı sistemi, diyalizati karıştırma ve gazdan arıtma ünitesi ve

ultrafiltrasyonu ayarlayıcı sistemi vardır. Diyalizer, yarı geçirgen bir membrandan suyun ve solütlerin kontrollü olarak geçişini sağlar. Diyalizatın ve kanın geçişi birbirinden ayrılmıştır ve zıt yönlerdedir. Diyalizerin dört girişi vardır; sırasıyla kan ve diyalizat için ayrı ayrı giriş ve çıkışlar bulunur. Yarı geçirgen diyaliz membranı, kan kompartmanı ile diyalizat kompartmanını birbirinden ayırır. Membrandan transport işlemi, difüzyon (diyaliz) ve konveksiyon (ultrafiltrasyon) ile gerçekleşir. Küçük solütlerin uzaklaştırılması öncelikle difüzyonla gerçekleşirken, büyük moleküller konveksiyon ile daha etkili uzaklaştırılır. Hollow fiber (içi boş kapiller) günümüzde en etkili tasarıma sahip, akıma karşı düşük dirençle yüksek etkinlikli diyaliz gerçekleştiren diyalizer tipidir. Membranların kimyasal içeriği sellülöz, substituted sellülöz, sentetik sellülöz veya sentetik olabilir. Sellülöz membranlar en ucuz membranlardır; ancak diyaliz işlemi esnasındaki bazı yan etkilerden ve diyaliz amiloidozundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Sentetik membranlar daha etkin diyaliz yapılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenlerle günümüzde sentetik membranların kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır.

Diyaliz sıvısı, her hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanması gereken bir ilaç gibi kabul edilebilir. Diyalizat, modern makinalarda, iki konsantre komponentin karıştırılması ile elde edilir; bunlar sıvı veya kuru (toz) konsantreler şeklindedir. Bikarbonat komponenti, sodyum bikarbonat ve sodyum klorür içerirken, asit komponenti Na^+ , K^+ (gerek duyulursa), Ca^{+2} , Mg^{+2} nin klorür tuzları ile birlikte asetat (veya sitrat) ve glukoz (tercihe bağlı) içerir. Bu iki komponent saflaştırılmış su ile birlikte karıştırılarak diyalizat oluşturulur.

Düzenli izlemde olan ve diyaliz programı için gerekli erişim hazırlıklarının yapıldığı hastalarda subjektif üremik semptomlar başladığında veya laboratuvar parametreleri uygun olduğunda diyalize başlanmalıdır. Serum üre ve kreatinin değerleri hastanın protein alımı ve kas kitlesine bağlı olup diyalize başlama için kullanılabilecek eşik noktası olarak tek bir değer bulunmamaktadır. Çoğu hemodiyaliz hastasında diyaliz başlangıcında glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değeri 7-8 ml/dk/1.73 m²'dir. Sodyum retansiyonu ve sıvı yüklenmesi daha sorunlu olduğu ve üremiyi daha kötü tolere ettikleri için diyabetiklerde daha yüksek bir eşik değeri kullanılabilir. Dikkate alınacak diğer parametreler arasında artan serum fosfatı, azalmış serum bikarbonatı ve düzeltme çabalarına rağmen gelişen protein enerji malnütrisyonu sayılabilir. Anoreksi, bulantı, kusma ve kuru vücut ağırlığı kaybı

gibi üremik semptomların gelişmesinin beklenmesi, hastanın malnütrisyonlu bir şekilde ve artmış mortalite ile diyalize başlama riskini getirir. Böbrek yetersizliği katabolik bir süreç olup kaybolan kiloların alınması genelde güç olmaktadır. Protein alımında azalma spontan olarak üremi semptomlarının gelişmesini önler ancak kuru vücut ağırlığında azalmaya neden olur.

Güncel NKF-K/DOQI klavuzları diyaliz için 18 yaşından büyüklerde $GFH < 15 \text{ ml/dk}$, 18 yaşından küçüklerde $< 20 \text{ ml/dk}$ sınır olarak almıştır. Alternatif olarak serum kreatin değeri $> 8 \text{ mg/dl}$ (diyabetlilerde $> 6 \text{ mg/dl}$) veya kreatinin klirensi (Cockcroft-Gault formülü) $< 10 \text{ ml/dk}$ (diyabetlilerde $< 15 \text{ ml/dk}$) olması sınır olarak alınmıştır. Ayrıca hastalarda bu kriterler olmamasına rağmen üremik semptomların bulunması veya diüretiklere refrakter pulmoner ödem de diyalize başlama endikasyonları arasındadır.

Hemodiyaliz tedavisinin avantajları şunlardır:

1. Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2-3 kez 4-6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması
2. Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az sorun olması
3. Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması
4. Hastaneye yatma gereksinimi daha az olması
5. Karına ait komplikasyonların görülmemesidir[10].

Birçok avantajının yanında hemodiyalizde sık karşılaşılan komplikasyonlara da rastlanmaktadır. Bunlar; hipotansiyon, kas krampları, bulantı, kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı ve hipoksemidir. Fakat bazen de; disekilibrium sendromu, diyaliz set reaksiyonları, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanama, hemoliz, hava embolisi ve konvülziyonlar gibi az fakat ölümcül komplikasyonlara da rastlanabilmektedir[11].

2.4. HEMODİYALİZDE VASKÜLER ERİŞİM YOLLARI

Hemodiyaliz için kronik damar yolunun üç temel formu; nativ arteriovenöz fistüller (nativ AVF'ler), greft malzeme kullanılarak açılan arteriovenöz şant (AV

greft) ve tünelli çift lümenli kateterlerdir. Bunlardan, nativ AVF'ler, en iyi uzun vadeli primer açıklık oranına sahip olması, her türlü girişim için en az müdahale gerektirmesi ve en önemlisi en düşük morbidite ve mortaliteyle ilişkisinden dolayı uzun dönem hemodiyaliz için en çok tercih edilenidir[12-15]. Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Kalite Sonuçları Girişimi (NKF-KDOQI) klinik uygulama rehberinde AVF kullanım oranını % 65'in üzerinde ve kateter kullanım oranını da % 10'un altında olmasını önermektedir[16].

Hemodiyaliz Hastaları İçin İdeal Vasküler Erişim Yolu Özellikleri:

- ✓ Kolay ve tekrarlayıcı iğne kanülasyonlarına uygun olmalıdır
- ✓ Yeterli kan akımını (400 ml/dk'ya kadar) sağlayabilmelidir
- ✓ Uzun dönem açık kalmaya ve kullanılmaya müsait olmalıdır
- ✓ Acil durumlarda implantasyondan hemen sonra kullanılabilmelidir
- ✓ Hemodiyaliz işlemi sonunda kanama kontrolü kolay ve hızlı bir şekilde sağlanmalıdır
- ✓ Minimal komplikasyonla kullanılabilmelidir
- ✓ Kozmetik olarak kabul edilebilir olmalıdır [17-21]

2.4.1. Santral Venöz Hemodiyaliz Kateterleri

Kateterler kullanım sürelerine göre kısa süreli (geçici) ya da uzun süreli (kalıcı) olabilirler. Genel olarak AVF'lerin kullanımı mümkün olana kadar HD için damar erişim yolu sağlamak amacıyla kullanılırlar. Ancak AVF'lerle karşılaştırıldığında 5-7 kat artmış enfeksiyon ve kimi verilerde hasta mortalitesi ile ilişkilidir[22, 23]. Santral venöz HD kateterlerde en sık görülen komplikasyon enfeksiyon ve trombozdur, bu nedenle kalıcı damar erişim yolu için önerilen bir seçenek değildir[21].

Avantajları:

- ✓ Yatak başında yerleştirilebilir olması
- ✓ Yerleştirildikten sonra hemen ve kolay bir şekilde kullanılabilmesi
- ✓ Trombolitik komplikasyonların düzeltilmesinin kolay olması
- ✓ Kısa süreli hemodinamik etkilerinin olmaması
- ✓ Vücutta farklı bölgelere (femoral ven, subklavian ven, internal juguler ven) takılabiliyor olması

- ✓ Tekrarlayan girişimlerde fistül/greftte olduğu gibi iğne kanülasyonlarını gerektirmemesi ve ağrı olmamasıdır[24, 25].

Dezavantajları:

- ✓ Komplikasyon riskinin yüksek olması
- ✓ Mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması
- ✓ Estetik problem oluşturması, hastaya rahatsızlık hissi vermesi
- ✓ Kullanım süresinin ve sağladığı kan akım miktarının fistül/greftte göre daha az olması
- ✓ Kateterizasyona bağlı kalıcı santral venöz stenoz ve oklüzyon riskinin olması [24, 25]

Geçici Tünelsiz Kateterler: Hasta başında modifiye Seldinger yöntemi ile takılırlar. Günümüzde daha az komplikasyon şansı sebebiyle ultrasonografi eşliğinde de takılabilirler. Femoral kateterler genellikle resirkülasyon riski sebebiyle 24 cm olmalıdırlar. İnternal juguler ven kateterleri daha kısa olabilirler ancak kateter ucu sağ atrium tepesi hizasına yerleştirilmelidirler. Subklavien kateterler yüksek stenoz riski sebebi ile olası sonrası dönemde AV anastomoz şansını yokedebileceğinden kullanılmamalıdır. Geçici kateterler internal juguler vende maksimum 3 hafta, femoral vende ise 5-7 günden fazla bırakılmamalıdır. Femoral kateterli hastalar mümkün olduğunca yatakta durmalı ve geçici kateterle genelde hasta evine gönderilmemelidir [26].

Tünelli Kateterler: Tünelli cuff lı (Dacron) kateterler, flüroskopi eşliğinde, deri altı tünel oluşturularak yerleştirilir. Tünelli kateterlerde, kateter ucundan belli bir uzaklıkta yerleşmiş dakron manşonlar bulunur. Dakron manşonlar, fibrotik dokunun tutunması ile hem mekanik stabilite sağlar hem de infeksiyonlara karşı bariyer oluşturarak infeksiyon oranını azaltır [27]. Genelde klavikula hizası altında oluşturulan tünel içinden geçirilerek internal juguler vene yerleştirilir. Ancak damar yolu problemi varsa büyük venlerin hepsine yerleştirilebilen kateterlerdir. Üç haftadan daha uzun süre katetere ihtiyaç olacağı düşünülüyor ise ilk işlem sırasında doğrudan tünelli bir diyaliz kateterinin takılması daha uygun olacaktır [28].

Santral Venöz Hemodiyaliz Kateter Komplikasyonları: Komplikasyonlar erken ve geç dönem olmak üzere iki grupta toplanmaktadır.

Erken Dönem Komplikasyonları:

- ✓ Arter ponksiyonu
- ✓ Pnömotoraks
- ✓ Hemotoraks
- ✓ Brakial pleksus yaralanması
- ✓ Hava embolisi
- ✓ Mediastinal kanamaya veya perikardiyal tamponada neden olacak vena kavasuperior yaralanması ve kateter veya yol gösterici telin fazla ileride bulunmasının sonucu endokardiyal irritasyona bağlı aritmilerdir.
- ✓ Hemotoraks

Geç Dönem Komplikasyonlar:

- ✓ Kateter çıkış yeri ve tünel enfeksiyonu
- ✓ Kateter ilişkili bakteriyemi
- ✓ Kateter trombozu
- ✓ Kateterde fonksiyon bozuklukları
- ✓ Kateterize edilen venin trombozu veya stenozu

2.4.2. Arteriovenöz Fistüller

Arteriovenöz fistül, bir arter ve bir komşu ven arasındaki subkutan anastomozdan oluşturulur. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarının hemodiyaliz tedavisi için AVF oluşturulması, 1966 yılında ilk kez Bresica ve Cimino tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada yazarlar, hastaların ön kolunda radial arter ve sefalik ven arasında bir fistül oluşturmuş ve sefalik ven yolu ile başarılı bir şekilde hemodiyaliz tedavisini gerçekleştirmişlerdir [29]. Diğer vasküler erişim yollarına göre üstünlüğü, en güvenli ve en uzun kalıcılığa sahip olması, mükemmel çalışabilirliği ve düşük komplikasyon oranlarıdır. Dezavantajları ise olgunlaşması için uzun zaman gerekmesi, her seansta tekrarlanan iğne kanülasyonları ve bazı vakalarda diyalize yeterli olacak kadar kan akımının sağlanamamasıdır. Özellikleri bakımından diğer seçeneklerle karşılaştırıldığında tüm özelliklere sahip olmasa da en uygun seçenek olarak görülmektedir. Arteriyel hastalığı olan bazı bireylerde, belirgin obezitesi olanlarda, venleri ince veya derin olan kişilerde, önceden yapılmış çok sayıda ven kanülasyonu nedeniyle venleri hasar görmüş olan hastalarda yeterli bir AVF oluşturulması mümkün olmayabilir.

Ekstremitelerde oluşturulan AVF'ler belli bir maturasyon süreci sonunda hastalara etkin bir HD amaçlı damar erişimi sağlarlar. İdeal bir HD erişimi için AVF'den beklenen özellikler:

- ✓ Yüksek debili kan akımına sahip olmalı
- ✓ Uzun süre kullanılabilmesi
- ✓ Cilt yüzeyinden kolayca ulaşılabilmesi (Kolay ve emniyetli kanülasyon)
- ✓ Kullanımı komplikasyonlara yol açmamalı
- ✓ Diyaliz boyunca hasta konforu sağlanmalı

Hemodiyaliz dakikada en az 350 ml kan akımını mümkün kılan bir damar yolu varlığını gerektirir. Bu yüksek akımı bir arter sağlayabilir ancak hematoma, kanama, anevrizma, iskemi gibi komplikasyonlar nedeniyle fazla ponksiyon yapılamaz. HD hastalarının çoğu haftada 3 kez diyalize alınırlar ve haftada 6 kez kanülasyona hiçbir arter dayanamaz ayrıca arterler anatomik olarak derin yerleşimlidir. Yüzeysel venlerse ponksiyonlara uygun yapıdadırlar, yüzeyseldirler ve ulaşımı kolaydır. Ancak debileri çok düşüktür. İdeal bir AVF ile elde edilen damar aslında gelişmiş, arteriyelize olmuş bir vendir. AVF komponentlerinden biri olan proksimal ven HD erişimi için kanülasyonların yapıldığı damardır. Bir ven olmasına rağmen AVF oluşturulduktan sonra arteriyelize olmuştur. Yani duvarı kalınlaşmış, çapı genişlemiştir. HD kanüllerinin girişine uygun hale gelmiştir. Debisi artmıştır. Fizyolojik olarak bir arter gibi davranmaya başlamıştır ancak hala bir venin olumlu özelliklerini de taşımaya devam eder. Yani yüzeyseldir, kolaylıkla kanüle edilebilir, arterden uzaktır, yaralandığında ekstremitede ciddi sorunlara yol açmaz.

NKF-DOQI (2006), fistülü değerlendirmek ve olası komplikasyonlar nedeniyle revizyon imkânı sağlamak amacıyla AVF'ün, HD tedavisine başlamadan en az 6 ay önce açılmasını önermektedir. Arteriovenöz fistülün kullanım olgunluğuna erişmesi için gerekli zaman kişiden kişiye değişmekle birlikte 6-8 hafta olarak bildirilmektedir ve oluşturulan fistülün 1 aydan önce kullanılmaması önerilmektedir[18, 19, 30]

AVF oluşumunun planlanmasında, ilk etapta non-dominant kol tercih edilmelidir. Hasta diyalizde iken, dominant elinin serbest olması ile istediği aktiviteyi rahatça yapabilir. Fistüller genellikle daha sonra gelişebilecek herhangi bir

fonksiyonel engeli sınırlamak amacıyla da dominant olmayan kola yapılmaktadır. Fistül oluşturulurken mümkün olduğunca distalden başlanmalıdır, fistül başarısız olduğunda ve yeniden yapılması gerektiğinde kolun proksimaline doğru gidilmelidir.

Birçok farklı anatomik tipte AVF oluşturabilmesine rağmen, en çok tercih edilen üç temel AVF tipi;

A)Radial-sefalik, radial arter ile sefalik ven arasında

B)Brakial-sefalik, brakial arter ile sefalik ven arasında

C)Brakial-bazilik, brakial arter ile bazilik ven arasında

Radio-sefalik fistül: Bu üç temel AVF tipi arasında radial-sefalik ven fistül en basit oluşturulan ve en sık kullanılan fistüldür. Klasik Cimino fistülü olarak adlandırılıp arter ile ven arasında yan yana anastomoz ile oluşturulur, fakat fistül açılan elde venöz hipertansiyon riski mevcuttur. Bu problemten kaçınmak için, çoğu radial-sefalik fistüller venin kesilip uç-yan anastomozu ile oluşturulur. Her ne kadar radial-sefalik AVF'ler proksimal AVF'lere oranla düşük akım hızına sahip olsa da ilk açılımından itibaren daha sonraları gerektiğinde yapılabilecek girişimler için proksimal kol damarlarını korur[16, 31, 32].En çok tercih edilen anastomoz uç ven-yan arter şeklinde yapılan anastomozdur. Maturasyon süresi daha proksimaldeki fistüllere göre daha uzundur (1-4ay).

Brakio-sefalik fistül: Brakio-sefalik ven fistülü, üst koldaki sefalik ven ile brakial arterin antekübital fossada veya dirsek üzerinde (transpozisyon ile) anastomoz edilmesi ile oluşturulur. AVF akımındaki yüksek basınç ve hiperdinami; çalma (steal) sendromunun, kardiyak yüklenme bulgularının ve venöz hipertansiyon ve anevrizma bulgularının diğer fistüllere oranla daha fazla görülmesine neden olmaktadır.

Brakio-bazilik fistül: Kolda antekübital bölgeden axillaya kadar uzanan bazilik ven longitudinal tek bir insizyonla veya birkaç köprü insizyonla fasia altından çıkarılıp bütün yan dalları bağlanarak serbestleştirilir. Fasia altında ve oldukça medial yerleşimli bu ven cilt altında yüzeysel ve eski yerinin 4-5cm daha lateraline taşınarak antekübital bölgede brakial artere anastomoz edilir. Teknik olarak zor bir işlemdir. Vasküler çalma sendromu brakial-arter temelli fistüllerde daha yaygındır. Her iki kolda, daha distalde fistül oluşturulacak yer kalmadığında ve antekübital sefalik venlerin kullanılamaması durumunda, bazilik ven transpozisyonu alt

ekstremitte fistüllerine ve greft kullanılarak oluşturulan fistüllere geçilmeden önce tercih edilmesi gereken bir yöntemdir[33].

Arteriovenöz Greft (AVG): Yeterli bir arteriovenöz fistül oluşturulamadığında, arter ile ven arasına biyolojik veya sentetik bir materyalin cilt altında kalacak şekilde anastomoz edilmesiyle oluşturulan damar erişim yoluna arterio-venöz greft denilmektedir. Genellikle periferik arteriyel oklüzyonlarda, obezitede ve hipoplastik damarların varlığında başvurulmuş bir yöntemdir. Greftin avantajları; daha kısa olgunlaşma süresi, daha geniş yüzey alanı, kolay kanülasyon, komplikasyonlarda cerrahi olarak daha kolay müdahale edilmesidir. Dezavantajı ise; artmış enfeksiyon riski, uzun süre çalışırlılık oranlarının fistüle göre daha kısa olması, ekonomik maliyetinin daha fazla olması, her seansta tekrarlanan iğne kanülasyonları ve daha fazla komplikasyon gelişmesidir. NKF-DOQI (2006), greftin kullanım olgunluğuna erişmesi için 3-6 haftabeklenmesi gerektiğini önermektedir. Greftin erken kanülasyonu greft materyalinin diseksiyonu ve greftin yerleştirildiği tünel içine kanama riski taşımaktadır.

2.5. AVF KOMPLİKASYONLAR VE KAYIP NEDENLERİ

Arteriovenöz fistül operasyonları sonrası erken dönemde; tromboz, hematoma, hemoraji, enfeksiyon, geç dönemde ise; tromboz, ekstremitte ödemi, arteriyel steal, ekstremitte iskemisi, pseudoanevrizma, greft enfeksiyonu gibi lokal komplikasyonlar ya da fistül debisinin yüksekliğine bağlı kalp yetmezliği gibi sistemik komplikasyonlar nedeniyle hospitalizasyon ve cerrahi revizyon gerekliliği olabilmektedir [34-38]. Bu AV fistül komplikasyon oranlarının kadınlarda, diyabetik hastalarda, sigara içenlerde, periferik vasküler hastalık ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha fazla olduğu bildirilmektedir [36].

Tablo 6. AVF Komplikasyonları

Erken Dönem Komplikasyonları	Geç Dönem Komplikasyonları
Hematom	Anevrizma
Tromboz	Stenoz ve Tromboz
Kanama	Kanama
	Enfeksiyon
	Periferik iskemi
	Yüksek debi

2.5.1.Kanama

En önemli erken komplikasyonlardan biridir ve vakit geçirilmeden tedavi edilmesi gerekmektedir. Bütün damar ameliyatlarında olduğu gibi AVF ameliyatlarından sonra da kanama riski vardır. Özellikle koagülasyon bozukluğu olan hastalarda veya üremiden dolayı trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak görülürler. Bazen da yetersiz hemostaz nedeniyle oluşur. Yaradan sızıntı şeklinde kanama veya yara yerinde büyüyen hematoma olarak görülür. İlk 24 saat yara yeri yakın kontrol edilmelidir. Ayaktan günübirlik cerrahi uygulanan hastalarda ise yarada kanama veya şişlik olması durumunda hastaneye gelmesi açıklanır. Bu durumda erken müdahale ve hematomun boşaltılması gereklidir. Giderek artan hematoma venöz bası yaparak fistülü durdurabilir. Bazilik ven transpozisyonu veya prostetik greft uygulamalarında tünel yapılan hastalarda veya heparinize edilen hastalarda kanama komplikasyonu daha fazla görülür. Bu hastalarda cerrahi insizyona dren koyulmalıdır.

2.5.2. Tromboz

Erken ve geç dönemde en sık görülen AV fistül komplikasyonu fistül trombozudur. Tromboz, fistül kayıplarının %80-85'inden sorumludur. Fistül oluşturulmasından sonraki ilk 1 ay içerisinde olan erken trombozların nedeni genellikle cerrahi teknik hatalar ve erken kanülasyondur. Yapılan A-V fistülün erken dönem komplikasyonlarından korunabilmek ve yeterli venöz akım ile gelişim

sağlanabilmesi için, operasyon sonrası 4 ile 6 haftalık dönemde kullanılmaması önerilmektedir. Erken fistül trombozunun diğer nedenleri; hipotansiyon, anastomoz hattının dar olması, ekstremiteye dışardan baskı uygulanmış olması ve hiperkoagülabilité durumlarıdır. Uzun dönemde ise, trombozun en sık nedeni venöz anastomoz akımında oluşan neointimal hiperplaziye bağlı olarak gelişen stenozdur. Hipotansiyon, intravasküler volüm azalması, uykuda fistül kompresyonu veya diyaliz sonrası hemostaz için yapılan kompresyonlar, fistül akımını azaltmakta ve tromboza neden olabilmektedir. Geç dönemde AVF trombozunu presipite eden diğer nedenler santral venöz stenoz varlığı, sol ventrikül yetmezliği ve hiperkoagülabilité yaratan durumlardır [27]. Protein C, Protein S veya Antitrombin III eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, lupus antikoagülanı, maligniteler, oral kontraseptif kullanımı, DM ve hiperlipidemi, vaskülit gibi durumlar da hiperkoagülabilité sendromuna neden olarak AVF trombozuna neden olabilir. Hiperkoagülabilité durumlarında, tekrarlayan trombus ataklarından korunabilmek için antikoagülan bir tedavi önerilmelidir [39]. AVF trombozunun tanısı basit olarak palpabl trill'in alınmaması ile konulabilir. USG ile trombozun yeri ve uzunluğu saptanabilir. Tedavide esas trombektomi ve stenozun ortadan kaldırılmasıdır. İlk 24 saat içinde yapılan müdahaleler yüz güldürücüdür. Amaç damar yolu devamlılığının sorunsuz sağlanmasıdır. İki yol vardır: cerrahi ve peruktan girişimsel tedavi. Cerrahi revizyonda restenoz riski daha düşüktür.

Tablo 7. AVF Trombozu Nedenleri

Erken Dönem	Geç Dönem
Cerrahi Teknik Hatalar Erken	Neointimal hiperplaziye bağlı gelişen stenoz
Kanülasyon	Kalp yetmezliği
Hipotansiyon	Hiperkoagülibite
Hiperkoagülibite	Sigara
Ponksiyon sahasına aşırı basınç uygulama	Hiperlipiemi

2.5.3.Anevrizma/Psödoanevrizma

Anevrizmalar damar yollarına uygulanan kanülasyonların sonucunda damar duvar bütünlüğünün bozulması sonucu skar dokusu gelişmesi ve damar elastikiyetinin kaybolması sonucu ortaya çıkan lokal genişleme bölgeleridir [40].AVF’lerde kalın skar dokusu üzerinde incelmış deri varlığı enfeksiyon da varsa yüksek rüptür ve kanama oluşturma riski taşır.Böyle durumlarda tam veya parsiyel anevrizmatik sahanın rezeksiyonu en uygun tedavi yaklaşımıdır.Uzun süreli HD hastalarında kimi zaman anevrizmal dilatasyonda kalsifikasyon da gelişebilir.Rekonstrüksiyon bu durumda pek mümkün olmayıp greft replasmanı gereklidir.

Psödoanevrizma damar duvarının fokal bozulması sonrası fibröz doku içeren kanın damar duvarı dışında birikmesi sonucu gelişir.AVG’lerde özellikle sentetik politetraflouroetilen (PTEF) greftlerde pseudöanevrizma gelişimi sıktır. Yüksek greft içi basınç ve stenoz varlığı nardaki en önemli nedendir. Psödoanevrizmatik dilatasyonun yeni PTFE greftle replasmanı olası enfeksiyonu da engeller.Psödoanevrizma genellikle yineleyen ven ponksiyon bölgesinde gelişirken, gerçek anevrizmalar ise anastomoz hattında oluşur[41].

2.5.4. Steal Sendromu (Çalma Sendromu)

Çalma sendromu, hemodiyaliz amaçlı arteriyovenöz fistül veya greft uygulamalarını takiben gelişebilen hemodinamik komplikasyonlardandır. Tüm AVF ya da greft uygulamalarının yaklaşık olarak %80’inde distal perfüzyon basıncında azalma ile karakterize asemptomatik ya da fizyolojik çalma görülmektedir. Fizyolojik çalma genellikle iyi tolere edilir. Arteriyel kollateraller ve distal yatakta vasodilatasyon genellikle semptomların ortaya çıkmasını önlemektedir. Bununla birlikte bu mekanizmalar bazen yeterli distal perfüzyon basıncını sağlayamaz ve semptomatik çalma sendromu görülür [42].Gerçek çalma sendromu görülme sıklığı tüm AVF uygulamalarında %2 ile %10 arasındadır. Renkli Doppler ultrasonografi’de fistül üzerinde yükselmiş akım hızı ve artmış debi ile birlikte distalde azalmış kan

akımı tanıyı kesinleştirir. Brakiyal arter seviyesinden yapılan AVF’lerde ve geniş çaplı greftlerde gelişme sıklığı artar. Diğer predispozan faktörler diyabet ve periferik arter hastalığıdır. Semptomlar, parmak uçlarında morarma, soğukluk, kramplar, uyuşukluk, karıncalanma, yanma hissi ve diyaliz sırasında ağrı şeklindedir ancak çok rahatsız edici olmayabilir. Bazen de istirahat ağrısı, iyileşmeyen fissürler ve parmaklarda nekrozlar gibi ciddi sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Arteriyovenöz fistülün kapatılması sorunu genellikle çözse de amaç fistülün korunması ve hastanın hemodiyaliz programının aksamadan devam edebilmesidir. Bu amaca yönelik olarak farklı cerrahi tedavi yöntemleri tanımlanmıştır. Çalma sendromunun cerrahi tedavisinde uygulanan başlıca cerrahi yöntemler distal revaskülarizasyon-interval ligasyon, banding, T-banding, greft interpozisyonu ve AVF ligasyonudur.

2.5.5. Kardiyovasküler komplikasyonlar

Erken dönemde başlayan yüksek debili kalp yetmezliği çok nadirdir. Genellikle düşük hematokritli ve diyabetik kardiyomiyopati hastalarda yüksek debili bir fistül oluşturulduğunda görülür. Fistülün kapatılması veya band ligasyonu ile daraltılması gerekebilir. Ortalama bir AVF’ün akımı 500-1500ml/dk’dır. Kabul edilebilir üst sınır 3000ml/dk’dır. Fistül çapının genişliğine ve kalbe olan yakınlığına bağlı olarak venöz dönüşün artmasına bağlıdır. Kalp atım hacminin %20-50’sinin fistül aracılığı ile kapillere uğramadan geri dönmesine bağlı oluşur, 3-48 ay arasında gelişebilen bir komplikasyondur. Yüksek fistül akımı kardiyovasküler hiperdinami yaratır, dolaşım zamanı kısalır ve bu durum rezervleri sınırdaki hastalarda “hiperdinamik kalp yetmezliği” yaratır. Kan basıncı düşer, periferik vasküler resistans azalır, kalp hızı artar, kardiyak output artar. Kompanse bir kalp yetmezliği varsa AVF ile dekompanse olur. Çoğu ciddi tablo diyaliz sırasında ortaya çıkar. Ekstrakorporal dolaşım başladığında hasta hızla dekompanse olabilir; hipotansiyon, hipotansiyona sekonder ST değişiklikleri, aritmiler, ani ölüm, dispne ve taşikardi görülebilir.

2.5.6.Venöz Hipertansiyon

Fistül distalinde ödem oluşması en önemli belirtisidir. Santral stenozlara bağlı olabilir ve genellikle santral kateterlerin çok sayıda ve uzun süre kullanımına bağlıdır. İkincil, üçüncül ve daha fazla sayıda fistül uygulaması yapılmış veya uzun süreli kateteri olan hastalarda daha fazla görülür. Sebebi araştırılmalı, venografi yapılmalı gerekirse santral stenoza yönelik balon anjiyoplasti veya distal kollaterale ligasyon yapılmalıdır.

2.5.7.Enfeksiyon

Enfeksiyonların çoğu lokalize kızarıklık, şişlik ve fizik muayenede hassasiyet ile tanınmaktadır. Arteriovenöz fistüllerde oldukça nadir görülürken, greftlerin %5-20'sinde görülmektedir. En önemli sebepleri cerrahi kontaminasyon ve kanülasyon yerlerindeki enfeksiyonlardır. İkisinin de en önemli etyolojisi sterilite kurallarının titiz uygulanmaması ve hastanın azalmış immun sistem yanıtıdır. İmmobilizasyon ve kanülasyon yerinin değiştirilmesi ilk yapılacak işlemlerdendir. Eğer anastomoz hattında püy varsa cerrahi kesin endikasyonu söz konusudur ki ya drenaj ya da cerrahi saha uzaklaştırması gerekebilir. Genellikle gram negatif basiller ve stafilokoklar etken olsa da mikrobiyolojik inceleme gereklidir ve en az 2 hafta antibiyoterapiye devam edilmelidir.

2.6. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel rol oynayan, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150.000-400.000/mm³ olup yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır.

Trombositler koagülasyon sisteminin önemli elemanlarıdır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve

plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli rol oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve Von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir. Normalde GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olur ve fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir. Sekrete olan bu enzimler trombositlerin daha aktif hale gelmesini sağlayarak trombositlerin fibrinojenle birbirlerine bağlanmasına neden olurlar (agregasyon). Trombosit aktivitesinin son basamağı, trombosit plaklarının oluştuğu agregasyondur.

Hematoloji laboratuvarlarında otomatik kan hücre sayım cihazları ile tam kan sayımının bir parçası olarak trombosit sayısı da elde edilmektedir. Farklı teknikler kullanarak trombositler sayılmakta ve ek olarak trombositlerin boyutu ile ilgili elde edilen parametreler de sağlanmaktadır. Bu parametrelerden en yaygın kullanılanı ortalama trombosit hacmidir (OTH). OTH, femtolitre (fL) birimi ile belirtilmektedir [43]. Ülkemizde normal sınırlar olarak 7.2-11.7 fL kullanılabilir ancak bu sınırların, örneklerin çalışıldığı cihaza, örneklerin alındığı tüplere, örneklerin çalışılma süresine ya da çalışmanın yapıldığı bölgeye göre (deniz seviyesinden yüksekliğine göre) değişiklik gösterebileceği unutulmamalıdır [44-46].

Trombositlerin hacim parametrelerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal öneme sahip olabilir [47]. Artmış OTH, daha büyük trombosit hacmini gösterir. Büyük trombositler metabolik olarak daha aktiftir ve küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır [48]. Daha büyük trombositlerin daha aktif olması, büyük trombositlerin daha fazla miktarda tromboksan A2 üretmesinden kaynaklanıyor olabilir[49]. Trombosit hacmi artmış agregasyon, artmış TxA2 sentezi, artmış serotonin, platelet faktör-4 ve alfa tromboglobulin salınımı ve adezyon molekülü ekspresyonu gibi trombosit aktivasyonunun göstergeleri ile ilişkilidir[50]. OTH, trombosit aktivasyonunun göstergeleri olan GP Ib ve GPIIb-IIIa reseptör ekspresyonu ile de ilişkilidir. Daha büyük trombositlerde daha fazla fibrinojen reseptörünün varlığı, daha fazla aktivasyon ve artmış trombüs gelişme riskini gösterir [51].

Trombositlerin tromboz, enflamasyon, anjiogenez ve immüitedeki rolünü anlamak amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, obesite, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve pulmoner tromboemboli gibi protrombotik durumlarda; sistemik lupus eritematozus (SLE), enflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, ankikozan spondilit, ailevi akdeniz ateşi ve Behçet hastalığı gibi enflamatuvar hastalıklarda OTH değerlerinin artış gösterdiğine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır [52-68].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ

Araştırma Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde yapılmıştır. Hastaların mevcut tetkiklerine ilave bir tetkik yapılmamıştır. Hastaların rutin tedavilerine müdahale edilmemiştir. Hastaların tanı, tedavi ve takip sürecindeki yapılan rutin testler hasta dosyalarından taranıp bilgileri kayıt edilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMAYA KATILAN GÖNÜLLÜ/HASTA ARAŞTIRMA GRUBU

Çalışmaya Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği/Hemodiyaliz Ünitesinde takipli 95 gönüllü hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formları ve çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışma AV fistül operasyonundan sonra geç dönemde 1 veya daha fazla fistül trombozu epizodu geçiren 48 hastadan oluşan olgu grubu ile 12 ay veya daha fazla sürede hiç AV fistül trombozu öyküsü olmayan 47 hemodiyaliz hastası kontrol grubu alınarak gerçekleştirildi.

3.3.ARAŞTIRMANIN TİPİ

Retrospektif Gözlemsel Araştırma olarak çalışmamız planlandı.

3.4. ARAŞTIRMANIN VERİ TOPLAMA ARACI

Araştırma sürecinde hastaların verileri hasta dosyalarından ve hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir.

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastalara çalışmaya yönelik herhangi bir ek tetkik istenmemiştir. Hastaların rutin hastane işleyişi içerisinde yapılmış olan biyokimyasal test sonuçları hasta dosyalarından taburculuk sonrası taranarak ve hemodiyaliz seansları esnasında hastalar ile görüşme yapılarak veriler toplanmıştır. Hastaların rutin kan tetkikleri haricinde herhangi bir ek biyokimyasal test yapılmamıştır.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

Dosya incelemeleri ile veri toplanması aşaması sonrasında SPSS programı kullanılarak tüm verilerin istatistiksel analizi yapılmıştır

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Anket ile elde edilen veriler bilgisayara aktarıldıktan sonra, anketlere ilişkin elde edilen veriler SPSS 20.0 (Statistics Programme for Social Sciences) programında, çalışma yapılan grupların kendi içindeki farkları belirlemek içinve Tek Faktör Varyans Analizi (ANOVA) iki grup arasındaki (kontrol ve denek grubu) farkın belirlenmesi için ise “Bağımsız İki Grup Arası Farkların Testi” (independentsamples t-test) değişkenler arasındaki ilişkinin gösterilmesi için Ki-Kare (Chi-Square Test) ve Frekans analizleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada arteriovenöz fistül operasyonundan sonra geç dönemde bir veya daha fazla fistül trombozu epizodu geçiren 48 hasta ve 12 ay ve daha uzun süredir hiç fistül trombozu öyküsü olmayan 47 hemodiyaliz hastası dahil edilmiş olup olgu ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo-8’de AVF trombozu olan ve olmayan grup yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla; 0.169, 0.357).

Komorbideteleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve aterosklerotik kalp hastalığı sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla; 0.261; 0.055; 0.995).

AVF trombozu olan ve olmayan grup sigara içme alışkanlığı, antiagregan ilaç kullanımı, ortalama kan basıncı ve diyaliz süreleri açısından karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla; 0.205; 0.338; 0.272; 0.294).

İki grup arasında laboratuvar değerleri olan HDL, LDL, ferritin, PTH, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, beyaz küre, trombosit, aptt, pt, albümin, ürik asit, üre, trigliserid ve crp parametreleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla; 0.938; 0.133; 0.331; 0.482; 0.817; 0.655; 0.315; 0,052; 0.354; 0.156; 0.092; 0.911; 0.469; 0.468; 0.469; 0.238).

OTH ve glukoz değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla; 0.001; 0.011).

Tablo 8. AVF Trombozu Olan Hastalar ile AVF Trombozu Olmayan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Parametre	AVF Tromboz (+) (n=48)	AVF Tromboz (-) (n=47)	p
Yaş (yıl)	56,27±10,63	59,19±9,88	0,169
Cinsiyet (erkek, n, %)	21 %45,7	21 %54,3	0,357
DM varlığı (n, %)	18 %37,5	23 %48,9	0,261
HT varlığı (n, %)	30 %62,5	11 %22,9	0,055
Aterosklerotik kalp hastalık (n,%)	11 %22,9	11 %23,4	0,995
Sigara(n,%)	19 %39,6	14 %29,8	0,205
Periferik Arter Hastalığı (n,%)	3	2	0,09
Antiagregan ilaç kullanımı (n,%)	26 %54,2	30 %63,8	0,338
Ortalama kan basıncı (OAB)	85,07±10,96	87,90±13,90	0,272
Diyaliz süresi (yıl)	7±5	5±5	0,294
HDL (mg/dl)	35,92±11,85	36,22±10,45	0,938
LDL (mg/dl)	102,74±49,96	109,45±38,12	0,133
Ferritin (ng/ml)	510,16±366,97	519,76±247,72	0,331
PTH (pg/dl)	513,54±401,34	509,24±585,78	0,482
Kalsiyum	8,61±0,88	8,55±0,88	0,817
Fosfor	5,33±1,44	5,19±1,07	0,655
Hemoglobin (g/dL)	10,71±1,30	11±1,47	0,315
Trombosit (10 ³ /uL)	196,10±42,95	206,72±41,18	0,052

Beyaz Küre ($10^3/\mu\text{L}$)	7,64 $\pm$ 2,38	7,23 $\pm$ 1,94	0,354
OTH	8,60 $\pm$ 0,96	7,83 $\pm$ 0,80	0,001
APTT	30,05 $\pm$ 4,35	29,09 $\pm$ 1,63	0,156
PT	12,29 $\pm$ 4,19	11,20 $\pm$ 1,32	0,092
Glukoz (mg/dl)	101,17 $\pm$ 34,90	129,02 $\pm$ 65,99	0,011
Albumin (g/dL)	3,84 $\pm$ 0,42	3,85 $\pm$ 0,39	0,911
Ürik asit (mg/dl)	191,50 $\pm$ 129,65	174,22 $\pm$ 99,51	0,469
Üre (mg/dl)	140,19 $\pm$ 41,49	130,11 $\pm$ 34,80	0,468
TG (mg/dl)	191,50 $\pm$ 129,65	174,22 $\pm$ 99,51	0,469
CRP (mg/L)	15,36 $\pm$ 15,62	11,34 $\pm$ 16,77	0,238

Tablo 9’da OTH ve diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları sunulmakta olup; OTH ile antiagregan ilaç kullanımı, fosfor düzeyi, trombosit sayısı ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; 0.015; 0.044; 0.002; 0.038).

OTH düzeyi ile hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite durumları (DM, HT, aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve sigara alışkanlıkları), laboratuvar değerleri (albümin, HDL, LDL, TG, CRP, hemoglobin, ferritin, PTH, kalsiyum, beyaz küre, glukoz ve üre düzeyleri) karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 9. OTH düzeyi ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	P
Yaş	0,003	0,975
Cinsiyet	0,079	0,444
Albumin	0,126	0,222
TG	0,015	0,887
HDL	0,015	0,883
LDL	-0,050	0,633
CRP	0,027	0,801
DM	-0,004	0,968
HT	-0,053	0,609
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık	0,040	0,700
Periferik arter hastalığı	0,021	0,844
Antiagregan ilaç kullanımı	-0,250	0,015
Sigara	-0,051	0,623
Hemoglobin	-0,073	0,485
Ferritin	0,048	0,643
PTH	-0,111	0,283
Kalsiyum	0,010	0,922
Fosfor	0,198	0,044
Trombosit Sayısı	-0,310	0,002
Beyaz Küre	0,122	0,239
Glukoz	-0,026	0,803
Ürik Asit	0,213	0,038
Üre	-0,016	0,878

Tablo-10’da OTH kategorisine göre AVF trombozu olan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmış ve aterosklerotik kalp hastalığı ile OTH düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0.019). Yine tablo-10’da görüldüğü üzere OTH düzeyleri ile trombosit sayısı ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p düzeyleri sırasıyla 0.001; 0.004).

Tablo 10. OTH kategorisine göre AVF Trombozu olan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametre	OTH (6,7-7,5)	OTH (7,51-9)	OTH (9,1-12)	P
Yaş (yıl)	61,24±9,86	56,97±10,13	59±10,60	0,269
Cinsiyet (erkek, n, %)	8 %38	7 %33	6 %29	0,982
DM varlığı (n, %)	5 %28	6 %33	7 %39	0,924
HT varlığı (n, %)	9 %30	10 %34	11 %36	0,466
Aterosklerotik kalp hastalık (n,%)	2 %18	4 %36,3	5 %45,7	0,019
Sigara(n,%)	7 %37	6 %31,5	6 %31,5	0,977
Periferik Arter Hastalığı (n,%)	-	3 %100	-	-
Antiagregan ilaç kullanımı (n,%)	10 %38,4	9 %34,6	7 %27	0,081
Ortalama kan basıncı (OAB)	1,90±0,87	2,58±2,71	2,65±0,96	0.498
Diyaliz süresi (yıl)	18±5, 94	58±5, 90	15±6,07	0,994
HDL (mg/dl)	11,32±1,67	10,69±1,24	10,95±1,37	0,231
Trombosit (10 ³ /uL)	230,61±42,73	198,90±43,27	173,73±27,20	0,001
Beyaz Küre (10 ³ /uL)	7,10±2,13	7,37±1,98	7,70±2,86	0,737

APTT	28,87±1,08	29,71±3,70	29,75±3,95	0,641
PT	11,00±0,99	11,88±3,90	12,05±1,06	0,550
Glukoz (mg/dl)	120,61±51,76	113,98±60,13	104,06±30,50	0,688
Albumin (g/dL)	3,82±0,291	3,84±0,433	3,89±0,421	0,859
Ürik asit (mg/dl)	6,02±0,917	6,32±1,24	6,37±1,46	0,623
Üre (mg/dl)	125,95±38,6	139,62±37,06	129,13±46,36	0,351
Kalsiyum	8,44±0,66	8,53±0,96	8,77±0,80	0,561
Fosfor	5,04±0,76	5,24±1,36	5,63±1,30	0,408
PTH	360,89±280,36	494,89±387,17	456,58±360,15	0,398
Ferritin (ng/ml)	295,21±249,03	431,81±298,45	719,13±349,42	0,004
TG (mg/dl)	163,07±65,80	202,89±133,07	142,53±81,68	0,137
CRP (mg/L)	12,32±21,39	11,38±10,72	17,28±21,77	0,444
HDL (mg/dl)	35,49±6,03	36,57±12,36	36,11±11,03	0,461
LDL (mg/dl)	116,56±30,77	104,22±41,19	106,49±69,28	0,130

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz işlemi yapılan hastalarda düzenli ve yeterli bir diyaliz için, vasküler erişim yolunun açık kalması ve yeterli bir kan akımı sağlaması çok önemlidir. Tüm dünyada ve ülkemizde hemodiyaliz hastalarının çoğunluğunda vasküler erişim için AV fistül kullanılmaktadır. AV fistül fonksiyon kaybı hemodiyaliz hastalarında önemli bir maliyet yükü ve hastanın sık hastaneye yatışına neden olmaktadır [72].

Hemodiyaliz hastalarında vasküler erişim kaybına etki eden değişik faktörler vardır. Bunlar içinde klinik faktörler (diabetes mellitus, ateroskleroz, ileri yaş), biyokimyasal (sitokinler, kolesterol, apolipoproteinler, kalsiyum fosfat ve albumin) anormallikler, vasküler faktörler (damar çapı, azalmış kan akımı, hemostaz ile ilgili bozukluklar, intimal hiperplazi ve ateroskleroz) ve genetik (ACE gen ve polimorfizimleri) üzerine çalışma yapılan faktörlerden bir kısmıdır [73-79]. AVF kaybının %80-85'i tromboz nedeniyle oluşurken, tromboz gelişen vakaların da %80'i AVF'in venöz kısmında oluşan vasküler darlık ana nedendir.

Trombositler trombus oluşumuna katkıda bulunarak aterosklerotik komplikasyonların patogeneğinde önemli rol oynarlar. Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit fonksiyonlarının bir belirleyicisidir ve hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir. Büyük trombositler daha reaktiftirler, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay yapışırlar. Büyük trombositler aynı zamanda daha yoğun granüller içerirler, küçük trombositlerinsalgıladığından daha fazla serotonin ve β -tromboglobulinsalgırlarlar. Artmış OTH, ADP ve kollajene cevap olarak in vitro daha fazla agregasyonla ilişkilidir.

Vasküler giriş yolları, tipleri ve yol açtıkları komplikasyonlar, hemodiyaliz hastalarında morbiditeyi, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını etkileyen en önemli nedenlerden biridir. Biz bu çalışmayla rutin hemodiyaliz hastalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan AVF trombozunun erken tanı ve müdahalesinde

OTH'nin ucuz ve invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanabilirliğini retrospektif bir olgu-kontrol çalışması ile araştırılma planlanmıştır.

Çalışmaya hemodiyaliz ünitesinde takipli arteriovenöz fistül tromboz öyküsü olan 48 hasta ve arteriovenöz fistül trombozu öyküsü olmayan 47 hasta dahil edilmiştir. Olgu grubunun yaş ortalaması 56.27 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 59.19 idi. Olgu grubuna dahil edilen 48 hastanın 21'i erkek (%45,7), 27'si kadın (%54,3) hastaydı. Kontrol grubunda ise 21 erkek (%54,3) ve 26 kadın (%45,7) hasta vardı.

Yapılan bazı çalışmalarda ortalama trombosit hacminin yüksekliğinin arteriyel ve venöz tromboz için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmayla ortalama trombosit hacminin arteriovenöz fistül trombozu ile olan ilişkisini araştırılması planlandı. Bu nedenle olgu ve kontrol grubunda tromboz için risk faktörü olabilecek diğer parametrelerin (yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı, antiagregan ilaç kullanımı, diyaliz süresi, diyabet ve aterosklerotik kalp hastalığı varlığı gibi) benzerlik içinde olması hedeflendi. Hastaların gerek demografik verileri gerekse de tromboz risk faktörleri benzerlik göstermekteydi ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan iki parametre saptanmıştır. Bunlar OTH ve glukoz değerleri idi. AVF trombozu olan grupta OTH'nin ortalama değeri 8.6 ± 0.96 iken kontrol hasta grubunda 7.83 ± 0.80 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$).

Çalışmamızda rutin hemodiyaliz hastalarında arteriovenöz fistül trombozu olanlarda OTH yüksek saptandı. Literatür ayrıntılı olarak incelendiğinde arteriovenöz fistül trombozu ile yüksek OTH ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmadı. Güney Kore'de Dong-Ho Shin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada Ocak 2013 ve Şubat 2016 yılları arasında 143 rutin hemodiyaliz hastası 36 aylık bir süreçte takip edilmiş ve takip süresince bu hastalardan 38'inde AVF trombozu geliştiği izlenmiş olup bizim çalışmamızın aksine tromboz gelişen grup ile gelişmeyen grupta OTH istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri: 0.53). Ancak bu çalışmada hastaların çalışmaya alındığı anda ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı oranı hesaplanmış ve 3 ay sonrasında bu değer tekrarlanarak aradaki fark hesaplanmış ve $\Delta(\text{OTH/trombosit sayı oranı})$ parametresi elde edilmiştir. Hastaların

kayıt anındaki OTH'nin aksine 3. ayda bakılan OTH/trombosit sayısı oranı ve Δ (OTH/trombosit sayı oranı) parametrelerinde AVF trombozu olan grupla olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p değerleri <0.001) ve rutin hemodiyaliz hastalarında devamlı OTH takibinin ve bu takiplerde saptanan OTH'deki artışın AVF tromboz riskinin belirlenmesinde faydalı olacağı ileri sürülmüştür [80].

Nefroloji pratiğinde farklı alanlarda OTH ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Ju ve arkadaşlarının Güney Kore'de yaptıkları retrospektif araştırmada Ocak 2010 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında nefroloji polikliniğine başvuran 553 hastanın GFR düzeyi ile OTH arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalar GFR düzeylerine göre 4 gruba ayrılmış (Grup 1 (GFR, 60–89 ml/minute/1.73 m²; n = 64), Grup 2 (GFR, 30–59 ml/minute/1.73 m²; n = 268), Grup3 (GFR, 15–29 ml/minute/1.73 m²; n = 147) ve Grup 4 (GFR, <15 ml/minute/1.73 m² and non-dialysis; n = 74) ve gruplar OTH'ne göre incelendiğinde GFR düzeyi ile OTH arasında negatif korelasyon saptanmıştır (p<0.001) [81].

Rafieian-Kopaie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 36 rutin hemodiyaliz hastasının serum magnezyum düzeyi ile OTH incelenmiş ve aralarında negatif korelasyon saptanmıştır (p= 0.025) [82].

Bath ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 16 yetişkin normotansif ve normal renal fonksiyonu olan polikistik böbrek hastası ile 16 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve polikistik böbrek hastalarında OTH'nin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş ve bu durumun polikistik böbrek hastalarında artmış vasküler hastalık riskine katkıda bulunmuş olabileceği ileri sürülmüştür [83].

Sakallı ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada yaşları 5 ile 18 arasında değişen 34 renal transplant hastasının OTH değerleri transplant öncesinde ve transplanttan 1 ay sonra karşılaştırılmış ve anlamlı bir düzeyde azalma saptanmıştır [84].

Bath ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada hipertansiyonu olan 30 hasta alınmış ve renal anjiyografi sonuçlarına göre 13'ünde aterosklerotik renal arter stenozu tespit edilmiş. Renal arter stenozu olan grupla olmayan grubun OTH

düzeyleri karşılaştırıldığında renal arter stenozu olan grupta OTH'nin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir [85].

Bilindiği üzere inflamasyon aterosklerozun patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu bilgi doğrultusunda yapılan çalışmalarda artmış CRP konsantrasyonlarının miyokard enfarktüsü ve inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [86]. Bilen ve arkadaşlarının 2013 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde yaptıkları bir çalışmada OTH'nin kronik böbrek hastalarında bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Çalışmaya yaşları 18 ile 76 arasında değişen 200 hasta (50 renal transplantlı hasta, 50 hemodiyaliz hastası, 50 periton diyaliz hastası ve 50 tane de evre 3-4 kronik böbrek hastası) dahil edilmiştir. Sedimantasyon ve CRP değerleri hemodiyalize giren hastalarda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak hasta grupları arasında OTH için anlamlı farklılık elde edilmemiştir.

Nefroloji alanı haricinde diğer alanlarda da tromboz ve OTH ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Türkoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile akut mezenter iskemide OTH'nin bir belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmıştır. Çalışmada akut mezenter iskemisi nedeniyle acil opere edilen 95 hasta ile genel cerrahi polikliniğe rutin kontrole başvuran aktif yakınması olmayan 90 hastanın laboratuvar değerleri retrospektif olarak incelenmiş ve akut mezenter iskemisi olan grupta OTH'ni kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ($P < 0.001$).

Gülcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 52 akut derin ven trombozu (DVT) hastası ve yaş, cinsiyet ve benzer 30 sağlıklı kontrol grubunun OTH'leri karşılaştırılmış; DVT hastalarında OTH 8.6 ± 0.8 fL ve kontrol grubunda 7.7 ± 0.9 fL bulunmuştur ($p < 0.001$) [86]. Yine benzer şekilde yapılmış bir diğer çalışmada; 203 DVT hastası ile yaş ve cinsiyetleri benzer 210 sağlıklı kontrol grubunun OTH değerleri karşılaştırılmış. DVT hastalarının OTH değerleri 8.6 ± 1.3 fL bulunurken sağlıklı kontrol grubunda OTH değerleri 7.9 ± 0.5 fL bulunmuş ($p < 0.001$) [88].

Şahin ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada retinal ven trombozu olan 193 hasta ile 83 sağlıklı kontrol grubunun OTH'leri karşılaştırılmış ve retinal ven trombozu olan grupta OTH değerleri 8.19 ± 1.22 fL bulunurken kontrol grubunda 7.68 ± 1.11 fL bulunmuş ($p = 0.004$)

Bir diğerk çalışma ise tromboza yatkınlık oluşturduğu bilinen kronik inflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalarında yapılmış. Behçet hastalığı olan 89 hasta ile sağlıklı kontrol grubunun OTH değerleri karşılaştırıldığında; Behçet hastalarında OTH değeri (10.98 ± 1.19 fL) sağlıklı kontrol grubuna (10.60 ± 1.21 fL) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ($p = 0.044$). Yine aynı çalışmada Behçet hastaları kendi içinde trombozu olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmış, bu iki grubun OTH değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır [88]. Tromboza yatkınlık oluşturan risk faktörlerine sahip hasta grubunun OTH değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, benzer risk faktörlerine sahip iki grupta trombozu olanlar ve olmayanların OTH değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Literatürdeki OTH ile ilgili çalışmalar çoğunlukla kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Akut miyokard enfarktüsü, miyokard enfarktüsü sonrası mortalite ve koroner anjiyoplasti sonrası restenoz ile OTH ilişkisinin incelendiğı çalışmaları meta-analizinden elde edilen sonuçlara göre; akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda OTH sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Yine aynı meta-analize göre akut miyokard enfarktüsü sonrası ölüm riski, OTH artmış olanlarda normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde koroner anjioplasti sonrası restenozun OTH yüksek olanlarda normal olanlara göre daha sık geliştiğı bildirilmiştir [90]. Biz de çalışmamızda OTH kategorilerine göre AVF trombozu olan hastaların demografik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırdığımızda aterosklerotik kalp hastalığı ile OTH arasında anlamlı bir iliki saptadık ($p=0.019$).

OTH ile ilişkisinin araştırıldığı bir diğerk trombotik hastalık ise inmedir. Yapılan bir çalışmada iskemik inmeli hastalarda başvuru anında ölçülen OTH ve trombopoietin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Artmış trombopoietin seviyelerinin trombosit sayı ve hacimlerini artırmak suretiyle tromboza yatkınlık yaratıp iskemik inme gelişimine katkıda bulunabileceğı ileri sürülmüştür [91].

Çalışmamızda arteriovenöz trombozu olan hasta grubunda glukoz değerini de düşük bulunmuştur. Desouza ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hipoglisemi

ve kardiyak iskemi ilişkisi araştırılmış ve 19 tip 2 DM hastası 72 saat boyunca holter EKG izlenmiş, günde en az 4 sefer kan şekeri ölçümü yapılmış ve hipoglisemi sırasındaki iskemi sıklığı hiperglisemi ve normoglisemi sırasındaki iskemi sıklığına göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuş [92]. Hipoglisemi tromboz ilişkisini direkt gösteren bir çalışma olmasa da hipoglisemik diyabet hastalarında endotel disfonksiyonu ile kardiovasküler mortalitenin arttığı bilinmektedir[93] . Çalışmada da hipogliseminin endotel disfonksiyonu üzerinden trombozu tetiklemiş olabileceği ileri sürülmüş ancak daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda OTH ve diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları sunulmakta olup; OTH ile antiagregan ilaç kullanımı, fosfor düzeyi, trombosit sayısı ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; 0.015; 0.044; 0.002; 0.038). Buna benzer olarak literatürde arteriovenöz fistül trombozu ile OTH/Trombosit sayısı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada $\Delta(\text{MPV}/\text{platelet count ratio})_{3\text{mo-baseline}}$ (bu parametre hastaların çalışmaya dahil edildiği anda ve 3 ay sonrasında bakılan OTH değeri arasındaki fark olarak hesaplanmış) ile DM ve arteriovenöz greft varlığı ile korelasyon bulunmuştur (p değerleri <0.001). Çalışmamızda tromboze grupta tromboze olmayan grup tablo 8’de karşılaştırıldığında antiagregan ilaç kullanımı, fosfor düzeyi, trombosit sayısı ve ürik asit düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Dolayısı ile tromboze olan grupta artmış OTH sonucunun OTH’yi etkileyen bu faktörlerden bağımsız olarak trombozla ilişki kurulduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda OTH kategorisine göre AVF trombozu olan hastaların laboratuvar ve demografik özellikleri karşılaştırılmış ve tablo-10’da görüldüğü üzere OTH düzeyleri ile aterosklerotik kalp hastalığı, trombosit sayısı ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.019; 0.001;0.004). Hemodiyaliz hastalarında OTH ile mortalite riskinin karşılaştırıldığı bir çalışmada benzer şekilde OTH kategorilerine göre değişkenler karşılaştırıldığında OTH düzeyi ile DM, konjestif kalp yetmezliği, HT, periferik vasküler hastalık varlığı, kalsiyum,fosfor,PTH,trombosit sayısı,total kolesterol ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(tüm parametreler için $p<0.001$) [94].Yine

başka bir çalışmada sürekli renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek hasarı olan hastalarda ortalama trombosit hacminin bir prognostik değeri olabileceği araştırılmış, bu çalışmada OTH düzeylerine göre hastalar 2 gruba ayrılmış, demografik, klinik ve biokimyasal parametreleri OTH kategorisine göre karşılaştırıldığında trombosit sayısı, ortalama arteriel basınç ve albümin seviyelerinin OTH yüksek olan grupta anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (p değerleri sırasıyla <0.001; 0.03; 0.016) [95].

Çalışmada OTH arttıkça aterosklerotik kalp hastalığının artması OTH ile artan tromboz ilişkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Tablo 9’da OTH ve diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçlarına göre OTH ile trombosit sayısı arasında korelasyon bulunmuştur (p değeri: 0.002;). Bu sonuçtan dolayı OTH arttıkça platelet sayısının azaldığı düşünülmüştür. Bu durum trombüs gelişimi sırasında büyük trombositlerin kullanılmasına ve kandaki ölçümlerde rölatif olarak azalmasına bağlanmıştır. Artan OTH ile ferritinin artması OTH’nin trombüs sürecinde ki muhtemel tetiklenen enflamasyondan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ancak OTH daki artışla CRP’nin artmaması bu düşünce için daha fazla sayıdaki hastayı içeren çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

6.SONUÇ

Bu çalışmada diyaliz hastalarında tromboze olan grupta OTH yi istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Litetaturde OTH ve tromboz ilişkisini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışma diyaliz hastalarında AVF trombozu ile OTH arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır.

AVF kaybının en fazla nedeni tromboz olup erken tanı ve müdahale kayıpları azaltmaktadır. Ucuz ve noninvaziv bir testle saptanan OTH'nin tromboz habercisi olarak diyaliz hastalarında kullanılabileceğini bu çalışmayla ortaya konmuştur. Ancak bu bulgunun daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. National, K.F., K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, 2002. 39(2 Suppl 1): p. S1.
2. Levey, A.S., et al., Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney international, 2005. 67(6): p. 2089-2100.
3. Crowe, E., D. Halpin, and P. Stevens, Guidelines: early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. BMJ: British Medical Journal, 2008; p. 812-815.
4. Stevens, P.E. and A. Levin, Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Annals of internal medicine, 2013. 158(11): p. 825-830.
5. Hallan, S.I., et al., International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. Journal of the American Society of Nephrology, 2006. 17(8): p. 2275-2284.
6. Süleymanlar, G., et al., A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. Nephrology Dialysis Transplantation, 2010: p. gfg656.
7. Levey, A.S. and J. Coresh, Chronic kidney disease. The Lancet, 2012. 379(9811): p. 165-180.
8. Bethesda, M., US Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2011. 10.
9. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2015. Ankara: Türk Nefroloji Derneği, 2016
10. Pastan, S. and J. Bailey, Dialysis therapy. New England Journal of Medicine, 1998. 338(20): p. 1428-1437.
11. Valderrábano, F., R. Jofre, and J.M. López-Gómez, Quality of life in end-stage renal disease patients. American Journal of Kidney Diseases, 2001. 38(3): p. 443-464.
12. Akpolat, T., C. Utaş, and G. Süleymanlar, Nefroloji el kitabı. 2000: Nobel Tıp Kitabevleri.
13. Feldman, H.I., S. Kobrin, and A. Wasserstein, Hemodialysis vascular access morbidity. Journal of the American Society of Nephrology, 1996. 7(4): p. 523-535.

14. Ascher, E., et al., Changes in the practice of angioaccess surgery: impact of dialysis outcome and quality initiative recommendations. *Journal of vascular surgery*, 2000. 31(1): p. 84-92.
15. Allon, M. and M.L. Robbin, Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney international*, 2002. 62(4): p. 1109-1124.
16. Añel, R.L. and A.S. Yevzlin, Vascular access and patient outcomes in hemodialysis: questions answered in recent literature. *Artificial organs*, 2003. 27(3): p. 237-241.
17. Levin, A. and M. Rocco, *Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, Update 2006- Foreword*. 2006, WB SAUNDERS CO-ELSEVIER INC INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA, PA 19106-3399 USA.
18. Hammes, M., *Hemodialysis access: The fistula*. 2011: INTECH Open Access Publisher.
19. Pantelias, K. and E. Grapsa, *Vascular Access for Hemodialysis*. 2011: INTECH Open Access Publisher.
20. Rabbani, A. and M.M.A. Shojaeefard, COMPARISON BETWEEN NATIVE ARTERIOVENOUS FISTULA AND GRAFT IN PATIENTS REFERRED FOR HEMODIALYSIS ACCESS PLACEMENT. *Acta Medica Iranica*, 2006. 44(6): p. 395-399.
21. Dember, L.M., et al., Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *Jama*, 2008. 299(18): p. 2164-2171.
22. Feddersen, M.A. and S.D. Roger, Arteriovenous fistula surveillance: everyone s responsibility. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension*, 2012. 26(4): p. 255-265.
23. Dhingra, R.K., et al., Type of vascular access and mortality in US hemodialysis patients. *Kidney international*, 2001. 60(4): p. 1443-1451.
24. Combe, C., et al., Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: data on the use of central venous catheters in chronic hemodialysis. *Nephrologie*, 2000. 22(8): p. 379-384.
25. Wu, I.-W., et al., Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality—a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009: p. gfp259.
26. NKF, K., DOQI Guidelines: clinical practice guidelines and clinical practice recommendations. 2006 updates. Hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. The National Kidney Foundation, 2006. 48: p. S1-322.
27. Oliver, M.J. Acute dialysis catheters. in *Seminars in dialysis*. 2001. Wiley Online Library.
28. Savader, S.J. and S.O. Trerotola, *Venous interventional radiology with clinical perspectives*. 2000: Thieme Medical Pub.

29. NKF-K, I., DOQI clinical practice guidelines for vascular access: update 2000. *Am J Kidney Dis*, 2001. 37(1 Suppl 1): p. S137-81.
30. Brescia, M.J., et al., Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *New England Journal of Medicine*, 1966. 275(20): p. 1089-1092.
31. Vachharajani, T.J., Atlas of dialysis vascular access. Reference: Available from: URL: www.fistulafirst.org, 2010.
32. Sidawy, A.N., et al., Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. *Journal of vascular surgery*, 2002. 35(3): p. 603-610.
33. Fitzgerald, J.T., et al., Upper arm arteriovenous fistula versus forearm looped arteriovenous graft for hemodialysis access: a comparative analysis. *Annals of vascular surgery*, 2005. 19(6): p. 843-850.
34. DALGIÇ, A. and Y. EKİCİ, Hemodiyaliz için damar yolu. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. 2(4): p. 13-23.
35. Konner, K., et al., Tailoring the initial vascular access for dialysis patients. *Kidney international*, 2002. 62(1): p. 329-338.
36. Ravichandran, R., et al., Ulnobasilic arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Dialysis & transplantation*, 1999. 28(6): p. 314-316.
37. Vogel, K.M., et al., Complications of lower extremity arteriovenous grafts in patients with end-stage renal disease. *Southern medical journal*, 2000. 93(6): p. 593-595.
38. Lazarides, M.K., et al., Indications for surgical treatment of angioaccess-induced arterial "steal". *Journal of the American College of Surgeons*, 1998. 187(4): p. 422-426.
39. Dikow, R., et al. Do AV fistulas contribute to cardiac mortality in hemodialysis patients? in *Seminars in dialysis*. 2002. Wiley Online Library.
40. Wilson, S.E., *Vascular access: principles and practice*. 2010: Lippincott Williams & Wilkins.
41. Krönung, G., Plastic deformation of Cimino fistula by repeated puncture. *Dialysis & Transplantation*, 1984. 13(10): p. 635-638.
42. Rahman, A. and K.K. Özsin, Late complications requiring revision of arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2008. 16(3): p. 167-171.
43. Wixon, C.L., J.D. Hughes, and J.L. Mills, Understanding strategies for the treatment of ischemic steal syndrome after hemodialysis access. *Journal of the American College of Surgeons*, 2000. 191(3): p. 301-310.

44. Briggs, C., P. Harrison, and S. Machin, Continuing developments with the automated platelet count. *International journal of laboratory hematology*, 2007. 29(2): p. 77-91.
45. Demirin, H., et al., Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thrombosis research*, 2011. 128(4): p. 358-360.
46. Varol, E., Normal range of mean platelet volume in healthy subjects. *Thrombosis research*, 2011. 128(5): p. 496.
47. Hoffmann, J.J., Reference range of mean platelet volume. *Thrombosis research*, 2012. 129(4): p. 534-535.
48. van der Loo, B. and J.F. Martin, 6 Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillière's clinical haematology*, 1997. 10(1): p. 109-123.
49. Park, Y., N. Schoene, and W. Haris, Mean trombosit volume as an indicator of trombosit activation: Methodological issues. *Trombosits*, 2002. 13: p. 301-306.
50. Hekimsoy, Z., et al., Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2004. 18(3): p. 173-176.
51. Serruys, P.W., et al., Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *The Lancet*, 1998. 352(9129): p. 673-681.
52. Lemos, P.A., et al., Short-and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. 43(4): p. 704-708.
53. Yuri Gasparyan, A., et al., Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design*, 2011. 17(1): p. 47-58.
54. Arslan, E., T. Yakar, and I. Yavasoglu, The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2008. 8(6): p. 422-425.
55. Varol, E., et al., Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 2010. 45(1): p. 67-72.
56. Inanc, T., et al., The mean platelet volume in patients with non-dipper hypertension compared to dippers and normotensives. *Blood pressure*, 2010. 19(2): p. 81-85.
57. Zuberi, B., N. Akhtar, and S. Afsar, Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore medical journal*, 2008. 49(2): p. 114.
58. Coban, E., et al., The mean platelet volume in patients with obesity. *International journal of clinical practice*, 2005. 59(8): p. 981-982.

59. Yilmaz, M.B., et al., Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2008. 26(1): p. 49-54.
60. Kostrubiec, M., et al., Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart*, 2010. 96(6): p. 460-465.
61. Mayda-Domaç, F., H. Mısırlı, and M. Yılmaz, Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2010. 19(1): p. 66-72.
62. Palatinus, A. and M. Adams. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2009. © Thieme Medical Publishers.
63. Kisacik, B., et al., Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2008. 75(3): p. 291-294.
64. Sakallı, H. and Ö. Kal, Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*, 2013. 32(8): p. 1185-1190.
65. Arica, S., et al., Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 2012. 32(11): p. 3559-3563.
66. Acikgoz, N., et al., Increased mean platelet volume in Behçet's disease with thrombotic tendency. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 2010. 221(2): p. 119-123.
67. Tekin, G., et al., Mean platelet volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2013. 24(5): p. 537-539.
68. Icli, A., et al., Increased mean platelet volume in hypertrophic cardiomyopathy. *Angiology*, 2014. 65(5): p. 420-424.
69. Kapsoritakis, A.N., et al., Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *The American journal of gastroenterology*, 2001. 96(3): p. 776-781.
70. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry. <http://www.tsn.org.tr/registry>
71. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2015
72. Hayashi, R., E. Huang, and A.R. Nissenson, Vascular access for hemodialysis. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006. 2(9): p. 504-13.
73. Knoll, G.A., et al., Thrombophilia and the risk for hemodialysis vascular access thrombosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. 16(4): p. 1108-1114.
74. Lazo-Langner, A., et al., The risk of dialysis access thrombosis is related to the transforming growth factor- β 1 production haplotype and is modified by polymorphisms in the plasminogen activator inhibitor-type 1 gene. *Blood*, 2006. 108(13): p. 4052-4058.

75. Moon, J.-Y., et al., Arteriovenous fistula patency associated with angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and ACE inhibition or AT1 receptor blockade. *Nephron Clinical Practice*, 2009. 111(2): p. c110-c116.
76. Kim, Y.O., et al., Access blood flow as a predictor of early failures of native arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *American journal of nephrology*, 2001. 21(3): p. 221-225.
77. Girndt, M., et al. Gene polymorphism association studies in dialysis: vascular access. in *Seminars in dialysis*. 2007. Wiley Online Library.
78. Lin, C.-C. and W.-C. Yang, Prognostic factors influencing the patency of hemodialysis vascular access: literature review and novel therapeutic modality by far infrared therapy. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2009. 72(3): p. 109-116.
79. De Marchi, S., et al., Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1996. 7(8): p. 1169-1177.
80. Shin, D.H., et al., An Increase in Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio Is Associated with Vascular Access Failure in Hemodialysis Patients. *PloS one*, 2017. 12(1): p. e0170357.
81. Ju, H.Y., et al., Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease? *Platelets*, 2015. 26(2): p. 143-147.
82. Rafieian-Kopaie, M. and H. Nasri, Platelet counts and mean platelet volume in association with serum magnesium in maintenance hemodialysis patients. *Journal of renal injury prevention*, 2012. 1(1): p. 17.
83. Bath, P., et al., Increased platelet volume in patients with adult polycystic kidney disease. *Platelets*, 1995. 6(6): p. 336-339.
84. SAKALLI, Hale, et al. Mean platelet volume as a potential predictor of renovascular thrombosis after renal transplant. *Exp Clin Transplant*, 2013, 11.1: 27-31.
85. Bath, P.M., et al., Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clinical science*, 1994. 87(2): p. 253-257.
86. Casas, J.-P., et al., C- reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *Journal of internal medicine*, 2008. 264(4): p. 295-314.
87. Gulcan, M., et al., Mean platelet volume is increased in patients with deep vein thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2012. 18(4): p. 427-430.
88. Cay, N., et al., Platelet activity indices in patients with deep vein thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2012. 18(2): p. 206-210.

89. Ricart, J.M., et al., Mean platelet volume does not seem to relate to thrombosis or posterior uveitis in Behçet's disease. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 2013. 54(1): p. 51-57.
90. CHU, S. G., et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta- analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8.1: 148-156.
91. Balcik, Ö.S., et al., Thrombopoietin and mean platelet volume in patients with ischemic stroke. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2013. 19(1): p. 92-95.
92. DESOUZA, Cyrus, et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia. *Diabetes Care*, 2003, 26.5: 1485-1489.
93. BONDS, Denise E., et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Bmj*, 2010, 340: b4909.
94. KIM, Steven, et al. Mean platelet volume and mortality risk in a national incident hemodialysis cohort. *International journal of cardiology*, 2016, 220: 862-870.
95. HAN, Ji Suk, et al. Mean platelet volume is a prognostic factor in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. *Journal of critical care*, 2014, 29.6: 1016-1021.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gül den BİLİCAN

Doğum Tarihi / Yeri : 20.02.1987 / Ardahan

Medeni Durumu : Bekar

E-Posta Adresi : gldnndlg@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011)

Görev Yerleri : Mucur Toplum Sağlığı Merkezi- 2011 Kasım-2012 Mayıs (Pratisyen Hekim) Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2013 – Halen (Asistan Hekim)

Yabancı Diller : İngilizce

