

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

HEMODİYALİZDE SIKI VOLÜM KONTROLÜ ve
İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi
Dr. İzzettin GÜNAY

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER

ELAZIĞ–2006

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU _____

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER _____

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden

Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER _____

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

Bu tez; Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 1151 no'lu proje ile desteklenmiştir.

EŞİM ve ÇOCUKLARIMA

TEŞEKKÜR

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

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

Bu tezin çalışma safhasında; ekokardiyografilerin yapılmasında emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR'a, Doç. Dr. Nevin İLHAN'a, Yrd. Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY'a, Dr. Murat GÜLER'e, merkez laboratuvarında görevli doktor ve teknisyenlere, hemodiyaliz merkezinde görevli tüm hemşire ve teknik personele yorucu, sabırlı ve özverili desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Ayrıca değerli arkadaşım Dr. Feridun ASLAN'a teşekkür ederim.

Bu tezin her aşamasında büyük katkısı nedeniyle değerli tez hocam Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER'e teşekkür ederim.

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

İzzettin GÜNAY

İÇİNDEKİLER

1-ÖZET	1
2-ABSTRACT	3
3-GİRİŞ	4
3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği	5
3.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi	5
3.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi	6
3.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi.....	7
3.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği.....	8
3.1.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi.....	9
3.2 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar	12
3.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon	14
3.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipervolemi	16
3.5 Oksidatif Stres	18
3.5.1 Oksidatif Stresin Kaynağı	19
3.5.2 Oksidatif Stres Belirleyicileri.....	20
3.5.3 Antioksidan Savunma Sistemi.....	20
3.5.4 Non-enzimatik Antioksidanlar	22
3.5.5 Enzimatik Anti-oksidanlar	23
3.5.6 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	25
3.5.7 Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon	27
3.6 Adiponektin.....	28
3.6.1 Adiponektinin Ateroskleroz Üzerine Etkileri	29
3.6.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Adiponektin	30
3.7 Damar Endoteli	30
3.7.1 Fonksiyonları:	31
3.7.2 Hastalık Durumlarında Endotelial Disfonksiyonlar	32
3.7.2.1 Sigara Kullanımı	32
3.7.2.2 Diyabetes Mellitus	32
3.7.2.3 Dislipidemi.....	33
3.7.2.4 Hipertansiyon	33
3.7.2.5 Üremide Endotelial Disfonksiyon.....	33
3.8 Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Hemostatik Faktörler	34
3.8.1 Normal Damar Sisteminde Pıhtılaşmayı Önleyen En Önemli Faktörler	35
3.8.2 Kronik Böbrek Hastalığında Hemostatik Faktörler	36
AMAC.....	38
4-GEREÇ VE YÖNTEM	39
4.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi.....	39
4.2 Ekokardiyografilerin Yapılması.....	40
4.3 Laboratuvar Analizi	40
4.4 İstatistik Yöntemi	41
5-BULGULAR.....	42
6-TARTIŞMA.....	47
7-KAYNAKLAR	62
8-ÖZGEÇMİŞ	74

TABLO LİSTESİ**SAYFA**

Tablo 1 Türkiyede 2003 yılında yeni tanı kronik böbrek yetmezliği nedenleri.....	6
Tablo 2 Kronik Böbrek Yetmezliği klinik belirtileri.....	9
Tablo 3 Kronik üremide koroner arter hastalığı ve kardiyomiyopati risk faktörleri.....	13
Tablo 4 Oksidatif sistem ve anti-oksidan belirleyicileri.....	21
Tablo 5 Çeşitli dokularda oksidatif stresde önem taşıyan tepkimeler.....	23
Tablo 6 Grup I ve Grup II'nin demografik özellikleri ve bazı biyokimyasal parametreleri.....	42
Tablo 7 Grupların ekokardiyografik bulguları.....	43
Tablo 8 Oksidatif stres ve antioksidan belirteçlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 9 Çalışma gurupları arasında inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması.....	45

ŞEKİL LİSTESİ**SAYFA**

Şekil 1 Biyolojik sistemde oksidatif stresi değerlendirme belirleyicileri.....	22
Şekil 2 Üremik hastalarda hipertansiyona katkıda bulunan faktörler ve ROS.....	27
Şekil 3 Adiponektin.....	30
Şekil 4 Üremide endotelial disfonksiyonun nedenleri ve etkileri.....	34
Şekil 5 Çalışma gruplarında ortalama PAI-1 düzeyleri	46
Şekil 6 Çalışma gruplarında ortalama CRP düzeyleri.....	46
Şekil 7 Çalışma gruplarında ortalama adiponektin düzeyleri.....	47

KISALTMALAR LİSTESİ

ADEB: anjiotensin dönüştürücü enzim blökeri	MDA: malondialdehid
AD: sol ventrikül arka duvar	Mİ: miyokard infarktüsü
ADMA: asimetrik dimetil arjinin	MPO: myelo peroksidaz
APD: aletli periton diyalizi	NO: nitrik oksid
CRP: C reaktif proteini	nPCR: normal protein katabolizma hızı
DÇİ: sol ventrikül diyastolik çap indeksi	ok-LDL: Okside LDL
DKB: diyastolik kan basıncı	OS: oksidatif stres
DM: diabetes mellitus	PAI-I: plazminojen aktivatör inhibitör1
DNA: deoksi ribonükleik asit	PDH: periferik damar hastalığı
EF: ejeksiyon fraksiyonu	PD: periton diyaliz
EKO: ekokardiyografi	PTH: paratiroid hormon
ESV: ekstra sellüler volüm	RNS: reaktif nitrojen ürünleri
GFR: glomerül filtrasyon hızı	ROS: reaktif oksijen ürünleri
GSH-Px: glutatyon peroksidaz	RTx: renal transplantasyon
HD: hemodiyaliz	SAİ: sol atriyal indeks
HDL: yüksek dansiteli lipoprotein	SAPD: sürekli ayaktan periton diyaliz
HT: hipertansiyon	SÇ: sistolik çap
ICAM-I: intraselüler adezyon molekül1	SÇİ: sol ventrikül sistolik çap indeksi
İDKA: inter diyalitik kilo alımı	SKB: sistolik kan basıncı
İKH: iskemik kalp hastalığı	SOD: süperoksit dismutaz
İVS: inter ventriküler septum	SV: sol ventrikül
KAH: koroner arter hastalığı	SVDSİ: sol ventrikül daiastol sonu indeksi
KB: kan basıncı	SVH: sol ventrikül hipertrofisi
KBH: kronik böbrek hastalığı	SVKİ: sol ventrikül kitle indeksi
KBY: kronik böbrek yetmezliği	TG: trigliserid
KTO: kardiyotorasik oranlar	TK: total kolesterol
Kt/V: diyaliz doz birimi	t-PA: doku tipi plazminojen
KY: kalp yetmezliği	UF: ultrafiltrasyon
KUF: ultrafiltrasyon katsayısı	vWF: von Willebrand faktör
LDL: düşük dansiteli lipoprotein	VCAM-I:vasküler adezyon molekülü

1-ÖZET

Kardiyovasküler ölümler genel popülasyona göre üremik hastalarda daha sık görülmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) genel popülasyonda olduğu gibi hemodiyaliz hastalarında da benzer şekilde mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyon, hipervolemi ve üremik toksinler gibi risk faktörleri inflamasyon ve oksidatif strese neden olarak, endotel disfonksiyonunun ortaya çıkmasına ve hızlanmış ateroskleroza neden olmaktadır. Tedavi almakta olan kronik böbrek yetmezlikli hastaların % 80 - 90'ı hipertansif ve hipervolemik olduklarından, bu iki risk faktörü en önemli mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir. Birçok merkez, hemodiyaliz hastalarında gelişen hipertansiyonun tedavisinde antihipertansifleri kullanmakta olup tedavide istenilen başarı hipervolemik durum devam etmesi nedeni ile sağlanamamaktadır. Bu çalışmada sıkı volüm kontrolünün inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışma grupları, hemodiyalize giren ve sıkı volüm kontrolü uygulanan hasta grubu (n=20), hemodiyalize giren ve antihipertansif tedavi ile normotansif olan hasta grubu (n=20) ve sağlıklı gönüllülerden oluşturulan kontrol grubu (n=20) olmak üzere 3 gruptan oluşturuldu. Altı aylık takip sonunda grupların tansiyonları kabul edilebilir düzeylere geldiğinde çalışma başlatıldı. Hasta gruplarının ekokardiyografileri kısa interdiyalitik günde yapıldı. Tüm gruplarda MDA, SOD, GSH-Px, ok-LDL, NO, CRP, TNF- α , İL-1, İL-6, PAI-1, Adiponektin ve rutin biyokimya değerleri bakıldı.

Antihipertansif tedavi ile normotansiyon sağlanan hemodiyaliz grubunun kan basınçları kabul edilebilir düzeydeydi. Sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta ekokardiyografik bulgulardan SVKİ ve SVDSCİ, hemodiyaliz ilaç grubuna göre anlamlı şekilde daha iyiydi ($p<0.01$). EF ise sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta daha iyiydi ($p<0.05$). KTO'larda sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta düşük olarak bulundu ($p<0.05$). Oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerine bakıldığında, antihipertansif ilaç kullanan gruba göre sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta bu değerler anlamlı olarak daha düşük düzeylerdeydi. Sıkı volüm kontrolü grubunda antioksidan sistem daha iyi korunmuştu ($p<0.001$).

Nitrik oksit düzeyleri ise her iki grupta da birbirine yakın değerdeydi. Adiponektin ve PAI-1 düzeyleri sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta anlamlı şekilde daha iyiydi ($p<0.05$).

Sonuç olarak, diyaliz hastalarında hipervolemiye bağlı yüksek kan basıncını antihipertansif ilaçlarla tedavi etmeye çalışmak, bozuk olan endotel fonksiyonlarını düzeltmemektedir. Sıkı volüm kontrolüyle, hastaların hipertansiyonları daha iyi kontrol altına alınıp, endotel fonksiyonları da oldukça iyi korunabilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında kan basıncı kontrolü için antihipertansif ilaç kullanımı yerine sıkı volüm kontrolü uygulanması kardiyak fonksiyonları daha iyi korumakta, bunun yanında hastaların daha az oranda oksidatif stres ve inflamasyona maruz kalmasını sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, Hemodiyaliz, Sıkı volüm kontrolü, Oksidatif stres, İnflamasyon

2-ABSTRACT

The Relation Between Strict Volume Control and Inflammatory Markers in Hemodialysis Patients

Cardiovascular deaths are more frequent in uremic patients than general population. Left ventricular hypertrophy (LVH) is an important risk factor for mortality in hemodialysis patient like others. Hypertension, hypervolemia and uremic toxins in chronic renal failure cause endothelial dysfunction and accelerated atherosclerosis by inflammation and oxidative stress. Hypertension and hypervolemia are seen in 80-90% of treated chronic renal failure patients and accepted as two important mortality risk factors. Because of the ongoing hypervolemia, anti-hypertensive treatment are not successful in most centers. In this study we aimed to evaluate the strict volume control on inflammatory and oxidative stress markers.

The study population was composed of patients with strict volume control with hemodialysis (n=20), normotensive hemodialysis patients with anti-hypertensive medications (n=20) and healthy volunteers (n=20). The study was started at the end of 6 months follow up period when the patients blood pressure were came to acceptable levels. Echocardiographic examination of the patients were done at short inter-dialytic day. Routine biochemical parameters, MDA, SOD, GSH-Px, ox-LDL, NO, CRP, TNF- α , IL-1, IL-6, PAI-1 and adiponectin values were examined in all groups.

Blood pressure was in acceptable levels in anti-hypertensive taking group. LVMI and LVEDDI were significantly lower in strict volume control group than anti-hypertensive group ($p < 0,05$). Oxidative stress and inflammatory markers were also significantly lower in strict volume control group than anti-hypertensive drug using group. Antioxidant system was protected better in strict volume control group ($p < 0.001$). Nitric oxide levels were similar in both groups. Adiponectin and PAI-1 levels were significantly better in strict volume control group ($p < 0.05$).

The treatment of hypervolemic hypertension by anti-hypertensive drugs in dialysis patients was not reverse the endothelial dysfunction. On the other hand, better blood pressure control and endothelial dysfunction protection were achieved

by strict volume control. The preference of strict volume control over anti-hypertensive therapy protected cardiac function better and patients were faced to lower oxidative stress and inflammation, in hemodialysis patients.

Key words: Chronic renal failure, Hemodialysis, Strict volume control, Oxidative stress, Inflammation.

3-GİRİŞ

3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon değerinde azalmamanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesininin ayarlanmasında yetersizlik, metabolik ve endokrin fonksiyonlarında bozulma olarak tanımlanabilir. Üremi, kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta KBY ile eş anlamda kullanılmaktadır (1). Kronik böbrek yetersizliği çok sayıda hastalığın neden olduğu, glomeruler filtrasyon hızında (GFR) progresif azalmayla karakterize fonksiyonel bir durumdur. GFR 3-6 aydan daha uzun sürede veya yıllar içinde giderek azalır. Bu azalmanın hızı temelde yatan nedene göre değişkenlik gösterir.

Böbreğin fonksiyonel adaptasyon özelliği nedeniyle renal dokunun % 75 oranında kaybı GFR'de sadece yarı yarıya bir azalmaya neden olmaktadır. Normalde yetişkin hastalarda glomerular filtrasyon hızı 15 ml/dakika'nın altına düşünceye kadar ilerlemiş böbrek hastalığı kendisini belirgin olarak göstermez. Hastalığın erken evresinde böbreklerin sadece fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Homeostaz, sekonder hiperparatiroidizm gibi hormonal değişikliklerle ve glomerülotübüler denge değişiklikleri ile devam ettirilir. Renal fonksiyonlar genellikle korunduğu için klinik belirti veya bulgu henüz yoktur.

Böbreklerin idrarı konsantre ve dilüe etme yetenekleri bozulmaya başlamıştır. Anemi gibi bazı klinik belirtiler ortaya çıkabilirse de genellikle hastalar asemptomatiktir. Enfeksiyon, hipovolemi, obstrüksiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi faktörlerin araya girmesi hastayı hızla üremik tabloya sokabilir. Düzeltilebilen faktörlerin giderilmesiyle sıklıkla hasta tekrar eski durumuna döner (2).

İleri evrede böbreğin ekskresyon, biyosentez ve regülasyon fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması, persistan halsizlik, kemik ağrıları, noktüri gibi klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Bu evrede GFR 20-25 ml/dakikanın altına düşmüştür. Giderek artan azotemi görülür. Son dönem böbrek yetmezliğinin bu semptom ve bulguları "üremik sendrom " olarak bilinir (2).

3.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

KBY sürecinde, altta yatan hastalıklara göre progresyon farklılıkları görülmekte, bazı hızlı ilerleyici glomerülonefritlerde aylar içinde, diyabet ve hipertansiyonda gibi kronik hastalıklarda 20-30 yıl gibi uzamış bir sürecin sonunda KBY tablosu oturmaktadır. Bu uzun ve asemptomatik süreç nedeniyle üremik hasta sayısı tam olarak bilinmemektedir. Ancak KBY oturduğunda ve renal replasman tedavisi endike olduğunda kesin sayılar verilebilmektedir. Türkiye Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt verileri raporlarında 2003 yılında KBY tanısı alan yeni hastaların sayısı 14.902 olarak rapor edilmiştir (3). A.B.D.'de 2002 yılında 100.359 yeni tanı olmak üzere bu yıl içinde toplam 434.308 KBY hastası takibi yapıldığı rapor edilmiştir (4).

3.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybına neden olan hastalıklar Türkiye'de ve dünyada benzer hastalıklara bağlı ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir. Hemen her yerde ilk sırada diyabet, ikinci sırada hipertansiyon ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklara bağlı olmakta ve bu ilk üç neden tüm vakaların %60-80'ini meydana getirmektedir. Türkiye'de KBY etiyolojisi Tablo 1'de özetlenmiştir (3)

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

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

3.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi

KBY'de altta yatan esas böbrek hastalığı ne olursa olsun son dönemde histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstrasellüler matriks artışı, interstisiyel fibrozis ve tübüler atrofi görülür. Bu durum primer hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisiyel nefrit durumları KBY ilerlemesine katkı yapan faktörler olarak saptanmıştır [1].

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

Glomerül filtrasyonu 35-50 ml/dakika altına inmesi ile bulgular görülmeye başlar. İlk bulgular genellikle gece idrara kalkma ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca, üremik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Bu değer 5-10 ml/dakikaya indiğinde son dönem böbrek yetmezliğinden söz edilir ve bu hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Diurnal ritim bozulur ve hastalarda gece idrara kalkma (noktüri) başlar. Klinik tabloların oluşumuna hastalıkların ve kişinin bireysel özellikleri yanında böbreklerin hasarlanma varlığında geliştirdikleri uyum mekanizmaları da katkıda bulunur. Sağlıklı durumdaki, hastalıktan etkilenmemiş nefronlar, filtrasyon miktarını arttırarak ciddi nefron hasarı/kaybı bulunan bir olguda glomerüler filtrasyon değerini ve kreatinini normale yakın korumaya çalışırlar.

Bu süreç çoğu zaman uzun yıllar içine yayılmıştır ve giderek artan tuz ve sıvı retansiyonu sonucunda hipertansiyon meydana gelmektedir. Ortaya çıkan HT kardiyovasküler sistemde ilerleyici yapısal (endotel disfonksiyonu, intima-media değişiklikleri, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi), fonksiyonel (kalpte yüklenme, önceleri EF artışı, daha sonra kalp yetmezliği, sistolik ve diyastolik

disfonksiyon, aritmi, Miyokard infarktüsü) ve sistemik bozukluklara (inme, böbrek yetmezliğinin son safhaya ilerlemesi, anemi, görmenin bozulması, nöropatiler, osteodistrofiler) yol açmaktadır.

HD hastalarında kardiyovasküler hastalıkların patogenezi temelinde sodyum ve sıvı retansiyonuna sekonder oluşan hipertansiyon, bozulan sol ventrikül sistolü ve vasküler endotel hasarı rol oynamaktadır. Ritz ve ark. kronik diyaliz tedavisindeki diyabetli hastaların %96'sı, diyabetli olmayan hastaların %93'ü hipertansiyonlarının kontrolü için antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyulduğunu rapor etmişlerdir (5). Dhakal ve ark. 96 kronik hemodiyaliz hastasının %67'sinin yüksek sistolik kan basıncı (>150 mmHg), yüksek diyastolik kan basıncı (>90 mmHg) olup hipertansiyonun kontrol edilemediğini rapor etmişlerdir (6).

İnterdiyalitik dönemde fazla alınan sıvının hemodiyaliz sırasında tam olarak uzaklaştırılamaması hemodiyaliz hastalarında sıklıkla inatçı hipertansiyona neden olmaktadır. Bu gözlemler Charra ve arkadaşlarına hipotez kaynağı olmuştur ve sıvı fazlalığının tam olarak uzaklaştırılmasını haftada 3 kez 8'er saatlik uzun süreli diyaliz yapmışlardır. Arttırılan tedavi süresi, yavaş ve tam sıvı uzaklaştırılmasına ve antihipertansif ilaçların verilmesine gerek kalmadan hastaların ortalama %98'inde yeterli kan basıncı kontrolü sağlanmasına imkân vermiştir (7).

3.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Hastaların ilk semptomları; halsizlik, idrara kalkma, nefes darlığı, çarpıntı, idrar miktarında azalma, hipertansiyon, el, ayaklar ve göz etrafında ödem en önemli belirtilerdir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde belirtiler çok belirgin olmayabilir. Tek belirti, geceleri sık idrara kalkma olabilir. Gece idrara kalkan bir hastada, başka bir neden yoksa bunun nedeni böbrek yetmezliği olabilir. KBY'de görülen klinik belirtiler Tablo 4'te sunulmuştur (8).

Tablo 2: Kronik Böbrek Yetmezliği klinik belirtileri

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

En hızlı ortaya çıkan bozukluk, atık maddelerin kanda birikmesidir. Bunun sonucu hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, sabah bulantısı, ağızda ve nefesinde kötü koku şikâyetleri olur. Bu belirtilerin hepsine üremi denir. Böbrek plazma akımının yaklaşık %20'si glomerülden filtre olur. Glomerül filtrasyon değerinin ölçülmesi en önemli tanı yöntemlerindendir ve normal değeri 70-145 ml/dakikadır. Kan üre azotu ve kreatinin düzeylerindeki yükselme ya da kreatinin klirensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı kolaylıkla konur. İdrar incelemesi, radyolojik yöntemler, kanın biyokimyasal incelemesi ve diğer laboratuvar incelemeleri böbrek yetmezliğinin nedenini anlamaya yöneliktir. KBY tanısında pratikte en çok kullanılan yöntemlerden birisi, radyolojik yöntemle böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir(8).

3.1.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

Böbreklerin en önemli görevi, vücudumuzdaki zararlı ve atık maddeleri (üre, kreatinin, ürik asit gibi) süzerek vücuttan idrar yolu ile atmaktır. Diğer önemli görevleri, bazı minerallerin (tuz, potasyum, fosfor, kalsiyum, magnezyum), suyun, glukozun ve proteinlerin dengede tutulmasını sağlamaktır. Değişik hormonlar salgılayarak tansiyonu dengede tutmak, kan yapımında ve D

vitamininin kullanılmasında da önemli rolü vardır. Böbrek yetmezliği durumlarında, tüm bu dengeler bozulmaya başlar ama en hızlı ortaya çıkan bozukluk, atık maddelerin kanda birikmesidir. Bunun sonucu hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, sabah bulantısı, ağızda ve nefesinde kötü koku şikayetleri olur. Bu belirtilerin hepsine üremi denir. Böbrek yetmezliği tedavisindeki amaç, bu zararlı maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi 10 ml/dak. altına inince renal replasman tedavisine başlanmaktadır. Renal replasman tedavisine aşağıdaki durumlarda başlanmalıdır:

- * Diüretiklere dirençli volüm yüklenmesi, akciğer ödemi
- * Antihipertansif tedaviye yeterli yanıt vermeyen hipertansiyon
- * Perikardit
- * Üremik ensefalopati
- * Üremik kanama diyatezi
- * İnatçı bulantı ve kusma
- * Plazma kreatinin klirensi 10 mg/dl.

Bu amaçla kullanılan 3 önemli tedavi yöntemi vardır;

1-Hemodiyaliz

2-Periton diyalizi

3-Böbrek transplantasyonu

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

Yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Diyaliz tedavisinin amacı, uygun sıvı ve solüt değişiminin diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Diffüzyon, membranın iki yanındaki

konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Ultrafiltrasyon ise, uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferide eşlik ettiğinden ultrafiltrasyon solüt değişimine de katkıda bulunur. Diyaliz iki şekilde yapılmaktadır (1).

Hemodiyaliz: Hemodiyaliz, kanın vücut dışında bir makine aracılığıyla temizlenip (suni böbrek) vücuda geri verilmesi işlemidir. Hemodiyalizde, kan vücut dışına alınıp, diyalizör olarak adlandırılan bir yapı içindeki sentetik bir yarı geçirgen membran vasıtasıyla diyalizat ile karşılaştırılmakta ve diyaliz işlemini takiben kan tekrar vücut içine alınmaktadır.

Normalde hastanelerin diyaliz ünitelerinde yapılır. Hastanın sağlık durumuna göre haftada 2-3 kez uygulanmalıdır. Her seans yaklaşık 4-5 saat sürmektedir. Hemodiyalizin gerçekleştirilmesi için küçük bir cerrahi operasyona ihtiyaç vardır. Yeterli kan akımının sağlanması için, hastanın arteriyel ve venöz damarı arasında bir pencere (arteriyovenöz fistül) yaratılmalı veya hastanın büyük bir toplardamarına geçici kateter konmalıdır. Bu operasyon hastaya yapılan hemodiyaliz işlemini hızlandırmak ve kolaylaştırmak için uygulanır ve damarların birleştirilmesi şeklinde gerçekleştirilir. Hemodiyaliz atık maddeleri vücuttan hızla ve başarıyla uzaklaştırır.

Periton Diyalizi: Periton, karın boşluğunda bulunan organların etrafındaki zar için kullanılan tıbbi terimdir. Periton zarının (membran) insanlardaki yüzey alanı yaklaşık 2 m²'dir. Periton diyalizinde, hemodiyalizden farklı olarak özel bir membran yerine, periton membranı kullanılır. Son dönem böbrek yetmezliğinde giderek yaygınlaşan bir tedavi şeklidir. Periton diyalizi karın boşluğuna küçük bir ameliyat ile yerleştirilen ince, yumuşak, silikondan yapılmış kalıcı bir tüp (kateter) aracılığı ile yapılır. Periton diyalizi akut (geçici) ve kronik (kalıcı) şekilde uygulanır. Akut periton diyalizi genellikle 72 saat boyunca yapılır ve sonra kateter çıkarılarak sonlandırılır. Kronik (kalıcı) periton diyalizi hayat boyunca devam eder. Bu da iki şekilde uygulanır:

- 1-SAPD (sürekli ayaktan periton diyalizi)
- 2-APD (aletli periton diyalizi)

SAPD: Hastanın vücut yapısına göre çocuklarda 100-1000 ml yetişkin insanlarda 2000-2500 ml kadar özel periton diyaliz solüsyonu karın boşluğuna verilir. Vücuda verilen solüsyon 4-6 saat kadar karın boşluğunda kaldıktan sonra yeni solüsyonla değiştirilir. Bu zaman süresince kanda bulunan üre, kreatinin gibi atık maddeler ve vücutta bulunan fazla sıvı, diyaliz solüsyonuna geçer. Karın boşluğuna diyaliz sıvısının verilmesi ve boşaltılması, yer çekimi ile gerçekleştirilir Bu işleme "diyaliz torba değiştirme işlemi" denir. Diyaliz işlemi hasta tarafından günde 4-5 kez yapılır.

APD: Evde makine aracılığı ile uygulanan periton diyalizi işlemine APD denir. Bu tedavi biçiminde, hasta yatmadan önce set ve solüsyon torbalarını periton diyaliz makinesine yerleştirir ve makinesini önerildiği şekilde programlar. Kişi uyurken gece boyunca (8-10 saat), makine karın boşluğuna diyaliz sıvısını verir, bekletir ve boşaltır. Kişinin durumuna göre tedavide değişiklik yapılabilir (1,8).

Renal transplantasyon: Bir başka insandan (yaşayan veya ölü) alınan böbreğin, böbrek fonksiyonlarını yitirmiş olan hasta insana, cerrahi operasyonla nakledilmesidir. Uygun böbrek bulma zorluğu ve özel sağlık sorunları dolayısıyla oldukça güç bir yöntemdir. Cerrahi operasyon 3-4 saat kadar sürmektedir. Nakledilen yeni böbrek normal böbreklerden daha aşağıda bir seviyeye yerleştirilir. Bu da ameliyatı basitleştirir. Bazen böbreklerin çalışmaya başlaması için bir kaç hafta geçmesi gerekebilir. Bu dönemde tedaviye diyaliz ile devam edilebilir (1,8).

Seçkin bir tedavi şeklidir. Çünkü gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, tamamı yerine getirilir. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden, hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve patolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı, yaşam kalitesi daha iyidir. Canlı vericiden yapılan transplantasyonla 5 yıllık hasta yaşamı % 90-95 civarındadır (1,8).

3.2 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler Hastalık

Hipertansiyonun uzun dönemde arteriyal hasar yapması sonucu iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi yapması sonucunda ise sistolik ve

diyastolik disfonksiyon, kalp yetmezliği meydana gelir. Tüm bunlara bağlı olarak sık ve tehlikeli aritmiler gelişmektedir. KBY hastalarında renal replasman tedavisi endikasyonu gerektiği dönemde koroner arter hastalığı prevalansı ve kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski en yüksek düzeye ulaşmıştır (9). Bu hastalıklar başlıca miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler ve inme olmaktadır. Diyaliz tedavisinin ilk yılında kardiyovasküler nedene bağlı ölümler en önde gelirken, uzun süredir diyaliz yapılan hastalarda sıklık daha az orandadır ve diyalizin kendisinin hızlanmış ateroskleroz yaptığı görüşüne karşı, iyi diyaliz ile hızlanmış aterosklerozun azaltılabildiği görüşü öne sürülebilir (10). Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık risk faktörleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Kronik üremide koroner arter hastalığı ve kardiyomiyopati risk faktörleri

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

*: uzun dönem çalışmalarla kronik üremili hastalarda kardiyovasküler riski kanıtlanmış

Serebrovasküler Hastalık

Renal replasman tedavisi altındaki hastaların yaklaşık %10'unda inme görülür. KBY hastalarının karotid damar plakları olanlarda inme görülme sıklığı artmıştır. Yumuşak aterosklerotik plakları olan KBY hastalarına göre aşırı sert kalsifiye plakları olanlarda inme daha sıktır ve bu yönü ile klasik ateroskleroza göre KBY hastalarında karotid hastalığı patogenezi ve gelişimi farklıdır (11).

Periferik Vasküler Hastalık

Diabetli ve önceden aterosklerozu olan diyaliz hastalarında periferik damar hastalığı (PDH) riski artmıştır. PDH diyaliz hastalarında diyaliz tedavisi

alma süresi, hipoalbuminemi, düşük Parathormon düzeyi ve düşük diyastolik kan basıncı ile ilişkiliyken, hiperlipidemi veya hipertansiyon ile ilişkili bulunmamıştır. Bariz kalsifikasyonlu periferik arter darlıkları sıklıkla vardır ancak endoluminal tıkanıklık bulgusuna pek rastlanmaz. Proksimal ateroma nazaran periferik gangrenler sıklıkla küçük damar hastalığı veya kalsifik üremik arteriyolopati durumlarında daha sık meydana gelir (12).

Hızlanmış Hipertansiyon

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

KBY hastalarına hızlanmış hipertansiyon durumu yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir, muhtemelen yaygın ekstra renal damar hastalığı şiddetli hipertansiyon ile sonuçlanır (12).

3.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon

KBY’de yüksek sistemik kan basıncı (SKB) durumu, böbrek ekskresyon işlevinde azalmanın başladığı andan itibaren yıllar içinde ilerleyerek neredeyse genelleşmiş denecek kadar sık görülür. Hem glomerülonefrit, reflü nefropatisi ve diyabetik nefropati gibi primer böbrek hastalıkları hem de sistemik ateroskleroz ve hipertansiyon gibi tanımlanmış bozukluklar böbrekte hasar riskini arttırır. Sıklıkla esansiyel hipertansiyon olarak tabir edilen bozukluk böbrek yetmezliğinin ‘hipertansif nefroskleroz’ temelini oluşturur (12).

KBY hastalarında ‘Böbrek hastalığı ve diyet düzenlenmesi’ çalışması bilgilerine dayanılarak 1.795 hastadan %83 ünde hipertansiyon saptanmıştır (13).

1960-1970’li yıllarda KBY hastalarında HT iki ana mekanizmaya dayalı olarak açıklanmıştır. İlki “Tuz ve Volüm bağımlı HT” iyi bir kuru ağırlık sağlanması yanında antihipertansif ilaç kullanılmaksızın kontrol altına

alınabilirken, ikincisi “Renin bağımlı HT” olup kuru ağırlığa ulaşılmasına ve bazı antihipertansiflerin kullanılmasına rağmen kontrol altına alınamayan ve sadece bilateral nefrektomi yapıldığında yanıt alınan HT durumu olarak tanımlanmıştır (14). Uzun yıllar boyunca KBY de görülen hipertansiyon basitçe ‘volüm bağımlı’ ve ‘renin bağımlı’ olarak ayrılmıştır. Bu görüşlerin dışında klinik olgular olsa da hipertansiyon olgularının büyük çoğunluğu bunlar arasındadır. Mantıken volüm bağımlı hipertansiyonda diyet sodyum kısıtlaması ve/veya natriüretik tedavi (diüretik), renin bağımlı hipertansiyonda ise beta blokerler, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Anjiyotensin resptör blökerleri kullanılır. Böbrek hastalığına ikincil gelişen hipertansiyon tam olarak açıklanmamış olmakla ve etiyolojide multifaktöriyal durumların olması nedeniyle kan basıncı kontrolü yeteri kadar sağlanamamaktadır (12).

Sonraki yıllarda HT oluşumuna katkı yapan üremik ortam ve volüm değişiklikleri konularında yoğunlaşmalar olmuştur. Parathormon (15), hiperkalemi, homosistein (16), nöropeptid Y (17), hiperürisemi (18), hipokalemi (19) ve üremik toksinler (20) incelenmiş, katkıları ortaya konmuştur.

KBY hastalarında HT multifaktöriyal bozukluk olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte en önemli katkı interdiyalitik dönemde 3-4 kg gibi ağırlık artışı ve özellikle ekstra sellüler volümü genişletmesi ile ortaya çıkmaktadır. Kuru ağırlığı doğru saptayıp her seansta interdiyalitik sıvı ve tuz yeteri kadar uzaklaştıran, haftada 24 saatlik uzatılmış HD yapan Tassin grubu (21) hastalarına karşı haftada 12 saat standart HD yapılan (22,,23) hastalardan yaklaşık 10 yıl daha fazla yaşadıkları saptandığında volüme dayalı HT fizyopatolojisi bu birçok nefroloğu şaşırtmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında nonfarmakolojik hipertansiyon tedavisi; Clyde Shields diyaliz yapılan ilk hasta olmuştur (1960). Malign HT durumu agresif UF yapılarak KB normalleştirilmiştir. Diyalizin bu erken çağlarında Scribner (24) gibi diğer otörler HT kontrolünde en önemli yolun UF olduğunu kabul etmişlerdir. Bu etkili strateji daha sonraları Tassin grubu (25) tarafından çarpıcı hasta yaşam oranları ortaya koyularak teyid edilmiştir. Sıkı tuz kısıtlanması ve yeterli diyaliz yapılması hipertansif KBY hastalarında başarılı KB kontrolünün temel taşıdır.

Kronik böbrek hastalıklarındaki hipertansiyonda birkaç önemli mekanizma düşünülür. İlki hastaların çoğunluğunda özellikle diyaliz hastalarında volüm artışı söz konusudur. İkincisi KBY ve Polikistik böbrek hastalığında (normal ekskretuar işlevi vardır) sempatik sistemin aşırı çalışması hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olur. Bilateral nefrektomi ile sempatik hiperaktivitesi ortadan kaldırılan hastalarda sempatik sinir sistemi merkezine afferent sinyallerin gitmediği gösterilmiştir. Özellikle böbrek hastalığına ikincil gelişen sempatik hipertansiyonlu hastalarda bu afferent sinyalin aslında Anjiyotensin II olduğu gösterilmiştir. Bu hastalara Anjiyotensin dönüştürücü enzim blökeri (ADEB) verildiğinde sempatik sinir hiperaktivitenin düzeltildiği kanıtlanmıştır. KBY hastalarında HT oluşumunda diğer mekanizmalar arasında serumlarında Nitrik oksit (NO) sentazın doğal inhibitörü Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyleri artmıştır. NO güçlü bir vazodilatatördür, hayvanlarda NO sentezi inhibe edildiğinde hipertansiyon meydana getirilmiştir. Hastalıklı böbreklerden devamlı ve ısrarlı renin salınması hipertansiyonu artırır. Eritropoetin kullanılarak anemi düzeltildiğinde hipertansiyonda alevlenmeler, kortikal kanamalar ve nöbetler şeklinde ensefalopati sendronları görülür. Anemi hızla düzeltildiği durumlarda bu komplikasyon daha belirgin olur (20).

3.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipervolemi

İlginç olarak 1970’li yıllarda HD hastalarındaki HT kontrolü uzatılmış HD seansları, ultrafiltrasyon ve düşük sodyum diyeti ile yapılırken çok az sayıdaki hastada antihipertansif ilaç gereksinimi duyulmuştur (14). Günümüzde kısa diyaliz seansları yapılması sodyum retansiyonu ve hipertansiyona neden olmaktadır (26).

Tuz alımı ve esansiyel HT arasındaki kapalı ilişki epidemiyolojik (27), uzun dönem takip çalışmaları (28) ve hayvan deneyleriyle (29) gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tuz alımı arttıkça HT riskinde bariz artış olduğu vurgulanmaktadır. Diğer tarafta tuz alımı kısıtlanmasıyla yükselmiş olan KB düzeyleri düşmekte veya inme gibi HT sekellerinde azalma saptanmıştır (30, 31).

Sistolik KB sıklıkla volüm bağımlıdır ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Tekrarlayan volüm yüklenmeleri sol ventrikül dilatasyonu ve sol

ventrikül hipertrofisine ve sonuçta erken ölümlere neden olur. İnterdiyalitik kilo alımı (İDKA) ve mortalite arasında ters ilişki vardır, düşük kilo alımlarında bu hastalar daha uzun yaşarlar (32).

Böbrek fonksiyonları azalması devam ederken tuz alımı kısıtlanmazsa pozitif sodyum balansı oluşmakta, ekstrasellüler volüm genişlemekte ve sonuçta hastaların %90'ından fazlasında hipertansiyon gelişmektedir. Normotansiflere kıyasla hipertansif böbrek yetmezlikli hastalarda değiştirilebilir sodyum miktarlarının daha fazla olduğu saptanmıştır (33). Kreatinin klirensi 20 ml/dk altına indiğinde tüm hastalarda HT oluşur (34) bu hastalara sodyum infüzyonu yapıldığında intrasellüler volüm değişmeden ekstrasellüler volüm genişlemekte ve HT şiddetlenmektedir (35). Plazma volümünde genişleme olması yanında vasküler rezistans değişmediği zaman kardiyak output arışı ve sonuçta KB artışı ile sonuçlanmaktadır (34).

Diyaliz hastalarında iki seans arasında total vücut sodyumu ve suyu (ESV) artar ve bu duruma interdiyalitik kilo alımı (İDKA) denir. Diyaliz sırasında bu sodyum ve su fazlalığı atılarak normal sodyum dengesine ulaşırsa hastalar normovolemik ve normotansif olurlar. HD hastalarında ESV genişlemesi çok iyi gösterilmiştir (36, 37). ESV kontrolü sağlandığında HD hastalarında (14, 25, 37, 38) ve PD hastalarında (39) kan basıncı kontrolünün daha kolay sağlandığı kanıtlanmıştır. KB ve SVH geriletilmesi her seansta kuru ağırlığa ulaşılması ile sağlanabilir (40). Bu başari lamadığında volüm yüklenmesi olur ve KB kontrolü çok zorlaşmaktadır (41). Genellikle seans uzatılmaları veya ekstra senslara ihtiyaç duyulmaktadır (42, 43-45). Küçük prospektif bir çalışmayla intensif UF yapılan 19 hastanın KB 118/73 mmHg, sol ventrikül kitle indeksi, kardiyotorasik indeksi, sol ventrikül sistolik ve diastolik çapları 12 ay sonunda önemli derecede geriletildiği gösterilmiştir (44).

Sıvı kısıtlanmasına karşı sodyum kısıtlanması, tuz alımıyla ve osmolarite artışıyla birlikte susama merkezi uyarılır. Tersine osmolaritesi düşen kişilerde su içme isteği baskılanır. Diyaliz hastalarında en büyük tehlike su alımı değildir. Su alımını kısıtlamak yerine tuz alımını kısıtlamayı öğretmek ve uygulatmak diyaliz hastaları için çok büyük önem taşır. Prospektif bir çalışmada su ve tuz alımlarının İDKA üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Bir gruba çok kısıtlanmış tuz diyeti

(5 gr/gün) yanında susadıkça su içmeleri serbest edilmiş. Bunlarda İDKA 1.9 ± 0.2 kg olurken, kontrol grubunda 2.8 ± 0.2 kg saptanmış. Sıkı tuz kısıtlanmış hastalar daha az susamış ve günlerini daha konforlu geçirdiklerini tarif etmişler (44).

Framingham kalp çalışması ve yüksek kan basıncının korunması, saptanması, yaklaşımı ve tedavisi ile ilgili Amerikan ulusal komitenini yedinci raporunda (JNC-VII) sistolik KB'nın diyastolik KB'dan daha önemli kardiyovasküler risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (46,47). Yüksek SKB nabız basıncında artışa yol açarak HD hastalarında ölümlerin ana göstergesi olarak kabul edilmektedir (48). Hipertansiyonun hem genel hem diyaliz popülasyonunda ölüm riski ile olan ilişkisi yeni çalışmalarla ortaya konmuştur (7,49-53).

Kan basıncı kontrolünde çeşitli regülasyon mekanizmaları işler (renal, hormonal, hemodinamik, nöral, humoral), bunlardan birinin bozulması diğerlerinde büyük değişikliklere yol açabilir (54). 3-4 saatlik kısa diyaliz yapılan hastalarda KB kontrolü ilaç kullanımına rağmen çok düşük düzeylerde olurken (54), aksine 8 saatlik uzun diyaliz yapılanlarda doğru kuru ağırlığa ulaşıldığında HT hemen hiç olmamaktadır (38).

3.5 Oksidatif Stres

Oksidatif stres (OS), pro-oksidan bileşiklerle anti-oksidan mekanizma arasındaki dengenin, oksidan bileşiklerinin artması yönünde bozulması ile sonuçlanan, doku hasarı olarak tanımlanır (55, 56). Pro-oksidanlar reaktif ürünlerdir. Bunlar, reaktif nitrojen ürünleri (RNS) ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) olarak iki gruba ayrılırlar. ROS, süperoksit radikalleri (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrik oksit (NO), peroksit radikalleri (ROO^*), hidroksil radikalleri (OH^*) ve hypoklorus radikalleridir ve hücrede normal metabolik bir olayın ürünüdürler (4).

Oksidatif bileşiklerin oluşumu, fizyolojik olarak, doku tamiri ve inflamasyonda önemli bir basamaktır ve maling hücrelere ve mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmasının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (58). ROS, makrofaj ve damar düz kas hücreleri gibi çeşitli hücrelerde bulunabilir. ROS düşük konsantrasyonda, hücresel cevabın fizyolojik mediatörü gibi davranırken, yüksek konsantrasyonlarda hücre zararına neden olmaktadır.

Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Bunlar (59):

- 1-Hücre membranındaki proteinlerini yıkarak hücreleri öldürmek,
- 2-Membran lipid ve proteinlerini yok ederek hücre fonksiyonunu engellemek,
- 3-Nükleer membranı geçerek, nükleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek,
- 4-Bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek, bağışıklık sistemini bozmaktadır.

Bu etkiler, DNA mutasyonları, hücre ölümleri ve hastalıkları gibi hasarlara neden olur. Bunu;

a-Membran lipidlerinin peroksidasyonu: Serbest radikaller, hücre membranına saldırdıklarında membran stabilizasyonunu ortadan kaldırarak, hızlı hücre ve doku bozulmalarına neden olurlar.

b- Disülfid bağı oluşumu: Glutatyon (GSH) gibi tiyollerin (R-SH) oksidasyonu tiyol ve oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Her ne kadar hidroksil radikallerinden daha zayıf olsalar da tiyol radikalleri bazı biyolojik sorunlara neden olurlar. Bunlar sülfür merkezli radikallerdir (RSH) ve proteinlerdeki homolitik füzyon (sülfürlerin karşılıklı bağlanması) reaksiyonları, disülfid bağı oluşturur. Bu da proteinlerin konfigürasyonlarını bozarak vücuttaki metabolik aktivitelerini engeller.

c- DNA hasarı: Bir canlının elektromanyetik, ultraviyole ve X-ışınlarına maruz kaldığı sırada DNA, hidroksil radikallerinin de saldırısına uğrayabilir. Serbest radikal etkisiyle DNA'nın yapısının değişmesi mutasyonlara ve hatta canlının eşey hücrelerindeki mutasyona bağlı olarak döllerin ölmesine neden olur (55-58).

3.5.1 Oksidatif Stresin Kaynağı

Vücutta ROS'un en önemli kaynakları, mitokondrideki elektron transport zinciri ve endoplazmik retikulumdur. Hücresel enerji metabolizması, ATP'yi temel alır. ATP, elektron transport reaksiyonu içinden geçer ve burada O₂, elektron ve H⁺'i alır ve sonra nihayet suya indirgenir (59).

Mitokondriyal oksidanlar, zararlı etkilere neden olabilir ve nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi hücresel yaşlanmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Fagosit oksidan üretim sistemi, moleküler oksijenin tek değerli oksijene indirgenmesi yoluyla, ROS'un üretiminin uyarılmasını temel alır. Uygun uyarıya maruz kalmayı takiben, hem polimorfonükleer nötrofiller hem de monosit-makrofaj aktive olur ve onların oksijen tüketimi artar.

NADPH-oksidaz enzim sistemi, oksijeni, stabil olmayan ve hemen H_2O_2 dönüşen $O_2^{\cdot-}$ a indirger. Hem $O_2^{\cdot-}$ hem de H_2O_2 daha güçlü antioksidanların üretimi için prekürsördürler. $O_2^{\cdot-}$ ve nitrik oksit yüksek RNS (nitrosativ stres) oluşturmak için birbirini etkiler. H_2O_2 , intrasellüler demir ile hidroksil radikallerini oluşturmak için reaksiyona girer. Bunlar hücre membran lipid degradasyonu, protein agregasyonu ve DNA hasarı yapar. Dahası, H_2O_2 , miyeloperoksidaz (MPO) için substrattır. Klor (Cl^-) varlığında MPO, H_2O_2 'i hipoklorik asite (OCl^-) çevirir (klorinativ stres). Bunlar bir çok molekülü okside edebilen güçlü bileşiklerdir. ROS, oksidan üretimini arttıran pro-inflamatuar sitokinlerle beraber salınırlar (55).

3.5.2 Oksidatif Stres Belirleyicileri

Oksidanlar, yarılanma ömrü sadece saniyeler olan reaktif bileşiklerdir. Bu yüzden onların in vivo tayinleri genellikle mümkün değildir. Tersine, lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler oksidatif radikallerce modifiye olduktan sonra, yaşam süreleri saatlerden haftalara kadar uzar.

Lipid oksidasyonu süresince, stabil olmayan hidroperoksit, daha küçük ve stabil ürünlere yıkılır (acrolein, malonildialdehid, 4-hidroksineonanal, tiobarbitürik asit-reaktif maddeler yada F_2 -isoprostane). Bunlar, araşidonik asit oksidasyonunun primer ürünleridir ve in vivo hücre membran fosfolipitlerinin serbest radikal saldırısının bir belirleyicisi gibi görev yapar. Lipid oksidasyon son ürünlerinin artmış düzeyleri ve okside olmuş düşük-dansiteli lipoproteinlere karşı direkt olarak oluşan spesifik antikorların varlığı, artmış oksidatif stresin gösterilmesinde yararlı bir belirleyicidir (55). (Şekil 1)

3.5.3 Antioksidan Savunma Sistemi

Oksidanları etkilerini ortadan kaldıran, oluşumlarını engelleyen ya da etkilerine karşı çıkabilen bileşik ve tepkimelere antioksidanlar denir. ROS'un

zararlı etkileri, hem enzimatik hem de non-enzimatik antioksidan sistemlerin doğal olarak var olması ve serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi ile önlenir. Oksidatif stres ve anti-oksidan belirleyicileri Tablo 6’da sunulmuştur.

Vücutta bulunan ve diyetle alınan antioksidanlar vardır. Antioksidanlar intrasellüler ve ekstrasellüler olarak ayrılabilir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz intrasellüler enzimatik anti-oksidadır.

SOD, enzimatik antioksidan savunma sisteminin ilk basamağı olarak, O_2^- ‘nin H_2O_2 ’e dismutasyonunu hızlandırır. Katalaz, H_2O_2 ’i suya indirger.

Tablo 4 Oksidatif sistem ve anti-oksidan belirleyicileri

Oksidatif sistem belirleyicileri	Anti-oksidanlar
Lipid peroksidasyon	Enzimatik
Acrolein	Superoksit dismutaz
Malonildialdehid	Katalaz
4-Hidroksinonenal	Glutatyon peroksidaz
Tiobarbitürik asit-reaktif maddeler	Non-enzimatik
F ₂ -isoprostane	Glutatyon
Artmış lipid oksidasyon ürünleri	E vitamini
Okside LDL antibadiler	C vitamini
Protein oksidasyonu	Ferritin
Artmış okside protein ürünleri	Transferin
Karbonhidrat oksidasyonu	Albümin vb...
Artmış glikozilasyon son ürünleri	Serüloplazmin
Nükleik asit oksidasyonu	Melatonin
8-Hidroksil-2’-deoksiguanozin	

Selenyum içeren glutatyon peroksidaz (GSH-Px), tüm organik lipid peroksitleri indirger ve bir hidrojen donörü gibi GSH’a ihtiyaç duyar (55). En önemli, aktif non-enzimatik hücrel antioksidan GSH olarak gösterilir ve bu H_2O_2 , OH^- ve klorlanmış antioksidanların yakalayıcısıdır. (Tablo 7)

SOD, enzimatik antioksidan savunma sisteminin ilk basamağı olarak, O_2^- ‘nin H_2O_2 ’e dismutasyonunu hızlandırır. Katalaz, H_2O_2 ’i suya indirger. Selenyum içeren glutatyon peroksidaz (GSH-Px), tüm organik lipid peroksitleri indirger ve bir hidrojen donörü gibi GSH’a ihtiyaç duyar (55). En önemli, aktif non-enzimatik

hücrel antioksidan GSH olarak gösterilir ve bu H_2O_2 , OH^- ve klorlanmış antioksidanların yakalayıcısıdır. (Tablo 7)

3.5.4 Non-enzimatik Antioksidanlar

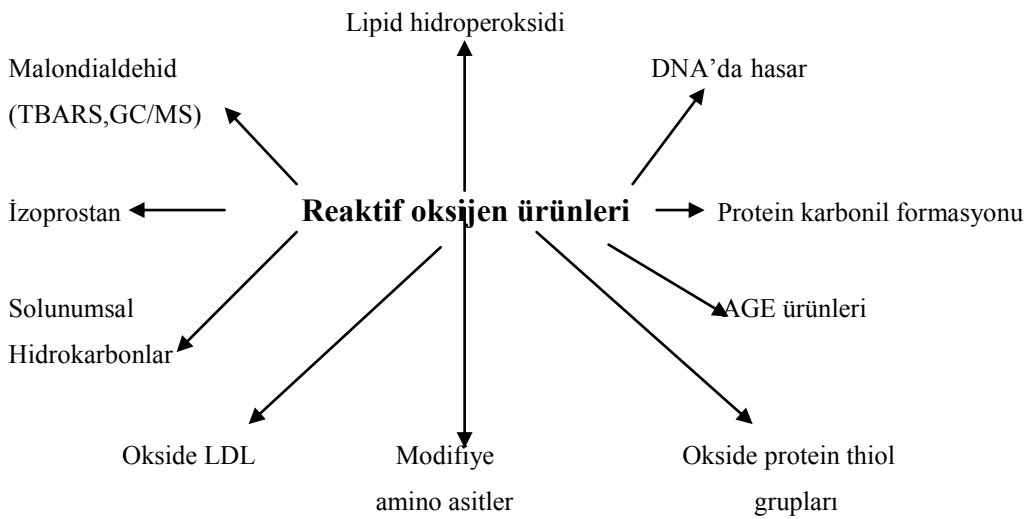
E vitamini

E vitamini, hücre membranını lipid peroksidasyonuna karşı koruyan ilk savunma hattıdır. Tokoferol ve selenyum lipid peroksitlere karşı birbirlerinin etkilerini güçlendirir.

E vitamini vücuttan selenyum kaybını önler. α -tokoferol gibi bazı antioksidanlar hem intra hem de ekstrasellüler yerleşimlidir. Membranlarda ve plazma lipoproteinlerinde bulunur (55). Ekstrasellüler non-enzimatik antioksidanlar arasında, transferin, albümin ve seruloplazmin bulunmaktadır.

C vitamini

C vitamini, O_2^- ve OH^- radikal yakalayıcısıdır ve organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici bir ajan olarak kullanılır. C vitamini, moleküler oksijen, nitrat ve sitokrom a ve c gibi bileşiklerin indirgenmesine olanak sağlar. Ferritin, transferin ve hatta albümin transizyon metal iyonlarını tutarak, non-enzimatik anti-oksidan etki sağlarlar (56).



Şekil 1: Biyolojik sistemde oksidatif stresi değerlendirme belirleyicileri (58).

Tablo 5 Çeşitli dokularda oksidatif stresde önem taşıyan tepkimeler (56).

Süperoksit üretilmesi	$O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$
NADPH-oksidaz	$2O_2 + NADPH \rightarrow 2O_2^- + NADP + H^+$
Süperoksit dismutaz	$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Katalaz	$H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
Glutasyon peroksidaz	$2GSH + R-O-OH \rightarrow GSSG + H_2O + ROH$

3.5.5 Enzimatik Anti-oksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD, EC 1.15.1.1, süperoksid; süperoksit oksidoredüktaz).

Toksik süperoksit radikallerini elimine eder. Süperoksit genellikle oksidan olarak rol oynar ve epinefrin, katekoller ve dehidrogenaza bağlı NADH'ın oksidasyonuna neden olurlar. Süperoksit, aynı zamanda, indirgen olarakta rol oynayıp, Sitokrom c molekülünü indirger.

Hücrelerde iki şekilde bulunur. Birinci şekli, öncelikle sitoplazmada bulunur ve Cu ve Zn içerir (Cu, ZnSOD). Diğer şekil, mitokondri bulunur ve Mn içerir (MnSOD). Cu, ZnSOD Down's sendromlu yada üremili hastaların eritrositlerinde, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastaların serumunda artmıştır. Alkolik karaciğerde, plazmada Cu, ZnSOD aktivitesi azalmış, MnSOD aktivitesi artmıştır (57,58). Mikroorganizma türleri üzerinde yapılan çalışmalarda, aerobik ve aerotolerans türleri SOD içerdiği halde, anaerobların bu enzime sahip olmadığı görülmüştür. Bu enzim, oksijen tarafından uyarılır. Bu uyarı sonucu hücre içinde enzimin düzeyi artar. Solunum yapan hücrelerin yaşaması için bu enzim gereklidir.

Tüm solunum yapan organizmalarda, O_2^- spontan ya da enzimatik olarak kolayca oluşur ve SOD tarafından katalize edilerek organizmadan temizlenirler. Yalnız, solunum yapan hücreler O_2^- üretebilirler. Bundan dolayı, sadece bu hücreler, O_2^- 'e karşı koruyucu bir mekanizmaya ihtiyaç duymaktadır.

Kompleks sistemlerde SOD'un lipid peroksidasyonunu önlediğini gösteren kanıtlar vardır. Bunlar:

1-Membranların X ışınına maruz kalması, lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu durumda SOD koruyucudur.

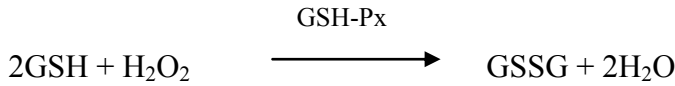
2-Mitokondrinin izole edilmiş iç membranı, glutatyonun aerobik solüsyonu ile inkübe edildiğinde, perokside olur. SOD, bu lipid peroksidasyonunu önlemektedir.

3-Glutatyonun neden olduğu mitokondri harabiyeti, SOD tarafından önlenir.

4-Süperoksit ile oksitlenen Dialurik asit, E vitamini eksik rat eritrositlerinde hemolize neden olur. SOD, bu hücrelerin zarar görmesini engeller.

5-Bakteriler süperoksite maruz kaldıklarında, ölürlere ve SOD bu durumda korumayı sağlar. (58).

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px, EC 1.11.1.9). Eritrositler ve diğer dokularda, prostetik grup olarak selenyum içeren bir enzim olan glutasyon peroksidaz, indirgenmiş glutasyon aracılığı ile hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitlerin yıkılmasını katalize eder ve zar lipidleri ile hemoglobini peroksitlerle okside olmaktan korur. Bu enzim, indirgenmiş glutasyonun oksidasyonu ile hidrojen peroksidin detoksifikasyonunu katalize eder.

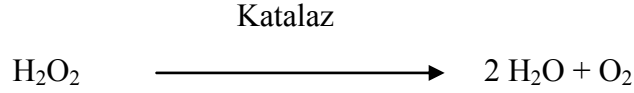


Bu reaksiyon ile hidrojen peroksit eritrositlerden uzaklaştırılır. Hidrojen peroksidin birikmesi hemoglobinin methemoglobine oksidasyon hızını artırarak, eritrositlerin yaşam süresini kısaltmakta ve eritrositlerin yaşamını kısaltmasından dolayı bu reaksiyon önemlidir. Bir hemolizatta, GSH-Px varlığında, hidrojen peroksidin katalize olması ile GSH'ın oksidasyon oranını ölçmektedir. GSH'ın hızlı kaybı, reaksiyona eksojen olarak GSSG-R (glutasyon redüktaz) ve NADPH eklenmesi ile aynı konsantrasyonu koruması sağlanır. GSSG hızla indirgenir.



Kanda iki tip glutasyon peroksit bulunmaktadır. 1) eritrositlerde, 2) ekstrasellüler ortamda. Her iki enzim de aktif bölgelerinde selenyum içermektedir (60, 61, 62).

Katalaz (CAT, EC 1.11.1.6). 4 Hem grubu içeren bir hemoproteindir. Hidrojen peroksidi suya çevirir. Katalaz elektron alıcı ve verici olarak hidrojen peroksidi kullanır.



Katalaz, kan, kemik iliği, müköz zarlar, böbrek ve karaciğerde bulunur. Peroksizomlardaki toplam proteinin % 40 kadarını oluşturur. (60,61).

3.5.6 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

KBY’i, organizmada toksik ürünlerin arttığı bir durumdur. Toksik ürünler arasında, reaktif oksijen türleri bulunmaktadır. Bunlar, özellikle tüm hücre membranlarına zararlı olabilmektedir. Kronik böbrek hastalarında görülen anemi, ateroskleroza eğilim artışı ve yaşam süresinin kısalması gibi fizyopatolojik durumlardan esas olarak artmış reaktif oksijen türlerinin sorumlu tutulabileceği bir çok çalışmada bildirilmektedir.

Kronik böbrek hastalarında oksidan ve antioksidan sistemleri arasındaki dengenin bozulması nedeni ile bu hastalarda oksidatif stres belirleyicileri artmıştır (63). Bunlar arasında, tiobarbiturik asit-reaktif maddelerinde artma ve artmış lipid peroksidasyon belirleyicisi olan malondialdehid’in (MDA) periferik mononükleer hücrelerde, trombosit, eritrosit ve plazmada konsantrasyonunun artması gösterilmektedir. KBY’i olan hastalarda, lipid hidroperoksitlerin düzeyinin artması, GSSG’nin artmış düzeyleri, GSSG/GSH oranının artması ve LDL’nin oksidasyona karşı direncinin azalması görülmektedir. Tüm bu belirleyiciler, KBY’i olan hastalarda, hücresel ve sistemik oksidatif stresin varlığını ve antioksidan sistemin yetersizliğini göstermektedir (64,65). KBY hastalarında birkaç anti-oksidan savunma mekanizmasında yetersizlik olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bunlar;

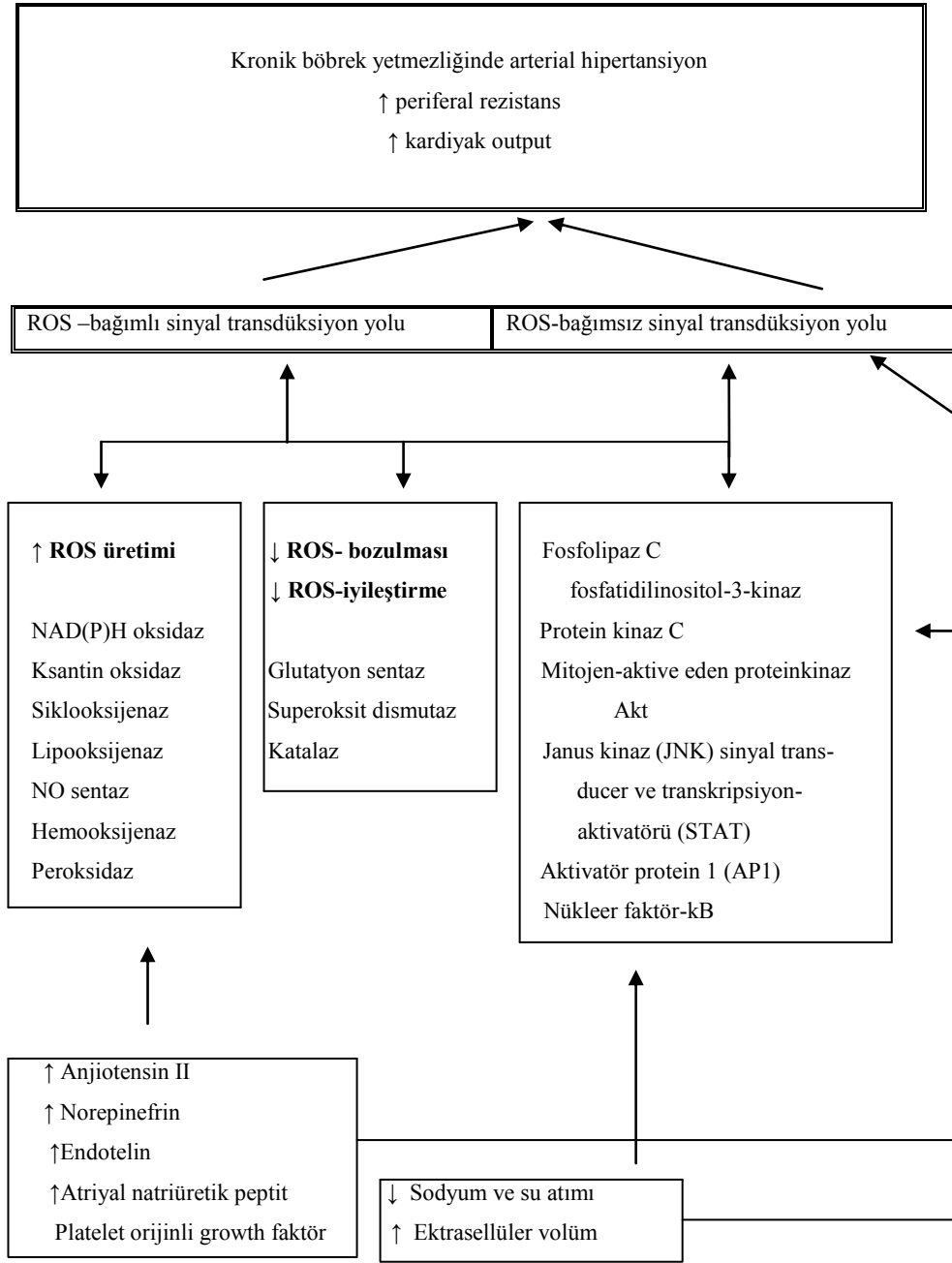
- * C vitamini düzeyinde azalma (hiperkalemiden kaçınmak için taze sebze ve meyve yememe, diyaliz süresince vitamin kaybı),
- * E vitaminin hücre içi düzeyinin azalması,
- * Selenyum konsantrasyonunda azalma ve
- * GSH sisteminde yetersizlik.

Hemodiyaliz, öncelikle biyo-uyumsuz membran ve endotoksinler nedeniyle, oksidatif stresin kısa süreli tekrarına neden olur. Hemodiyaliz süresince, ROS’un kan düzeylerinde direkt artışı tüm kan kimyasına bakılarak

gösterilebilir. Üremik hastaların nötrofili, ROS'un aşırı üretimini göstermektedir. Bazı lipid ve protein oksidasyon ürünlerinin kan düzeyleri bu hastalarda artmıştır (66, 67).

Oksidatif stresin endotelial disfonksiyona ve ateroskleroza ve bu yüzden kalp damar hastalıklarına neden olduğuna inanılır. Diyaliz hastalarında, LDL'deki kalitatif değişiklikler arasında, okside LDL düzeylerinde artma ve anti-okside LDL antikor titrelerinde yükselme bulunabilir. Diyalizle ilişkili amiloidoz oksidatif stres artışına bağlı olabilir. Oksidatif stresin, hastanın sağ kalım süresini olumsuz etkileyen malnütrisyonun önemli bir nedeni olduğu ileri sürülmektedir. Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar da, oksidatif stresin hipertansiyon patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, oksidatif stresin bir belirleyicisi olan MDA düzeyleri ile aterosklerozis gelişmesi arasında ilişkinin varlığı gösterilmiştir (55, 68).

Yaygın heparin kullanımı da oksidatif stresi arttırabilir. Çünkü heparin plazma lipolitik aktivitesini artırır. Diyalizin heparinsiz ortamda yapılması ile oksidatif stres oluşumunun azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, hemodiyalizin oksijen radikallerini oluşturduğu ve hemodiyaliz hastalarının sürekli oksijen radikal stresine maruz kaldığı ve bunun da DNA hasarına, proteinlerin kimyasal değişimine, hücre hasarına, lipid peroksidasyonuna, dolaşım bozukluklarına sebep olduğu anlaşılmıştır. Uzun dönemde hemodiyaliz hastalarındaki pek çok komplikasyonun oluşmasında oksijen radikalleri primer rol oynayabilmektedir (69). Hipertansiyonda bozulmuş endotelyuma bağlı olarak siklooksijenaz ve NO'ı inaktive eden süperoksit anyonu yapımında bir artma olduğu düşünülmektedir (70) (Şekil 2).



Şekil 2 Üremik hastalarda hipertansiyona katkıda bulunan faktörler ve ROS (59).

3.5.7 Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon

Hemodiyaliz hastalarında yükselmiş C-reaktif protein (CRP) ve hipoalbuminemi bağımsız ve güçlü iki mortalite göstergesidir. Albümin negatif akut faz reaktanıdır. Her ikisinde artmış proinflatuar sitokin düzeyleri, fibrinojen, solübl adezyon molekülleri ile ilişkilidir ve tümüde kötü durumu yansıtır. Bu bozuklukluklar endotel disfonksiyonunu kanıtlar. Bunları ilk

tetikleyen ve akut faz yanıtına neden olan durumlar tam olarak anlaşılmamıştır (71). Hipoalbüminemi aynı zamanda ilerleyici sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı ile ilişkilidir. Malnütrisyon ve hipervolemiye bağlı olsa da belirgin hipoalbümineminin esas nedeni inflamasyondur. KBY hastalarında vasküler hastalık için bu faktörler olsada malnütrisyonun beraberinde azalmış vitamin B₆, vitamin B₁₂ ve Folat alımı; hiperhomosisteinemi ve arginase nitrik oksid düşüklüğüne neden olur (12). Son yapılan yayınlarda KBY hastalarında kronik inflamasyona yol açan ana nedenin volüm yüklenmesi olduğu ortaya konmuştur (72-75).

3.6 Adiponektin

Yağ dokudan salınan adiponektin; 244 aminoasit içeren bir glikoproteindir (76, 77). Adiponektin kollagen VIII ve kompleman C1'e benzeyen, insülin sitümülasyonu ile salgılanan bir hormondur. Plazmada 2-25 µg/ml kadar bulunan adiponektin salgılandıktan sonra plazma kollagen I, III, V' e bağlanır, II ve IV'e bağlanmaz. Adiponektin endotelial adezyon moleküllerinin VCAM-I, ICAM-I ve E-selektin ile ilişkisini inhibe eder ve inflamatuvar sitokinler(TNF-α gibi) ile ilişkiyi tetikler (78, 79). Bezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür. İnv ivo koşullarda kronik uygulamalarda, Adiponektin enjeksiyonları plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. Adiponektin'in insülin direncini bir çok dokuda düzelttiği de saptanmıştır (78, 80, 81). Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulamamış olmakla beraber özellikle endotelial hücreler ve makrofajlarda anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu saptanmıştır (82, 83). Bu özellikler sonucunda adiponektin erken dönem aterosklerozda protektif rol üstlenmektedir (76, 77). Klinik ve deneysel çalışmalarda plazma adiponektin seviyesinin; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), total kolesterol (TK), trigliserid (TG), açlık glukozu, açlık insülini, apo B ve A ile negatif korele; HDL kolesterol ve apo I ile pozitif korele olduğu; ileri yaşta, erkek cinsiyette, obezlerde, tip 2 DM'de ve kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) serum adiponektin seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır (76, 84). Yapılan bir çalışmada düşük serum adiponektin

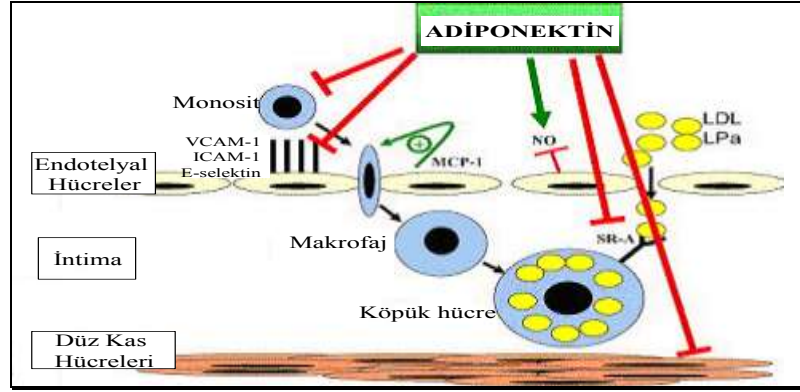
düzeylerinin sol ventrikül hipertrofisini ve diastolik disfonksiyonu kötü yönde etkilediği gösterilmiştir (85).

3.6.1 Adiponektinin Ateroskleroz Üzerine Etkileri

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı musküler arterleri tutan endotelial disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize, kompleks bir fenomendir (86). Endotelial hasarın muhtemel nedenleri; okside LDL, infeksiyöz ajanlar, toksinler, sigara içilmesi, hiperglisemi ve hiperhomosisteinemi (87). Dolaşımdaki monositler damar duvarına göç etmekte ve endotelial hasara yol açabilecek çok sayıda sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açmaktadır. Endotel; hasarlanması sonucunda prokoagulan ve proinflamatuvar özellikler kazanmakta ve inflamatuvar kaskad aktif hale gelmektedir (86, 87).

Adiponektin doz-bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikir ve TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder (88, 89). Makrofajdan TNF- α ve benzeri sitokin üretimini baskılar (82, 88). Adiponektin aterosklerotik endotelden inflamatuvar stimulus sonucu üretilen E-selektin, intraselüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1) ve vasküler adhezyon molekül-1 (VCAM-1) benzeri adhezyon moleküllerin düzeyini azaltır ve monositin endotelial bölgeye göçünü önler (82,90,91). Adiponektin cAMP bağımlı yolak ile inflamatuvar cevapta rol alan transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör κ -B'nin (NF- κ B) sinyalini düzenlemektedir (91). NF- κ B ise TNF- α başta olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokinin üretimini artırmaktadır (92).

Ouchi ve arkadaşları (91) adiponektinin, makrofajların köpük hücrelerine transformasyonunu in vitro baskıladığını göstermişlerdir. İlaveten, adiponektin aracılı sinyalin büyüme faktörün uyardığı insan aortik düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu inhibe ettiği (Şekil 3) gözlemlenmiştir (93).



Şekil 3: Adiponektin; adezyon moleküllerinin üretimini, monositlerin endotele göçünü, makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe eder. Ek olarak endotelial NO üretimini artırır (94).

3.6.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Adiponektin

KBY’li hastalarla yapılan bir çalışmada periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık riski açısından CRP düzeylerinin olduğu gibi, adiponektin düzeylerinin iyi bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur (95). KBY’li olgularda kardiyovasküler risk göstergesi olarak karşımıza çıkan inflamatuvar proteinlerle birlikte serum adiponektin düzeylerinin düşüklüğü önemli derecede bir risk faktörüdür (96). KBY’li olgularda adiponektin ve inflamasyona ait çeşitli çalışmalar bulunmasına rağmen hemodiyalizde sıkı volüm kontrolü uygulanan hastalara yönelik çalışmalar çok azdır.

3.7 Damar Endoteli

Damar endoteli yaklaşık 1 kg ağırlığındadır ve 7 m²’lik bir alanı olan en büyük endokrin organımızdır. Damar endoteli, hemodinamik, damarın yeniden yapılanması, metabolik, sentez yapabilen, inflamatuvar, anti ve /pro trombojenik olaylardan sorumlu, endokrin ve parakrin fonksiyonu olan en aktif organdır. Shear stres ve basınç gibi mekanik uyarılara ve vazoaaktif maddeler gibi hormonal uyarılara çok hassastır. Yanıt olarak, vazomotor fonksiyon, inflamatuvar olaylar ve hemostazisin başlaması için gerekli maddeleri salar. Diğer organlarda olduğu gibi, disregülasyon, disfonksiyon ve yetmezliği görülür (97, 98, 99).

3.7.1 Fonksiyonları:

1-Damar endoteli, kandaki molekül ve hücrelerin damar duvarından serbest geçişine karşı önemli bir bariyerdir. Su iyonları ve küçük moleküller küçük por sistemleri ile endoteli geçerken, büyük moleküller ve proteinler intersellüler kavşaklar yoluyla geçer. Histamin, bradikinin ve platelet aktive edici faktör gibi bazı maddeler bu kavşakların kasılmasını uyarır ve sonuçta hücreler arası porların çapı genişler ve endotelial geçirgenlik artar. NO kavşakları stabilize ederek endotelial geçirgenliği azaltır (60, 70).

2-Damar endoteli kan basıncındaki değişimlere, strese ve dolaşımda bulunan mediyatörlerin konsantrasyonuna yanıt olarak, hem vazodilatatör hem de vazokonstriktör maddeler salar. Bu yüzden damar endoteli damar tonusunu hem vazokonstriktör hem de vazodilatatör maddeler salarak kontrol eder. Bu maddelerin en önemlileri nitrik oksit (NO) ve endotelin (ET)'dir. Vazokonstriktör olanlar, endotelin ve tromboksan A_2 'dir. Vazodilatasyon yapan maddelerin en önemlileri, NO ve prostasiklidir. NO, endotelin anti-aterosklerotik etki gösteren temel faktörlerin başında yer alır. Sağlıklı insanlarda, endotel bozulmamıştır, damar düz kas hücreleri denge durumunda kalır. Deneysel hayvanlarda, endotel zarar gördüğünde, düz kas hücrelerinin proliferasyonunda belirgin bir artış gözlenir. Hücre kültürlerinde endotelial hücreler, damar düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden birkaç faktör üretirler. Bunlar arasında, heparin, heparan sülfat, NO ve transforming growth faktör- β bulunmaktadır. Endotelial hasarın olduğu yerde, bu endotel kökenli faktörlerin dengesi bozulur (70, 99, 100).

3-Sağlıklı kişilerde trombozis ve fibrinolizis arasında bir denge bulunmaktadır. İlk olarak, endotel hücreleri dokulara kesintisiz bir kan akımı sağlamak için non-trombojenik bir yüzey sağlar. İkinci olarak, damar endotelial hücreler, platelet kökenli tromboksan A_2 'nin etkisine karşı, hem vazodilatasyon yapan hem de platelet agregasyonunu inhibe eden NO ve prostasiklini üreterek karşı koyar ve böylece non- trombojenik bir yüzey sağlar. Endotelial hücreler, damar içi fibrinolitik aktiviteyi düzenlemede doku tipi plazminojen (t-PA) ve onun inhibitörü plazminojen aktivatör inhibitör 1'in (PAI-1) en önemli kaynağı olarak rol oynar (70).

Endotel için toksik bir diğer madde olan homosistein idrarla atılmaktadır. Hiperhomosisteinemi, oksidatif stresi arttırarak endotele bağlı vazodilatasyonda bir bozulmaya neden olmaktadır (70,101).

3.7.2 Hastalık Durumlarında Endotelial Disfonksiyonlar

Endotelial disfonksiyon; endoteliumun fonksiyonel ve mekanik aktivitelerinin herhangi birinin kaybı olarak tanımlanabilir (98). Endotelial disfonksiyon, kalp-damar hastalıkları için hassas bir bulgudur ve aterogenezisin en erken basamaklarından birisidir (60, 70, 97, 98, 99, 102). İlerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalar, kalp-damar hastalıkları için birçok risk faktörüne sahiptir ve bunların çoğu endotelial disfonksiyonla ilgilidir (70).

3.7.2.1 Sigara Kullanımı

KBY hastalarında sigara içimi yaygındır. Tüm diyaliz hastalarının % 26.2'i aktif sigara içici olup, sigara kullanım süresi olguların yarısında 10 yıldan daha uzundur ve kalp-damar hastalık riskinin kontrolü için önemli bir sorundur (103). Framingham çalışmalarında, sigara içenlerde kardiyovasküler riskin iki kat arttığı gösterilmiştir. Sağlıklı genç içicilerde ve sigara dumanına maruz kalmış (pasif içiciler) sigara içmeyen insanlarda endotelium-bağımlı vazodilatasyonda bozulma görülmüştür. NO sentaz inhibitörü N^G-monometil-L-arginine'in (L-NMMA) sigara içenlerin ön kol arteri içine yapılan infüzyonu ile kontrol grubuna göre vazokonstriksiyonda belirgin bir artma olması, bazal endotelial NO üretiminde bozulma olduğunu göstermektedir. Sigaranın endotelial disfonksiyona sebep olma mekanizması tam olarak anlaşılmamakla beraber, oksidatif stresi arttırarak yaptığı düşünülmektedir (70).

3.7.2.2 Diyabetes Mellitus

Diyabetlilerde kardiyovasküler hastalık risk 3-4 kat artmaktadır. Bozulmuş endotelium-bağımlı vazodilatasyon her iki tip diyabette de görülmektedir. Diyabetiklerde superoksit gibi serbest radikallerin oluşumu artmaktadır. Damar endoteliumu diabetes mellitusta daha geçirgindir ve klinik bulgu olarak mikroalbuminemi görülür (70).

3.7.2.3 Dislipidemi

Üremik hastaların % 50-75'inde başlıca hipertrigliseridemi görülür. Lipoprotein (a) sıklıkla yüksektir. Total serum kolesterol nadiren yükselirken, HDL değerleri % 50-75 oranında düşüktür. Normal böbrek fonksiyonlu yüksek LDL'li hastalarda önkol kan akımı çalışmalarında endotelyuma bağlı vazodilatasyon bozukluğu tespit edilmiştir (70).

3.7.2.4 Hipertansiyon

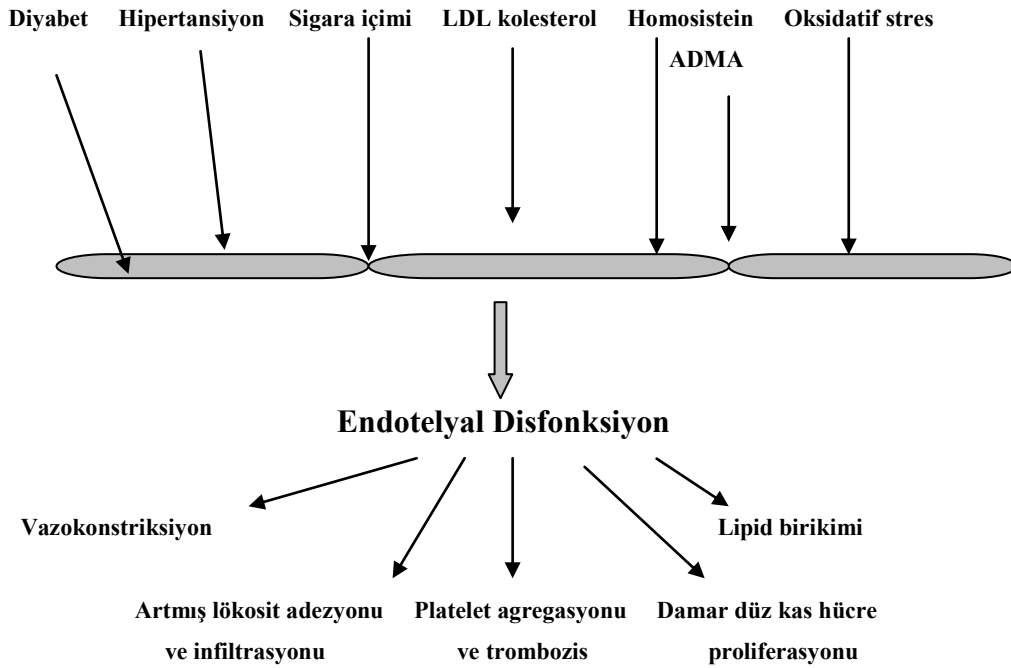
Hipertansiyonda artmış sistemik damar direnci, endotelyum fonksiyonlarındaki bozulmanın bir yansıması olabilir. Hem L-arginine/NO hem de endotelin sisteminde değişimler vardır. L-NMMA'nın intra arterial infüzyonu bazal NO sentezini inhibe ederek insanda vazokonstriksiyona neden olur. Bu ajanla yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu hastalar, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, vazokonstriksiyonda artma olmaktadır (70).

3.7.2.5 Üremide Endoteliyal Disfonksiyon (Şekil 4)

Aterosklerotik damar hastalıklarının gelişimine yol açarak mortaliteye neden olan endoteliyal disfonksiyon, KBY'li hastalarda çok önemli rol oynar (104). Üremide görülen hızlanmış aterosklerozis, bu risk faktörlerinin birkaçının toplam etkileri sonucu olabilir. KBY'ine özgü diğer faktörler bulunmaktadır ve bunlar üremik faktörler olarak anılırlar. Üç aday faktör vardır. Bunlar homosistein, NO sentazın asimetrik dimetil arginin (ADMA) gibi endojen inhibitörleri ve oksidatif stresdir (70, 97).

KBY hastalarında ölümün en önemli nedeni aterosklerotik kalp-damar hastalıklarıdır (102, 105, 106). Bu hastalarda, kalp-damar hastalıklarından ölüm riski genel popülasyona göre 10-20 kat artmıştır (70, 100, 102). Bu kalp-damar hastalıklarından ölümler, hem kalp hem de kan damarlarındaki değişikliklere bağlıdır. Üremililerde, ani aritmik ölümlere yatkınlık sağlayan hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi sıklıkla görülür. Üremide kan damarlarında oluşan değişiklikler damar duvarı hipertrofisi, kalsifikasyon ve prematüre aterosklerozisdir ve bunların klinik yansıması periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve iskemik

kalp hastalığıdır (100). Damar endotelyumu, damar tonusunda ve aterosklerozisin önlenmesinde çok önemli rol oynar. Endotelial hücreler vazoaktif maddeler üretir ve salar. Lökositlerin endotele yapışması ve geçirgenliğindeki artış şeklinde ortaya çıkan endotelial disfonksiyon, aterosklerotik plak gelişiminde en erken bulgudur. Aterogenezin tüm basamakları süresince intima içerisinde lipitten zengin madde birikimi ve monosit / makrofajların agregasyon artışı görülebilmektedir (98).



Şekil 4 Üremide endotelial disfonksiyonun nedenleri ve etkileri (70).

3.8 Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Hemostatik Faktörler

Hemostaz, sağlam kan damarlarından kanın dışarı sızmasını önleyen ve bir damar travmaya uğradığı zaman kanamayı durduran fizyolojik bir mekanizmadır. Hemostaz işlevinde üç biyolojik sistem rol oynamaktadır (107,108).

1-Kan damarları: Hemostaz için damarın yapısal bütünlüğünün olması gerekmektedir. Bu yapısal bütünlüğün çeşitli mekanizmalarla (travma, ateroskleroz, vaskülit) hasara uğraması sonucu hemostatik denge bozulmaktadır. Bu durum kendini kanama veya trombozla göstermektedir. Ayrıca damar geçirgenliği de hemostazda önemli rol oynar.

2-Trombositler: Kanamanın geçici olarak durmasına hem de salgıladıkları maddelerle koagülasyon aktivasyonunun güçlenmesine katkıda bulunurlar.

3-Pıhtılaşma faktörleri: Pıhtılaşma intrinsek ya da ekstrinsek yolun aktivasyonu sonucu fibrin oluşumu ile sonuçlanır. Pıhtı oluştuktan hemen sonra erimeye başlar (fibrinolizis). Tüm bu sistemlerin bir denge içinde çalışması gerekmektedir (109, 110).

3.8.1 Normal Damar Sisteminde Pıhtılaşmayı Önleyen En Önemli Faktörler:

Endotelin düzgünlüğü; intrinsek pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu önler. Damar endotel hücrelerinin dış membranı, antitrombosit özellikten sorumludur. Hücrenin dış membran yüzeyi heparan sülfat denen bir madde ile kaplıdır. Heparan sülfat anti-trombin III denen doğal antikoagülanı üretir. Bu, trombini inhibe eder.

Glikokaliks tabakası; endotelin iç yüzüne adsorbe olan mukopolisakkarid tabakası pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri iterek pıhtılaşmanın aktivasyonunu engeller.

Endotel membranına bağlı bir protein olan trombomodulin; trombini bağlar. Hücre membranında bazı reseptörler vardır. Trombomodulin böyle bir membran reseptörüdür. Trombinle etkileşir ve protein C denen doğal antikoagülanın aktif hale dönmesinde rol alır. Aktif protein C, Faktör V ve VIII'i inaktive eder. Ayrıca aktive protein C, damar endotelini uyararak tPA salgılatır. Damar endoteli prostasiklin ve diğer antitrombotik özellikleri olan maddelerin üretiminden sorumludur. Prostasiklin trombosit aktivasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyonu uyarır.

Travma sonrası hasarlı subendotel ile trombositlerin etkileşmesinde önemli olan kollojen ve hücre agregasyonu ve adezyonunda rol oynayan fibronektin'de damar duvarının subendotel komponentidir. Damar endotel hücreleri faktör VIII molekülünün büyük parçasını oluşturan von Willebrand faktörünü üretir. Aktifleşmiş trombositlerin membranı üzerinde spesifik bir reseptörle etkileşerek trombosit adezyonunu kolaylaştırır.

Doku plazminojen aktivatörü damar endotelince salınan diğer bir maddedir. Plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlar (107, 108).

3.8.2 Kronik Böbrek Hastalığında Hemostatik Faktörler

Böbrek hastalarında hemostaziste bozulma yaygın bir komplikasyondur (105, 107, 111, 112). Bunların oluşması ve şiddeti böbrek fonksiyonlarının kaybı ile ilişkilidir. Hem kanama diyatezi hem de tromboembolizm görülmektedir.

Üremide kanamanın patogenezi multifaktöriyeldir. Bunlar arasında, platelet disfonksiyonu, anormal platelet damar duvarı etkileşimi ve akımda değişiklik sayılabilir. Plateletler hem kanama gelişmesine hem de trombozis ve aterosklerozis gelişmesine yardımcıdır (108, 113). Araşidonik asidin yüksek konsantrasyonları, üremik plateletlerde malondialdehid'in sağlıklı plateletlerden daha düşük değerlerde olmasına neden olmaktadır. Üremide plateletler farklı uyarılara maruz kalmaktadırlar. Üremide protrombik durumun patogenezinin en önemli belirleyicileri; pıhtılaşma faktör düzeylerinin artması ve pıhtılaşma inhibitör düzeylerinin azalması, fibrinolitik aktivitenin azalması, hiperfibrinogenemi ve platelet agregasyonunda artmadır (108).

KBY' li hastalarda plazma düzeyleri yüksek bulunan birkaç hemostatik proteinin aynı zamanda endotelial hücre belirleyicisi olduğu düşünülmektedir. Hemostazisin regülasyonu ile ilgili olan ve üremide sürekli artan, von Willebrand faktör antijen (vWF:Ag)'in dolaşıma salınması endotelium aktivitesi ve sekresyonu ile olmaktadır. vWF'ün plazma konsantrasyonundaki artış endotelial hasarla ilgilidir ve bu da kalp-damar hastalıklarının ilerlemesi ve gelişmesinin habercisidir. vWF, plateletler ve endotelial hücrelerden orjin alan bir prokoagulan glikoproteindir. Koagülasyon faktör VIII'i taşır ve damar hasarında plateletlerin agregasyonunu ve adezyonunu sağlar. Genel popülasyonda, yüksek vWF:Ag konsantrasyonu kardiyovasküler hastalıklarla ilgili iskemik olayların bağımsız belirleyicisidir. Hemodiyaliz hastalarında soluble vWF:Ag seviyeleri sürekli yüksek bulunmuştur (114-118).

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI 1) Serin proteaz inhibitör ailesinin üyesidir. Doku plazminojen aktivatörünü inhibe ederek endojen fibrinolitik sistemi düzenler (79). Özellikle tromboembolik olaylarda plazma konsantrasyonu artar. Kardiyovasküler hastalıklar ile fibrinolitik sistem arasındaki ilişkinin açıklanması bakımından önemlidir. Yağ hücrelerinde PAI-1 sentezi ve insülin aktivitesi TGF- β tarafından bloke edilir. Visseral yağ dokusundan daha çok

salgılanır. Fibrinolitik sistemin potent inhibitörüdür ve trombolizi inhibe eder. Plazmadaki miktarı visseral yağ miktarı hakkında bilgi verir (78). Yapılan çalışmalarda PAI-1 düzeylerinin yüksekliği fibrinolitik sistemde bozukluk ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur (119).

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 antijen de endotelial hücreler tarafından sekrete edilmekte ve bu hücrelerin bir belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. PAI-1, t-PA'ı inhibe eder. PAI-1'in aktivitesinin artması ile t-PA aktivitesi azalmaktadır (120). Hemodiyaliz hastalarında plazma PAI-1 düzeyleri yüksek bulunmaktadır (121, 122). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da damar endotelyumundan salınan t-PA salınımı bozulmuştur (123). KBY hastalarının kalp-damar hastalıklarındaki protrombik ve hemostatik belirleyiciler aşağıda sıralanmıştır:

1-Koagülasyon proteinlerinin düzeyinde artma

Fibrinojen, Faktör V, VII, VIII, Von Willebrand faktör

2-Fibrinolitik aktivitede azalma

t-PA'da azalma, PAI-1'de artma

3-Doğal oluşan antikoagülanların anormal fonksiyonları ya da eksiklikleri

Protein C ve S, Antitrombin III

4-Platelet belirleyicileri

Platelet sayısı, Agregasyon, aktivite ve fonksiyon

*Diğer faktörler

Lipoprotein (a)

C- reaktif protein,

Homosistein

AMAÇ

Bu çalışmada sıkı volüm kontrolü uygulanan hemodiyaliz hastalarımızda, sıkı volüm kontrolü uygulanmayan ve kan basınçları antihipertansiflerle kontrol edilen bir başka merkezde diyalize giren hastalara göre kardiyak fonksiyonların daha iyi olacağını ve buna bağlı olarak, bu hastaların oksidatif strese/inflamasyon ortamına daha az maruz kalacağını ve kardiyovasküler hastalık açısından daha iyi olduklarını buna bağlı olarak serum adiponektin düzeylerinin daha düşük olacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın amacı tüm bu bilgiler ışığında, KBY'li hastalarda oluşan ve bireyin ateroskleroz gelişimini hızlandıran, oksidatif hasarı arttıran ve endotelial fonksiyonları gösteren faktörlerin, uygulanan tedavilerle nasıl ya da hangi aşamada değişim gösterdiğinin incelenmesidir. KBY'li hasta gruplarında kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak, hastalığın başlangıç ve diyaliz aşamasında, farklı diyaliz metodları uygulanan hastalarda, sık görülen hipertansiyonun, farklı tedavi metodları ile kontrol altına alınması ve ateroskleroz gelişim sürecinde etkili olan, olası biyokimyasal faktörlerden, inflamasyon, oksidatif stres belirteçleri, serum adiponektin ve PAI-1 düzeylerine etkisini göstermek ve aralarındaki ilişkiyi belirlemektir.

4-GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Diyaliz Ünitesi'nde takip edilmekte olan ve sıkı volüm kontrolü uygulanarak tansiyonları regüle olan 20 kronik hemodiyaliz hastası (Grup I) ile başka bir merkezde diyalize girmekte olan ve antihipertansif ilaçlarla tansiyonları regüle olan 20 kronik hemodiyaliz hastası (Grup II) çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise sağlıklı ve gönüllü 20 bireyden oluşturuldu. Tüm hastalar ve kontrol grubu çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

Hastaların tümü altı ay boyunca normotansif düzeyde ($KB < 140/90$) olduktan sonra altıncı ayın sonunda çalışma başlatıldı. Tüm diyaliz hastalarına ortalama 4-5 saat boyunca haftada üç kez, 250-300 ml/dk kan akım hızıyla sentetik polisülfon içerikli membranlar kullanılarak bikarbonatlı diyaliz uygulandı. Damar yolu için tüm hastalarda arteriyo-venöz fistül kullanıldı. Diyaliz hastaları seçilirken, en az 24 aydır diyalize girmiş olmaları, hematokrit değerlerinin %30'un, hemoglobin değerlerinin 10g/dL'nin üstünde olması şartı arandı.

Kanama bozukluğu, enfeksiyon, malign hastalık ve şiddetli hiperparatiroidizm tablosu olan, anti-inflamatuvar ve antioksidan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların diyaliz öncesi ve sonrası kan basınçları, interdiyalitik kilo alımları, kullandıkları antihipertansif ilaçlar ve kardiyotorasik oranları (KTO) hesaplanarak kaydedildi. Hastaların ekokardiyografileri kısa interdiyalitik günde yapılarak veriler kaydedildi. Hastaların $Kt/V_{üre}$ hesaplanmaları Hypertension Dialysis and Clinical Nephrology web sitesinden (www.hdcn.com) on-line olarak hasta, diyaliz tekniği ve test sonuçları girilerek yapıldı. Biyokimyasal veriler için kan örnekleri tüm hastalarda çalışma yöntemlerine uygun olarak diyaliz öncesi alındı ve $-20^{\circ}C$ ' de saklandı.

4.2 Ekokardiyograflerin Yapılması

Tüm hastaların Ekokardiyografleri kısa interdiyalitik günde çalışma konusunda bilgilendirilmemiş deneyimli bir kardiyolog tarafından 3.5–7.0 Mhz prob ve ACUSON, SEQUOIA 512, Minnesota, USA marka ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı ve çalışma için gerekli veriler kaydedildi. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği şekilde, sol ventrikül kütlesi (SVK) ve kütle indeksi (SVKİ) Devereux metoduna göre hesaplandı (124).

Buna göre;

$$SVK (gr) = 1.04 ((IVSK + SVDSÇ + ADK)^3 - SVDSÇ^3) - 13.6$$

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

Sol ventrikül kütlesi vücut yüzey alanına bölünerek "sol ventrikül kütle indeksi" hesaplandı. Sol ventrikül kütle indeksinin üst sınırı erkeklerde 131g/m², kadınlar da 100g/m² olarak kabul edildi (125).

Sol atrium indeksi (SAİ), sol atrium çapının vücut yüzey alanına bölünerek mm/m² olarak hesaplandı. Sol ventrikül diyastol sonu indeksi (SVDSİ) sol ventrikül diyastol sonu çapının vücut yüzey alanına bölünmesi ile mm/m² olarak hesaplanarak veriler kaydedildi.

4.3 Laboratuvar Analizi

Kan örneklerinden; tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri çalışıldı. Bu parametrelerin düzeyleri Olympus AU 600 otoanalizör kullanılarak tayin edildi TNF-alfa, İL-1, İL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı (Medgenix, Biosource International, Camarillo, USA). Sonuçlar pg/ml olarak belirlendi. CRP ölçümü için nefelometri testi (Dade Behring, Marburg GmbH, Germany), BN 100 cihazında (Dade Behring, Liederbach, Germany) kullanıldı. Parathormon, Immulite 2000 cihazı ile Immulite 2000 kiti kullanılarak kemilüminesans yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Ayrıca çalışmada oksidatif stres belirteçlerinden; ok-LDL, MDA ile antioksidan belirteçleri olan; GSH-Px, SOD ve NO düzeyleri çalışıldı. Plazma MDA düzeyleri; Satoh (126), GSH-Px aktivitesi, Paglia-Valentine (127), SOD aktivitesi ise Sun ve arkadaşlarının yöntemi (128) ile spektrofotometrik olarak

tain edildi. NO düzeyleri ise modifiye kadmiyum redüksiyon yöntemi ile çalışıldı (129). ok-LDL düzeyleri için ELİSA yöntemi ile çalışılan ticari kitler kullanıldı. Serum Adiponektin düzeyleri Human Adiponectin/Acrp 30 Elisa kiti (Ray Biotech, Inc, USA) ile çalışıldı. Serum PAI-1 düzeyleri Human PAI-1 activity assay Elisa kiti ile çalışıldı.

4.4 İstatistik Yöntemi

SPSS-11.0 paket programı yardımıyla istatistiksel analizler yapıldı. Gruplardaki verilerin ortalamaları alınarak sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak kaydedildi. Gruplarda; MDA, SOD, GSH-Px, ok-LDL, CRP, tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa), İL-1, İL-6 albümin, Adiponektin, PAI-1, ekokardiyografi bulgularından Ejeksiyon fraksiyonu (EF), SVKİ, SAI, SVDSİ arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Independent samples T test kullanıldı. $P < 0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi. Grup içindeki korelasyonları değerlendirmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

5-BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar üç gruba ayrıldı. Kuru ağırlıkları, tolere edebilecekleri en düşük ağırlığa inecek şekilde, tuzsuz diyet ve UF yoluyla normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları (Grup I), 10 erkek 10 kadın olmak üzere 20 hastadan oluşturuldu. Eski tedavilerine devam edilip ilaçla normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları (Grup II). 20 hastadan (10 erkek, 10 kadın), kontrol grubu ise sağlıklı ve gönüllü bireylerden (11 erkek, 9 kadın) oluşturulmuştur. Hasta gruplarına eritropoetin kullanımı açısından bakıldığında Grup I’de 20 hastanın 9’u (ortalama 4000 IU/hafta), Grup II’de ise 20 hastanın 10’u (ortalama 8000 IU/hafta) kullanmaktaydı. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 6’da sunulmuştur. Grup I ve Grup II hastalar arasında cinsiyet, yaş, diyaliz süreleri, Kt/V_{üre} ve diğer biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 6 Grup I ve Grup II’nin demografik özellikleri ve bazı biyokimyasal parametreleri

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	P
YAŞ(yıl)	42,6±15,1	42,8±13,5	0.956
Cinsiyet(E/K)	10/10	10/10	-
Diyaliz süresi (24 ay)	55,2±30,5	50,5±29,3	0.613
HD.Ö.SKB (mmHg)	110,5±11,9	120,5±9,9	0.007
HD.Ö.DKB (mmHg)	69,5±10,9	74,5±6,8	0.112
HD.S.SKB (mmHg)	92,5±11,4	108,5±9,3	0.000
HD.S.DKB (mmHg)	58,5±10,3	66,7±9,2	0.016
İnterdiyalitik kilo alımı (gr)	1595±318	2945±486	0.000
Hemoglobin (g/dL)	11,3±1,1	11,1±0,7	0.303
Hematokrit (%)	34,6±3,5	32,9±1,8	0.298
Albümin (g/dL)	4,2±0,3	4,1±0,2	0.883
Parathormon	249±142	229±167	0.216
ALP (U/L)	326±92	265±97	0.226
TKOL (mg/dL)	183±50	177±38	0.655
TG (mg/dL)	185±64	170±56	0.430
Kardiyotorasik oran (%)	43,8±3,2	46,2±3,8	0.030
Kt/V _{üre}	1,5±0,2	1,4±0,3	0.709

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

Antihipertansif ilaç kullanarak normotansif olan HD hastalarının %45'i ACE inhibitörü, %45'i Kalsiyum antagonisti ve %10'u her iki ilacı birden kullanmaktaydı. Grup I ve Grup II arasında kan basınçları istenilen düzeylerde olmasına karşın, Grup I'de daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Her iki grup arasında interdiyalitik kilo alımı açısından bakıldığında, Grup I'deki hastaların daha az kilo aldığı görülmekte olup istatistiksel olarak ta anlamlılık göstermekteydi ($p<0.001$).

Her iki grup arasında kardiyo-toraksik oranlar (KTO) açısından bakıldığında Grup I'de, KTO'larının daha düşük olduğu ve istatistiksel anlamlılık gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$). Her iki grup arasında hemoglobin ve hematokrit düzeylerine bakıldığında istatistiksel farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 7 Grupların ekokardiyografik bulguları

	Grup I (n=20)	Grup II(n=20)	P
SÇ (mm)	28±6,4	35,7±7,2	0.001
DÇ (mm)	43,1±4,9	51,3±7,1	0.000
İVS (mm)	11,0±1,7	11,2±3,3	0.815
ARKD (mm)	10,0±1,2	11,8±2,5	0.007
SVKİ (gr/m²)	101,2±23,5	142,4±40,1	0.000
EF (%)	63,5±9,1	57,9±8,1	0.038
SAİ (mm/m²)	23,1±3,3	23,2±3,4	0.927
SVDSÇİ (mm/m²)	28,1±2,8	32,1±3,6	0.001

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

Çalışma gruplarının EKO bulgularına bakıldığında, interventriküler septum kalınlığı (İVS), Sol atrium indeksi (SAİ) açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Buna karşılık, sistolik çaplar (SÇ), diyastolik çaplar (DÇ), sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve sol ventrikül diyastol sonu indeksleri (SVDSÇİ) arası fark anlamlıydı ($p<0.001$). Yine her iki grup arasında, arka duvar kalınlığı (ARKD) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) açısından anlamlı fark görülmektedir ($p<0.05$, Tablo 9).

Tablo 8 Oksidatif stres ve antioksidan belirteçlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=20)	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	P
MDA (nmol/ml)	1,06±0,62	0,78±0,45	1,47±1,09	0.10 ^a , 0.16 ^b , 0.01^c
ok-LDL (ng/ml)	105,9±44,6	114,7±46,1	172,2±114,3	0.54 ^a , 0.02^b , 0.04^c
SOD (U/ml)	109,7±11,3	107,1±6,5	89,1±5,5	0.36 ^a , 0.000^b , 0.000^c
GSH-Px (U/ml)	33,3±2,1	31,5±1,2	29,6±1,0	0.002^a , 0.000^b , 0.000^c
NO (µmol/ml)	412,3±29,9	443,4±25,7	446,4±28,9	0.001^a , 0.001^b , 0.728 ^c

a- Kontrol ile Grup I arasında

b- Kontrol ile Grup II arasında

c- Grup I ile Grup II arasında

Gruplar arasında oksidatif stres belirteçlerinden MDA ve ok-LDL bakıldı. MDA ve ok-LDL düzeyleri Grup I ile kontrol grubu arasında benzer olup istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup II ile karşılaştırıldığında MDA ve ok-LDL düzeyleri, Grup I'deki düzeyler anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Gruplar arasındaki antioksidan sistemi değerlendirmek için ise SOD, GSH-Px ve NO düzeylerine bakıldı. Grup I ile kontrol grubu arasında SOD düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$), GSH-Px düzeyleri ise kontrol grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak ta anlamlıydı ($p<0.01$).

Grup I ile kontrol grubu arasında NO düzeyleri Grup I'de daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$). Kontrol grubu ile Grup I arasında SOD ve GSH-Px değerlerine bakıldığında, SOD düzeylerinde anlamlı bir farklılık göze çarpmazken GSH-Px düzeylerinde kontrol grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı ($p<0.01$). NO düzeyleri Grup II'de kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.005$). Grup I ile Grup II arasında SOD ve GSH-Px düzeylerine bakıldığında Grup I'de daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Bu iki hasta grubu arasında NO düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Tüm bu bulgular tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9 Çalışma grupları arasında inflamasyon belirteçleri, adiponektin ve PAI-1 düzeylerinin karşılaştırılması

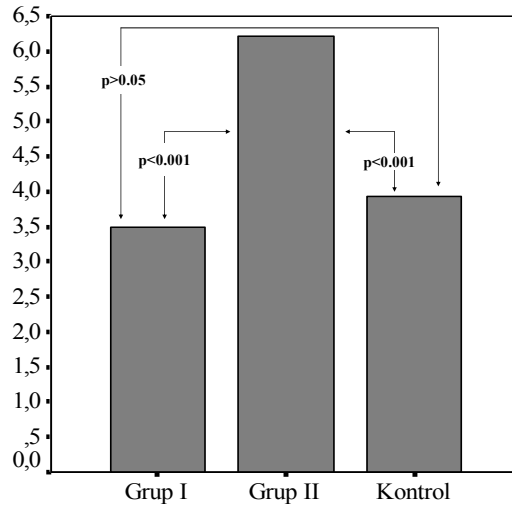
	Kontrol (n=20)	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	P
CRP (mg/l)	2,9±0,8	2,8±0,9	7,6±1,6	0.634 ^a , 0.000^b , 0.000^c
TNF-alfa (pg/ml)	2,6±0,4	2,9±0,6	4,2±0,9	0.043^a , 0.000^b , 0.000^c
İL-1 (pg/ml)	0,16±0,03	0,23±0,04	0,41±0,10	0.000^a , 0.000^b , 0.000^c
İL-6 (pg/ml)	2,9±2,2	3,3±2,0	10,6±7,2	0.551 ^a , 0.000^b , 0.000^c
Adiponektin (pg/ml)	109,1±18,8	122,9±43,9	77,7±22,2	0.370 ^a , 0.008^b , 0.013^c
PAI-1 (U/ml)	3,9±1,4	3,5±1,8	6,2±1,3	0.393 ^a , 0.000^b , 0.000^c

a- Kontrol ile Grup I arasında

b- Kontrol ile Grup II arasında

c- Grup I ile Grup II arasında

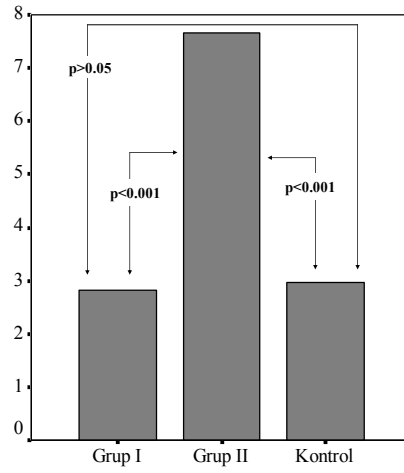
Gruplar arasında inflamasyon belirteçleri olarak CRP, TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerine bakıldı. Grup I ile kontrol grubu arasında CRP ve IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup I ile kontrol grubu arasında TNF- α düzeyleri açısından bakıldığında kontrol grubunda daha düşük düzeylerdeydi ($p<0.05$). Grup I ile kontrol grubu arasında IL-1 düzeyleri kontrol grubunda daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Grup II ile kontrol grubu arasında tüm inflamasyon belirteçlerinin düzeyleri kontrol grubunda daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Grup I ile Grup II'ye bakıldığında tüm bu belirteçlerin düzeyleri Grup II'de daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Adiponektin düzeylerine bakıldığında, kontrol grubu ile Grup I arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubu ile Grup II karşılaştırıldığında kontrol grubunun değerleri daha yüksekti ($p<0.01$). Grup I ile Grup II'ye bakıldığında Grup I'deki değerler daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). PAI-1 düzeylerine baktığımızda, kontrol grubu ile Grup I arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubu ve Grup I'in Grup II ile karşılaştırılmasında Grup II'deki değerler diğer iki gruba göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0.001$). Tüm bulgular tablo 11'de verilmiştir.



Şekil 5: Çalışma gruplarında ortalama Plasminogen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri

Grup 1: Ultrafiltrasyon ile normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları

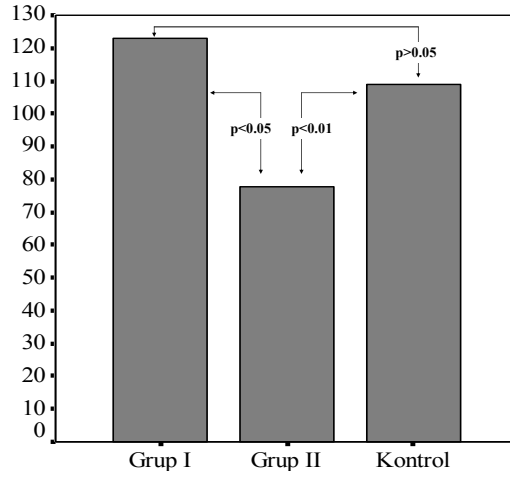
Grup 2: İlaç kullanarak normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları



Şekil 6: Çalışma gruplarında ortalama C reaktif protein düzeyleri

Grup 1: Ultrafiltrasyon ile normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları

Grup 2: İlaç kullanarak normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları



Şekil 7: Çalışma gruplarında ortalama adiponektin düzeyleri

Grup 1: Ultrafiltrasyon ile normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları

Grup 2:İlaç kullanarak normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hastaları

6-TARTIşMA

Üremik hastalarda kardiyovasküler ölümler genel popülasyona göre yüksektir (130,131). Benzer şekilde sol ventrikül hipertrofisi de (SVH) hemodiyaliz hastalarında mortalite için önemli bir risk faktörüdür (132,133) Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyon, hipervolemi ve üremik toksinler gibi risk faktörleri inflamasyon ve oksidatif strese neden olarak, endotel disfonksiyonunun ortaya çıkmasına ve hızlanmış ateroskleroza neden olmaktadır. Tedavi almakta olan kronik böbrek yetmezlikli hastaların % 80 - 90'ı hipertansif ve hipervolemik olduklarından, bu iki risk faktörü en önemli mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir. Birçok merkez, hemodiyaliz hastalarında gelişen hipertansiyonun tedavisinde antihipertansifleri kullanmakta olup tedavide istenilen başarı hipervolemik durum devam etmesi nedeni ile sağlanamamaktadır. Bu çalışmada sıkı volüm kontrolünün inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta ekokardiyografik bulgulardan SVKİ ve SVDSCİ, hemodiyaliz ilaç grubuna göre anlamlı şekilde daha iyiydi ($p<0.01$). EF ise sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta daha iyiydi ($p<0.05$). KTO'larda sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta düşük olarak bulundu ($p<0.05$). Oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerine bakıldığında, antihipertansif ilaç kullanan gruba göre sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta bu değerler anlamlı olarak daha düşük düzeylerdeydi. Sıkı volüm kontrolü grubunda antioksidan sistem daha iyi korunmuştu($p<0.001$). Nitrik oksit düzeyleri ise her iki grupta da birbirine yakın değerlerdeydi. Adiponektin ve PAI-1 düzeyleri sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta anlamlı şekilde daha iyiydi ($p<0.05$).

Antihipertansif ilaç tedavisine rağmen SVH sıklıkla kalıcı ve ilerleyicidir (134). Antihipertansif ilaç kullanımı hemodiyaliz hastalarında SVH'de gerileme gösterilmiştir (135,136).

Hipertansiyon SVH'nin ortaya çıkmasındaki ana nedendir. Sistemik hipertansiyonda sol ventrikül üzerine yük binmesi sonucu SVH meydana gelir. Hemodiyaliz hastalarında SVH oluşmasında volüm yükünün katkısı önemlidir. İntravasküler volüm artışı, damar duvar kalınlığında artışa ve damar duvarının

strese daha çok maruz kalmasına yol açar. İleri dönemlerde hipertrofi ile kas kitlesi artışı daha sonra da dilatasyon gelişimikalp boşluklarında artışlar ortaya çıkmaktadır (137).

Diyalize giren KBY'li olgularda SVH sık görülür ve başlangıçta ki kan basıncı düzeyleri ile ilişkilidir (138). Kan basıncının ilaçla veya diyaliz ile azaltılmasına rağmen SVH'nin devam ettiğini ileri sürülmüştür. (138,139). SVH'li olgularda Miyokardda oluşan histolojik değişiklikleri günümüzde ortaya koymak mümkündür (130). Hipertansiyon düzelse bile oluşan değişiklikler irreversibldır. Bu değişikliklere neden olan genel faktörler hiperparatiroidi, sempatik aktivite artışı (140) ateroskleroz ve anemidir (141).

Ortalama hematokrit değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmayan sıkı volüm kontrolü uygulanan hemodiyaliz hastalarında SVH'de anlamlı düzeylerde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada SVH'nin nedeni yüksek kan basıncı ile birlikte hipervolemi birlikteliğine bağlanmıştır. SVH'ni geriletmek için HD esnasında ultrafiltrasyon (UF)'nu artırmak ayrıca izole UF seansları yapmak gerektiği sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada özel UF seansları sonrası kan basıncında ve kardiyak volümde kabul edilebilir düzeyde azalma sağlanmıştır. Çalışma öncesi SVKİ uzun HD ve UF periyotlarından sonra gerilemiştir. Bu periyot sonunda ventriküler sistolik kavite volümünde % 38 azalma, ölçülen SVKİ'de % 40 azalma sağlandığı gösterilmiştir. Kardiyak volüm ölçümleri KTO ve ekokardiyografik olarak yapıldı. Başlangıçta yüksek olan oranlar tüm hastalarda ilk ekokardiyogramlardan başlamak üzere tedavinin devamı süresince progresif olarak ileri derecede azalma gözlenmiş ve bu tedavi periyodu sırasında kan basıncı artışları çok kolay kontrol altında tutulabilmiştir (137) .

Bu çalışmada Grup I ile Grup II arasında kardiyotorasik (KTO) oranlar açısından bakıldığında Grup I'de, KTO'larının daha iyi olup istatistiksel anlamlılık gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$). Her iki grup arasında hemoglobin ve hematokrit düzeylerine bakıldığında istatistiksel farklılık bulunmaktaydı ($p>0.05$).

Çalışma gruplarının EKO bulgularına bakıldığında, interventriküler septum kalınlığı (İVS), Sol atrium indeksi (SAİ) açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Buna karşılık, sistolik çaplar (SÇ), diyastolik çaplar (DÇ), sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve sol ventrikül diyastol sonu çap

indeksleri (SVDSÇİ) arasındaki farklar anlamlıydı ($p<0.005$). Yine her iki grup arasında, arka duvar kalınlığı (ARKD) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) açısından anlamlı fark görülmekteydi ($p<0.05$). Bizim bulgularımızda antipertansif ilaç kullanan gruba göre sıkı volüm kontrolü uygulanan grubun EKO bulguları daha iyiydi. Her ne kadar kan basınçları arasında istatistiksel farklılık bulunsa da hipertansiyonun yanında SVH gelişiminde hemodiyaliz hastalarında hipervolemi de önemli bir risk faktörü olarak görülmekteydi. Bu hastalarda hipertansiyon ve hipervolemi birlikteliğinin SVH gelişiminde kısır döngü oluşturduğu durumdur. Bu çalışmada açıkça görülen hemodiyaliz hastalarında gelişmekte olan SVH'den hipervoleminin sorumlu olduğudur. Bulgular; bu hastalarda hipertansiyon tedavisinde antihipertansif ilaç kullanımı yerine sıkı volüm kontrolü uygulanmasının daha etkili bir tedavi seçeneği olacağını düşündürmüştür.

Foley ve arkadaşları (139) SV dilatasyonun mortalite için önemli ve büyük bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bir çok çalışma SVH'nin geri dönüşümsüz olduğunu söylemektedir (137). Bir çalışmada HD hastalarında hipertrofinin progresyon gösterdiğini ve bunun kötü prognoza neden olduğunu ortaya koymuşlardır (134).

Huting ve arkadaşları (142) 61 normotansif HD hastasını 2,5 yıl takip etmişler ve SVH'de azalma gözlemlenmemişlerdir. İlginç olarak sol atrium ölçümlerinde artış olduğu gözlemlenmiştir.

Benzer bir grup hastada volüm kontrolü uygulanarak normotansif hale getirilip üç yıl takip edildikleri buna rağmen SVH'nin gerilemediği görülmüştür (143). Yine başka bir grup da başarılı bir renal transplantasyondan 41 ay sonra bile hipertrofinin derecesinde azalma gözlenmemiştir (144). Bir çalışmada ise SVH'nin gerilediği ileri sürülmektedir (145). Bu farklılıklar, hasta popülasyonunda olan farklılıklara bağlanmaktadır. Bu çalışma bulgularına göre elde edilen olumlu bulgulara karşın, sadece iki yayında HD hastalarında SVH'nin gerilediği rapor edilmiş ancak bu sonuçlara antihipertansif tedavi kullanılarak ulaşıldığı sonucuna varılmıştır. Carella ve arkadaşları kalsiyum kanal blokörü, ADE inhibitörü ve beta bloker kullanan 8 kişilik hasta grubu rapor etmiştir (135,136). Tedaviden 24 ay sonra kan basınçlarında septum duvar kalınlığında ve SVKİ'de azalma olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte kan basıncında düşüklük

aylar sonra sağlanmış ve sol ventrikül diastolik ölçümlerinde dikkate değer bir azalma sağlanmıştır.

London ve arkadaşları (136) ACE inhibitörü ile nifedipinin etkisini 12 aylık süreli prospektif bir çalışmada karşılaştırmışlardır. İki ilacın da arteriyel kan basıncını benzer derecede düşürdüğünü gözlemlemişler fakat sadece perindopril grubunda SVKİ'nin tedavi sonrası % 25 gibi önemli derecede azalttığını gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte SV diastol sonu çaplarında 54,3 mm.'den 49,9 mm.'ye geriledğini gözlemlemişler ve nifedipin tedavisi alan grupta da benzer sonuçlar bulmuşlardır. Yazarlar bu durumu venöz sistemde kompliyanın artışı ve dilatasyon nedeniyle preloadın azalmasına bağlamaktadırlar.

Sonuç olarak; yapılan bir çok çalışma HD hastalarında hipertansiyonun yanında hipervoleminin SVH gelişiminde daha önemli olduğunu göstermektedir. Hipertansiyon tedavisinin antihipertansif tedavi ile düzeltilmesinin SVH geriletmek yanında daha kötüye götürebilmektedir. Bu da hastalarda kötü gidişten hipervoleminin sorumlu olacağını akla getirmektedir. Bizim çalışmamız ve bir çok çalışmanın gösterdiği, HD hastalarında hipertansiyon tedavisinde antihipertansif ilaç yerine sıkı volüm kontrolünün uygulanmasının daha iyi sonuç vereceğidir.

KBY sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir. KBY hastalarının kaçınılmaz tedavilerinden birisi olan HD de oksidatif stresi arttırıcı etki göstermektedir (146, 147).

Hemodiyaliz esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lökositlerdir (PMNL) (148, 149). PMNL'in aktive olması ile ortaya çıkan solunum patlamasında rol alan NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit sentaz (NOS) ve myeloperoksidaz (MPO) gibi enzimler süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrik oksit (NO) ve hidroklorik asit (HOCl) gibi reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar. Fagositlerden kaynaklanan bu oksidanların yanı sıra, kullanılan membran ve diyalizat sıvıları alternatif komplemen yolunun aktivasyonu sağlıyarak hücre hasarının ilerlemesine yol açmaktadır (150, 151). Diyaliz esnasında kullanılan biyoyuysuz membranlar ve kontamine diyalizat sıvıları interlökin (IL-1), IL-6

ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır (152, 153). Sitokinlerin uyarısı ile aktive olan PMNL'den kaynaklanan ROS, sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'yi aktive ederek, sitokinler ve ROS arasında kısır bir döngünün oluşmasına yol açar (154, 155).

Selenyum ve antioksidan vitaminlerden olan vitamin C ve vitamin E'nin diyalizat sıvısına geçerek kaybı da oksidan hasarın artışına yol açmaktadırlar (156, 157, 158).

Erken ateroskleroz oluşumu, son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Oksidatif stresin, erken ateroskleroz oluşumunun etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Aterosklerozun erken belirteci olarak kabul edilen karotis arter intima media kalınlığı ile ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) arasında pozitif korelasyona rastlanmıştır (159). Kardiyovasküler mortalite göstergesi olarak kabul edilen C-reaktif Protein (CRP) ile tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri (TBARS) düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuş (160), yine CRP ile araşidonik asit peroksidasyon ürünü olan F2 izoprostanların düzeyleri arasında da pozitif ilişki gösterilmiştir (161). Aterom plaklarını oluşturan köpük hücrelerde biriktiği gösterilen ok-LDL'nin artışları saptanmıştır (162).

Sağlıklı insanlar, bir çok savunma mekanizmaları ile serbest radikallerin zararlarından korunur. Serbest radikallerin en önemli intrasellüler temizleyicileri indirgenmiş GSH'dır. Azalmış GSH ve artmış GSSG düzeyleri antioksidan rezervlerinin tükendiğini gösterir (64,65).

Annuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prediyaliz hastalarında, böbrek yetmezliğinin derecesi ve lipid peroksidasyonu (MDA) arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (65). Malyszko ve arkadaşları bir hemodiyaliz seansı sonunda, lipid peroksidasyonunda artış olduğunu gözlemişlerdir (111). Erdoğan ve arkadaşları HD hastalarında MDA düzeylerini kontrol grubuna yakın bulmuşlardır (163).

Okside LDL'ye karşı oluşan antikorlar (ok-LDL-Ab), OS'i göstermede diğer bir spesifik yaklaşımdır ve OS'i tespit etmede son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. ok-LDL-Ab, ok-LDL üzerindeki moleküler epitoplara bağlanır

ve in vivo LDL oksidasyon varlığını yansıtır. Birkaç çalışma KBY hastalarında dolaşımda artmış ok-LDL-Ab seviyeleri rapor edilmiştir (164, 165).

Bu çalışmada, oksidan sistemin göstergesi olan MDA ve ok-LDL düzeylerine bakıldı. Bu iki belirteç, ilaçla normotansiyon sağlanan HD hasta grubunda kontrol grubu ile sıkı volüm kontrolü uygulanan gruba göre en yüksekti ($p<0.05$). Sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta MDA ve ok-LDL düzeyleri kontrol grubuna yakın değerlerdeydi ($p>0.05$). Bizim bu bulgularımız da yukarıdaki çalışmalara benzer nitelikte olup sıkı volüm kontrolünün OS'i azalttığını açıkça göstermekteydi.

Serbest oksijen radikallerinin endotel fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği gibi, endotel disfonksiyonunun da direkt olarak serbest oksijen radikallerinin üretimini arttırabileceği ileri sürülmektedir. İlaçla normotansiyon sağlanan HD hasta grubunda, kan basıncı düşürülse bile, hipertansiyonun en önemli nedeni olan hipervolemi ve bunun sonucu olarak damar içi kan akım hızı yüksek seyrettiği için endotelin olumsuz etkilendiğini buna bağlı serbest oksijen radikallerinin üretiminin artmış olabileceğini düşünüyoruz. Hipervolemi ayrıca, C-reaktif protein ve interlökin-6 yüksekliği, albümin düşüklüğü ile seyreden, inflamasyona neden olmaktadır. Daha sonra yüksek c-reaktif protein ve interlökin-6 düzeyleri polimorfonükleer lökositleri uyarak, onların serbest oksijen radikalleri üretmelerine neden olmaktadır (67). Bu çalışmada, ilaçla normotansiyon sağlanan HD hastalarında MDA ve ok-LDL düzeylerinin, volüm kontrolüyle normotansiyon sağlanan HD hastalarında daha yüksek olması, oksidatif stresin ortaya çıkmasında hipervoleminin daha önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada, antioksidan sistemi SOD ve GSH-Px değerlerine bakarak değerlendirdik. Hasta grupları kendi arasında kıyaslandığında SOD değerlerinin en iyi olduğu grup, volüm çekilerek normotansiyon sağlanan HD hasta grubudur ($p<0.001$). GSH-Px değerleri değerlendirildiğine, HD ilaç hasta grubunun diğer tüm gruplardan daha düşük değerlere sahip olduğu görülmüştür ($p<0.005$). Grup II, en yetersiz antioksidan kapasiteye sahip grubu oluşturmaktadır. Volüm çekilerek normotansiyon sağlanan HD hastaları, ilaçla normotansiyon sağlanan HD hastaları ile kıyaslandığında, hem oksidatif stresi daha az hem de antioksidan

kapasitesi daha iyi olan grubu oluşturmaktadır.

Nitrik oksit; vazodilatasyon, bronkodilatasyon, nörotransmisyon, platelet inhibisyonu ve endotel fonksiyonlarını korumak gibi farklı fizyolojik aktiviteleri olan önemli bir biyolojik modülatördür. Nitrik oksidin hem fazlalığı hem de eksikliği ciddi zararlara neden olabilir. NO, kan basıncı regülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır ve eksikliğinde endotelin-1, anjiotensin-II gibi vazopressör aminlere damar duvarının duyarlılığı artarak hipertansiyon ortaya çıkabilmekte veya mevcut hipertansiyonun kontrolü zorlaşmaktadır. OS varlığında, NO serbest oksijen radikalleri ile birleşerek daha toksik olan peroksinitrite dönüşüp farklı dokularda ciddi hasarlar oluşturabilmektedir (166). Bazı çalışmalarda, hemodiyaliz veya hipervolemiye bağlı gelişen inflamasyonun, bazı sitokinlerin üretimini arttırarak NO seviyelerini yükselttiği ileri sürülmektedir (166,167).

Bu çalışmada, NO düzeyi, ilaçla normotansiyon sağlanan grup ile sıkı volüm kontrolü uygulanan hasta grupları arasında istatistiksel farklılık yoktu ve birbirine yakın değerlerdeydi ($p>0.05$). Her iki hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise kontrol grubundaki NO düzeyleri daha düşüktü ($p<0.005$).

Diyaliz hastalarında yapılan değişik çalışmalarda, NO düzeylerinin farklı saptanmasının en önemli nedeni olarak, NO üretim basamaklarındaki farklı ürünlerin düzeyinin ölçülerek NO düzeyinin saptanmaya çalışılması ileri sürülmektedir. Schmidt ve arkadaşları, NO'den kısıtlı diyet vererek hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada, hemen diyaliz öncesi bakılan NO düzeyinin, sağlıklı kontrollere göre hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olmasına rağmen, 24 saatlik NO üretiminin ise diyaliz hastalarında daha düşük düzeyde gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir (168).

DeneySEL ve klinik çalışmalarda, diyaliz öncesi, muhtemelen üremik ortamın endotele olan olumsuz etkilerini azaltmak için NO üretiminin artmasına rağmen, serbest oksijen radikalleri gibi NO inhibitörlerinin yüksek düzeylerde olması, NO'in beklenen olumlu etkilerini gösteremeden ortamdan uzaklaştırıldığı ileri sürülmektedir (169). Yani patolojik durumlarda, gereksinimden dolayı NO üretimi artmakta fakat etkisini gösteremeden ortamdan uzaklaştırılmakta ve hatta ortamdaki serbest oksijen radikalleri ile birleşerek, peroksinitrit gibi daha toksik bileşiklere dönüşerek doku hasarının artmasına yol açabilmektedir.

Hipervoleminin, endotel disfonksiyonuna yol açabilecek ve ilk kez konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda gösterilmiş bir diğer özelliği de vücutta neden olduğu inflamasyondur. Volüm fazlalığı, C-reaktif protein ve interlökin-6 artışıyla vücutta mikro-inflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyon sonucu açığa çıkan sitokinler, hastalarda malnütrisyonu, endotel hasarına bağlı hızlanmış ateroskleroza, böbrek fonksiyonlarının hızla kaybına ve peritoneal membranın diyalitik özelliğinin kaybına neden olmaktadır. Ayrıca, ortaya çıkan bu inflamasyon hastalardaki artmış oksidatif strese de neden olabilir. Sonuçta hastalarda kaslarda erime, albümin sentezinde azalma ve aterosklerotik olaylarda artma görülmektedir. Serum albümin düzeyi, bu inflamasyonun önemli bir indirekt göstergesidir. Düşük albümin düzeyleri diyaliz hastalarında önemli bir mortalite göstergesidir (170-173). Ayrıca albümin önemli bir doğal antioksidandır. İnflamasyon sırasında açığa çıkan sitokinler, özellikle interlökin-6, karaciğerde direkt olarak albümin sentezini engellemektedir (174). Genel toplumda aterogenez ve major kardiyovasküler komplikasyon patogenezinin temelinde yatan diğer önemli bir faktör kronik inflamasyondur (175). Kronik sistemik inflamasyon KBY hastalarında çok yaygın ve neredeyse genelleşmiş sıklıkta görülür. Diyaliz hastalarında CRP değerleri ölüm ve kardiyovasküler komplikasyonlar için güçlü bir gösterge olarak kabul edilir (176).

Son yıllarda yapılmış olan birçok çalışmada, KBY hastalarında kronik inflamasyona yol açan esas nedenin bu hastalarda hipertansiyon gelişimine neden olan ve antihipertansiflerle tedavi edilemeyen volüm yüklenmesi olduğu ortaya konmuştur (72-75).

Bu çalışmada, inflamasyonun göstergesi olarak CRP, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'yı kullandık. Gruplar arasında serum albümin düzeyleri arasında farklılık yoktu. Grup I ile kontrol grubu arasında CRP ve IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup I ile kontrol grubu arasında TNF- α düzeyleri açısından bakıldığında kontrol grubunda daha düşük düzeylerde iken ($p<0.05$), IL-1 düzeyleri kontrol grubunda daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Grup II ile kontrol grubu arasında tüm inflamasyon belirteçlerinin düzeyleri kontrol grubunda daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Grup I ile Grup II'ye bakıldığında tüm bu belirteçlerin

düzeyleri Grup II'de daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Volüm kontrolüyle normotansiyon sağlanan hastalarda, inflamasyonun en alt düzeyde olması ve serbest oksijen radikallerinin üretiminin düşük düzeylerde olmasına bağlı oksidatif stresin fazla olmadığı ve buna bağlı olarak da antioksidanların tüketiminin artmadığını düşünüyoruz.

İnflamasyon durumu CRP ölçümü ile saptanabilir. Bizim çalışmamızda, CRP, IL-1, IL-6, TNF- α düzeyleri sıkı volüm kontrolü ile kontrol grubunda benzer olup, ilaçla normotansif düzeye getirilen gruptan daha düşük seviyelerdeydi. Bu durumda HD hastalarında hipertansiyon kontrolünün sıkı volüm kontrolü ile sağlanmasının daha etkili olduğunu açıkça göstermekteydi. Yukarıda bahsedilen çalışmalar da bizim sonuçlarımızı destekler nitelikteydi.

KBY'li hastalarda, kanamaya eğilim ve tromboembolik olaylar şeklinde ortaya çıkan hemostaz problemleri oldukça sık görülmektedir. Hemostaz problemlerinin ortaya çıkması ve şiddeti, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayla doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. Eritropoetin kullanımı, diyaliz membranlarının daha biyoyumlu hale getirilmeleri ve son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisindeki ilerlemeler, son zamanlarda kanama problemlerinin daha az yaşanır olmasına neden olmuştur. Buna rağmen, tromboembolik olaylarda bir azalma olmamakta ve bu hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Koagülasyona eğilimin artması, iskemik kalp hastalığı, inme, periferik arter hastalığı ve arteriyo-venöz fistül trombozu gibi KBY'li hastalarda mortalite nedeni olan patolojilerin ortaya çıkmasında, en önemli rolü oynamaya devam etmektedir. Ayrıca bu hastalarda, koagülasyona eğilimin artmasının bir sonucu olarak derin ven trombozu ve akciğer embolisi normal bireylere göre daha fazla görülmektedir. Bu hastalarda koagülasyona eğilimi arttıran en önemli faktörler arasında; hemodiyaliz membranının trombosit agregasyonunu uyarması ve hipertansiyon, hipervolemi, oksidatif stres, homosistein ve dislipidemiye bağlı endotel disfonksiyonunun ortaya çıkıp PAI-1 ve vWF düzeyinin artması, fibrinojen, pıhtılaşma faktörlerinin artıp protein C'nin azalması, plazminojen aktivatör inhibitör-1'in artıp doku plazminojen aktivatörünün azalması sonucu ortaya çıkan defektif fibrinoliz sayılabilir. Endotel disfonksiyonunu yansıtan PAI-1, vWF ve doku tromboplastininin plazma

düzeylerinin artması, kalp-damar hastalık riskinin arttığını gösteren çok önemli göstergeler olarak kabul edilmektedirler (177).

Normal koşullarda endotelden önemli oranda PAI-1 sentezi olmaz ve endotel hücre yüzeyi PAI-1 bakımından zayıftır. Ancak trombin, endotoksin, bazı sitokinler, lipoprotein a ve ok-LDL gibi çok sayıda faktör endotel hücrelerinde PAI-1 yapımını ve sekresyonunu artırır (178). Yüksek PAI-1 düzeyleri koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (179).

Bu çalışmada fibrinolitik sistemi PAI-1 düzeylerine bakarak değerlendirdik. PAI-1 düzeylerine baktığımızda, kontrol grubu ile sıkı volüm kontrolü uygulanan grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubu ve sıkı volüm kontrolü uygulanan grubun, ilaçla normotansif hale gelen grup ile karşılaştırılmasında, ilaçla normotansif hale gelen gruptaki değerler diğer iki gruba göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0.001$).

Aşırı serbest radikal üretimi veya düşük antioksidan kapasitesinde oluşan OS endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz gelişiminin önemli bir ko-faktörüdür (180). KBY artmış OS ile ilişkilidir (181-184). Diyaliz tedavisi ile bu durumu daha da arttırmaktadır (66). Öbür yandan diyaliz devamlılığı birçok hemostatik bozukluk geliştirir (185). OS ve anormal hemostaz endotelial disfonksiyon, trombosiz ve kardivasküler komplikasyon patogenezisinde birlikte yer alabilirler (186). Fibrinolitik sistemde iki farklı plasminojen aktivasyonu doku-tipi tPA) veya ürokinaz tip plasminojen aktivatör (uPA) ile aktif enzim formu plazmine dönüşen proenzim plasminojen bulunmaktadır(187). Plazmin dolaşımında yaygınlaştığında alfa 2-anti plazmin biyolojik aktiviteyi inhibe etmektedir. Plazmin/antiplazmin (PAP) ölçümü invivo oluşan plazmin miktarını belirlemede uygun yaklaşım olmaktadır. TPA ve UPA aktiviteleri kompleks formasyonu ile PAI-1 tarafından regüle edilirler.

Bir çalışmada diyaliz hastalarında UPA ve PAP seviyelerinin arttığını gösterirken, PAI-1 seviyeleri HD hastalarında değişmemiş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CAPD hastalarında düşmüştür. Plazma PAI-1 / UPA oranı kontrol grubuna göre diyaliz hastalarında önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Bu

sonuçlar bu popülasyonda in vivo fibrinolitik aktivitenin arttığını desteklemektedir (187-190).

Artmış reaktif oksijen radikalleri oluşumunun fibrinolizi aktive ettiği öngörülebilir. Bu artmış trombolitik potansiyel ile sonuçlanır. Tanaka ve arkadaşları ROS'un fibroblast hücrelerinde UPA aktivasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Bu pozitif ilişki bu hastalarda OS ve fibrinolitik aktive ilişkisini göstermiştir (191).

Bu çalışmada OS ve inflamasyon belirteçlerinin yüksek olduğu ilaçla normotansif hale getirilen grupta, buna paralel olarak PAI-1 düzeyleri de diğer iki gruba göre yüksek bulundu. Bu da inflamasyonun ve OS'in kısır döngü oluşturarak endotel fonksiyonlarını kötü yönde etkilediğini desteklemekteydi. Diyaliz hastalarında oluşan hipertansiyonun sıkı volüm kontrolü ile tedavi edilmesinin daha iyi olacağını ve hipertansiyonu tedavi etmek dışında yukarıda bahsedilen birçok zararlı faktörleri azaltarak endoteli daha iyi koruyacağını düşünmekteyiz.

Son araştırmalar; yağ dokunun sadece yağ depolayan basit bir doku olmadığını, aynı zamanda, enerji homeostazının kontrolü için metabolik ve inflamatuvar sinyallerde önemli bir anahtar rol oynadığını göstermiştir (192, 193). Yağ hücrelerinden dolaşıma adipositokinler olarak isimlendirilmiş olan çeşitli bioaktif proteinlerin salındığı ortaya konulmuştur (192-194). Leptin (195), TNF- α (195), PAI-1 (196), adipsin (197), rezistin (81), visfatin (198) ve adiponektin (199) günümüze kadar saptanmış olan adipositokinlerin başlıcalarıdır.

Klinik çalışmalar; obezite, insulin direnci, koroner arter hastalığı (KAH) ve dislipidemisinin düşük adiponektin seviyeleri ile birlikte olduğunu göstermektedir. Bu bulgular adiponektinin metabolik sendromun yeni bir belirteci olabileceğini göstermektedir (82, 88, 93, 200). İnsan aort endotel hücrelerinde yapılan çalışmalarda vasküler inflamatuvar cevabı düzenleyen adhezyon moleküllerinde, adiponektinin doz bağımlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (82). Adiponektin ayrıca vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir (93). Bu veriler adiponektinin, anti-

inflamatuvar ve anti-aterojenik etkilerinin olabileceğini ortaya koymaktadır (201, 202).

Admaczak ve arkadaşları (203) adiponektin seviyelerini esansiyel hipertansiyonlularda daha düşük bulmuşlardır. Mallamaci ve arkadaşları (204) aksi yönde veriler bildirmesine rağmen hipertansiyonda azalmış adiponektin daha doğru gibi görülmektedir. Hipertansiyonda olası bir aterosklerozun başlamış olması nedeniyle adiponektin kullanım düzeyi azalacaktır. Ayrıca hipertansiyonda, artmış sempatik aktivasyon ve eşlik eden insulin direncinin serum adiponektin düzeylerinde azalmaya katkı sağlaması olasıdır.

Ouchi ve arkadaşları (205) KAH'nda azalmış adiponektin düzeylerini ve CRP ile negatif korelasyonun varlığını bildirmişlerdir. Bu veriler KAH'da azalmış adiponektinin nedenlerinin ateroskleroz ve ilişkili inflamasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Bu aşamada ateroskleroz üzerine protektif etkileri ortaya konulmuş olan adiponektinin eksikliği çözülmesi gereken bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Adipoz hücrelerden salgılanan TNF- α 'nın obezitedeki insülin rezistansı ile alakası vardır. Plazma aktivatör inhibitör 1'de adipoz dokudan sentezlenir ve vasküler tromboziste etkisi iyi bilinmektedir (206, 207). Adiponektinin yağ kitlesine bağlı pleotropik sitokin değildir. Ayrıca hematopoez ve immünitede etkili olduğu düşünülmektedir (208). Adiponektinin plazma konsantrasyonu diyaliz hastalarında artmaktadır. Bu da insülin seviyesinin, insülin sensitivitesi, trigliserid seviyesi, HDL kolesterol seviyesi gibi metabolik risk faktörlerini anlamlandırmamızı sağlar.

Bu çalışmada adiponektin düzeylerine bakıldığında, kontrol grubu ile sıkı volüm kontrolü uygulanan grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubu ile ilaçla normotansif hale getirilen grup karşılaştırıldığında kontrol grubunun adiponektin seviyeleri daha yüksekti ($p<0.01$). Sıkı volüm kontrolü uygulanan grup ile ilaçla normotansif hale getirilen gruba bakıldığında, sıkı volüm kontrolü uygulanan gruptaki değerler daha yüksek olup istatistiksel olarak ta anlamlıydı ($p<0.05$). Sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta inflamasyon ve OS durumunun daha iyi olması adiponektin düzeylerinin bu grupta yüksek olması ile ilişkili olabilir. Bu hastalar hipertansif duruma daha

az maruz kaldıklarından kardiyovasküler risk ve bunun belirteçlerinin durumu açısından daha iyi durumdadırlar.

Diyaliz hastalarında iyi bilinen metabolik bir komplikasyon olan hiperinsülinemi ve hiperleptinemi (209) adiponektin plazma seviyesini düşürmektedir. Bu sitokin seviyesi ile insülin seviyesi arasında karşıt bir korelasyon mevcuttur. Bir çalışmada eritropoetin alan hastalarda plazma adiponektin seviyesi daha yüksek bulunmuştur (210). Belki de adiponektin bu açıdan hematopoeziste kullanılabilir (211).

Adiponektin konsantrasyonunu artıran bir hastalık da kronik renal yetmezliktir. Adiponektinin kardiyovasküler olaylar açısından önemli bir rolü vardır. Bu maddenin fizyolojik konsantrasyonu monosit adezyonu indükleyen TNF Alfa üzerinde inhibitör etkilidir. Adiponektinin bu açıdan endotel hücrelerinin inflamatuvar sitümilasyonuna cevabı etkili olduğu görülmüştür. Bir çalışmada koroner arter hastalığı olanlarda adiponektin seviyesinin azaldığı görülmüştür (82). Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada da adiponektin seviyeleri düşük bulunmuştur (200). Ateroskleroz da inflamatuvar bir durum temelinde gelişir (212), üremik hastalarda inflamasyon ateroskleroz gelişimini hızlandırır (209).

İnflamasyona cevap, in vivo olarak adiponektin açısından değerlendirilebilirse bu proteinin kronik renal yetmezlikli hastalarda aterogenezi kontrol etmemizi sağlayabileceği düşünülmektedir. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler sisteme karşı adiponektinin prodüktif rolü olduğu görülür. KBY üzerinde biyolojik bir fenomen olarak hipotez sunulacak olursa; kardiyovasküler olaylarda adiponektin düzenleyici bir rol kazanabilir. Yüksek plazma konsantrasyonu kardiyovasküler hasarlar ve kliniksel komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirilerek bu sağlanabilir. Bu hipotez in vivo ve in vitro çalışmalarla desteklenmelidir. İnsan hastalıklarında adiponektinin önemli rol oynadığı yapılacak çalışmalar ışığında daha iyi anlaşılabilecektir (209).

Bu çalışma göstermiştir ki HD hastalarında hipertansiyonun antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmesine karşılık sıkı volüm kontrolü uygulanması inflamasyon, oksidatif stres ve endotel fonksiyonları açısından daha iyi sonuçlar doğuracaktır.

Sonuç olarak; hemodiyaliz hastalarında hipervolemiye bağlı hipertansiyon sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bunun sonucu olarak HD hastalarında SVH sıklığı artmakta olup mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca HD hastalarında mortaliteyi etkileyen kronik inflamasyon, OS ve endotel disfonksiyonu gibi önemli problemler çıkar. Bu çalışmadan çıkarılan sonuç HD hastalarında meydana gelen hipertansiyonun antihipertansif ilaçlar yerine sıkı volüm kontrolü ile tedavi edilmesidir. Böylece sonuç değil sebep ortadan kaldırılarak ve tedavi edilebilir hipertansiyon yanı sıra daha az inflamasyon, OS ve endotel disfonksiyonu ve bunların sonucunda daha az kardiyovasküler sistem mortalitesi sağlanacaktır.

7-KAYNAKLAR

1. Akpolat T, Yalçın A. U (1999). Kronik Böbrek Yetmezliği. Nefroloji El Kitabı, Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (Editörler). Nobel Kitabevi, 2. baskı, Sayfa 273-305.
2. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S ve Süleymanlar G (1996). Kronik Böbrek Yetmezliği. Temel İç Hastalıkları (Editörler). Güneş Kitabevi, Sayfa 769 – 804.
3. Türk Nefroloji Derneği Merkez bilgileri dönem 2003, www.tsn.org.regisry 2003.pdf.
4. United States Renal Data System. USRDS 2002 annual data report, primer hastalık insidans verileri tablosu.
5. Ritz E, Strumpf C, Katz F, Wing AJ, Quellhorst E. Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. Hypertension 1985; 7: 118-124.
6. Sloan JA, Shelly MA, Brien JM, Schiff MJ, Dhakal MP. Prevalence of hypertension (HTN) and adequacy of blood pressure (BP) control in hemodialysis (HD) patients (Pts) in the 90's. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 1444.
7. Salem MM. Hypertension in hemodialysis population: A survey of 649 patients. Am J Kidney Dis 1995; 26: 461-468.
8. Yenice M (2001). Kronik Böbrek Yetmezliği. Arık N (Editör). Deniz matbaacılık, 1. baskı, Sayfa 212-224.
9. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. Lancet. 2000; 356: 147-52.
10. Mailloux LU, Bellucci AG, Wilkes BM, Napolitano B, Mossey RT, Lesser M, Blestone PA. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. Am J Kidney Dis. 1991; 18: 326-35.
11. Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CR, Raine AE. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13: 2004-12.
12. Feehally J, Johnson R. Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby 2002; 14: 887-904.
13. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1.795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis. 1996; 28: 811-21.
14. Blumberg A, Hegstrom RM, Nelp WB, Scribner BH. Extracellular volume and exchangeable sodium in chronic hypertensive renal disease. In: Kerr DNS. Pro-ceedings of the European Dialysis Transplant Association. Newcastle Upon-Tyne, UK: Scheltema and Holima, 1964: 192-203.
15. Massry SG, Iseki K, Campese VM. Serum calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. Am J Nephrol 1986; 6: 19-28.
16. Kennedy BP, Farag NH, Ziegler MG, Mills PJ. Relationship of systolic blood pressure with plasma homocysteine: Importance of smoking status. J Hypertens 2003; 21: 1307-1312.
17. Odar-Cederlof I, Ericsson F, Theodorsson E, Kjellstrand CM. Is neuropeptide Y a contributor to volume- induced hypertension? Am J Kidney Dis 1998; 31: 803-808.
18. Mazali M, Hughes J, Kim YG, F, Jefferson JA, Kang DH. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal- independent mechanism. Hypertension 2001; 38: 1101-1106.
19. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV, Prakash R, Adroque HJ. Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. Am J Kidney Dis 1995; 26: 321-326.

20. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 227-44 .
21. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 720-4.
22. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286-91.
23. Locatelli F, Manzoni C. Duration of dialysis sessions—was Hegel right? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 560–563
24. Scribner BH. A personalized history of chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 6: 511– 519.
25. Charra B, Calemard E, Cuche M, Laurent G. Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1983; 33: 96–99.
26. Wizemann V, Kramer W. Short-term dialysis long-term complications: Ten years experience with short-duration renal replacement therapy. *Blood Purif.* 1987; 5(4): 193-201.
27. Mac Gregor GA. Sodium is more important than calcium in essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7: 628–640.
28. Hofman A, Hazebroek A, Valkenburg HA. A randomized trial of sodium intake and BP in newborn infants. *JAMA* 1983;250: 370– 73.
29. Ball COT, Meneely GR. Observations on dietary, sodium chloride. *J Am Diet Assoc* 1957; 33: 366.
30. National Survey on Circulatory Disorders. Kosheisho, Japan: Ministry of Health and Welfare, 1980.
31. Joossens JV, Geboers J. Salt and hypertension. *Prev Med* 1983; 12: 53– 59.
32. Amann K, Ritz E. Microvascular disease-the cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1493-503.
33. Beretta-Picolli C, Weidman P, de Chatel P. Hypertension associated with early end-stage kidney disease. *Am J Med* 1976;61: 739–747.
34. Charra B, Chazot C. Volume control, blood pressure and cardiovascular function. *Nephron Physiol* 2003; 93: 94–101.
35. Mitch W, Wilcox CS. Disorders of bodily fluids, sodium and potassium in chronic renal failure. *Am J Med* 1982;72: 536–550.
36. Koomans HA, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ. Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure: evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension* 1982; 4: 190–197.
37. Vertes V, Cangiano JL, Berman LB. Hypertension in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1969; 280:978 – 981.
38. Ozkahya M, Toz H, Unsal A, Dorhout Mees EJ. Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration: role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis* 2001; 34: 218–221.
39. Gunal AI, Duman S, Ozkahya M, Toz H, Akcicek F, Asci G, Basci A. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 588–593.
40. Charra B. “Dry weight” in dialysis: the history of a concept. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1882 –1885.
41. Chazot C, Charra B, Vo VC. The Janus-faced aspect of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 121–124.

42. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 369-375.
43. Lins RL, Elseviers M. Importance of volume factors in dialysis related hypertension. *Clin Nephrol* 1997; 48: 29-33.
44. Ozkahya M, Toz H, Ozerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, Mees EJ. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2003; 15: 655-660.
45. Tonbul Z, Altintepe L, Sozlu C, Yeksan M, Yildiz A. The association of peritoneal transport properties with 24-hour blood pressure levels in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 46-52.
46. Izzo JL Jr, Levy D, Black HR. Clinical advisory statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35:1021-1024.
47. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DV, Matterson BJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
48. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287: 1548-1555.
49. Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacson E, Ogundipe A, Weigel K. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 498-506.
50. Fishbane S, Natke E, Maesaka JK. Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 257-261.
51. Dorhout Mees EJ. Hypertension in haemodialysis patients: who cares? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 28-30.
52. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY, Young EW. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507-517.
53. Salem MM. Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 125-128.
54. Guyton AC, Hall JE, Coleman G, Manning DR. The dominant role of the kidneys in the long-term regulation of arterial pressure in normal hypertensive states. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York, NY: 1990: 1029-1052.
55. Locatelli F, Canaud B, Eckardt K-U, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stres in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18; 1272-80.
56. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell WV. Harper'ın Biyokimyası. Barış kitabevi, yirmidördüncü baskı.
57. Durak İ. Letter to the editor. A methodological approach to superoxide dismutase activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium reduction. *Clinica Chimica Acta*, 1993; 214: 103-104.
58. Fridovich I. Superoixde dismutases. *J Biological Chemistry*, 1969; 244(22): 6049-6055.
59. Tepel M. Oxidative stres: does it play role in genesis of essential hipertension of uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18; 1439-42.
60. Harper SJ, Bates DO. Endothelial permeability in uremia. *Kid İnt*, 2003; 63 suppl 84; 41-44.
61. Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D. Biyokimya (olgu sunumlu yaklaşım). Palme yayıncılık, 6. baskı, Ankara 2000.

62. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J lab and Clin. Med*, 1967; 70(1): 158-169.
63. Westhuyzen J, Adams C, Fleming S. Evidence for oxidative stress during in vitro dialysis. *Nephron* 1995; 70: 49-54.
64. Annuk M, Zilmer M, Fellsröm B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003; 63 (84); 50-53.
65. Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellstrom B. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2747-52.
66. Toborek M, Wasik T, Drozd M, Klin M, Magner-Wrobel K, Kopieczna-Grzebieniak E. Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism* 1992;41: 1229-32.
67. Var A. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda oksidan ve antioksidan sistemlerin incelenmesi. Uzmanlık tezi 1999 Elazığ.
68. Handelman GJ. Efforts to determine the role of oxidant stress in dialysis outcomes. *Seminars in Dial* 2003; 16 (6); 488-91.
69. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe Ç. Hemodiyaliz ve oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2004, (5): ek sayı 9-13.
70. Scott T.Morris, A.G. Jardine. The vascular endothelium in chronic renal failure. *Journal of Nephrology*.2000; 13(2): 96-105.
71. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 1549-57.
72. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 80: 99-102.
73. Yagi K. Assay of blood plasma or serum for lipid peroxide level and its clinical significance. *Methods in Enzymology* 1984; 105: 224-241
74. Yeun JA, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 118-125.
75. Zimmermann J Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
76. Rajala MW, Scherer PE. Minireview. The adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003; 144(9); 3765-73.
77. Chandran M, Philips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2442-50.
78. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi FJ, Murozabal MA, Burrell. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrine Metab* 2001. 280: E827-E847.
79. Wiecek A, Kokot J, Chudek M, Adamczak. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191-195.
80. Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News Physio Sci*. 2002; 17: 99-104.
81. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2002; 13(1): 18-23.
82. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin *Circulation*. 1999; 100: 2473-6.
83. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T. et al: Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively

- regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000; 96(5): 1723-32.
84. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, et al: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 2; 257(1): 79-83.
 85. Hong SJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Ro YM. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Press*. 2004;13(4): 236-42.
 86. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004 Jun 15; 109: III15-9.
 87. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(8): 1983-92.
 88. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, et al: An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000; 32(2): 47-50.
 89. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, et al: Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3815-9.
 90. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995; 270(45): 26746-9.
 91. Boden G, Cheung P, Stein TP, Kresge K, Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283: 12-9.
 92. Wang T, Zhang X, Li JJ. The role of NF-kappaB in the regulation of cell stress responses. *Int Immunopharmacol*. 2002; 2(11): 1509-20.
 93. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, et al: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002; 105(24): 2893-8.
 94. Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimie*. 2004; 86(11): 779-84.
 95. Huang JW, Yen CJ, Chiang HW, Hung KY, Tsai TJ, Wu KD: Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am J Kidney Dis*. 2004 Jun;43(6): 1047-55.
 96. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19:67-72.
 97. Endemann HD, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1983-1992.
 98. Galle J, Quaschnig T, Seibold S, C Wanner. Endothelial dysfunction and inflammation: What is the link? *Kidney Int*. 2003; 63; 45-49.
 99. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kidney Int*, 2000; (58); 1360-1376.
 100. Scott T.Morris, JJV McMurray, A Spiers, A.G. Jardine. Impaired endothelial function in isolated human uremic resistance arteries. *Kidney Int*. 2001; 60; 1077-1082.
 101. Tomita J, Kimura g, Inoue T, Sanai T, Kawano Y, Kawano Y, Nakamura S, Baba S, et al: Role of systolic blood pressure in determining prognosis of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1995; 25: 405-412.

102. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart*, 2000; 83 (1); 205-209.
103. Türk Nefroloji Derneği Registry, 2002.
104. Demirkıran MK. Homosistein ve serebrovasküler hastalıklar. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2003; 1; 8-13.
105. Cross JM, Donald A, Vallance PJ, Woolfson RG, MacAllister RJ, MacAllister RJ. Dialysis improves endothelial function in humans. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 1823-1829.
106. Thuraisingham RC, Raine AEG. Maintenance of normal agonist-induced endothelium-dependent relaxation in uremic and hypertensive resistance vessels. *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 70-75.
107. Oda H, Ohno M, Ohashi H. Coagulation and fibrinolysis in dialysis patients with and without ischemic heart disease. *Adv Perit Dial*. 2000; 16: 152-5.
108. Opatrny KJr. Hemostasis disorders in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1997; 52: 87-89
109. Firkin F, Chesterman C, Penington D, Rush B. de Gruchy's clinical haematology in medical practice. Blackwell Scientific Publications; 5. edition.
110. Müftüoğlu E. Klinik hematoloji. Şahin yayıncılık 1994. 3. baskı.
111. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on HD. *Perit Dial Int* 2001; 21: 158-165.
112. Mezzano D, Tagle R, Pais E, Panes O, Perez M, Downey P, Munoz B, Aranda E, et al: Endothelial cell markers in chronic uremia: relationship with hemostatic defects and severity of renal failure. *Tromb Res*, 1997; 88: 467-472.
113. Vaziri ND, Gonzales ED, Wang J, Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 823-835.
114. Borawski J, Naumnik B, Pawlak K, Mysliwiec M. Endothelial dysfunction marker von Willebrand factor antigen in hemodialysis patients: associations with pre-dialysis blood pressure and the acute fase response. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 1442-1447.
115. Tomura S, Nakamura Y, Deguchi F, Ando R, Chida Y, Marumo F. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment. *Thromb Res* 1991; 64:81.
116. Tomura S, Nakamura Y, Deguchi F, Chida Y, Ohno Y, Kodama S, Hayashi T, Suzuki K, et al: Plasma von Willebrand factor and thrombomodulin as markers of vascular disorders in patients undergoing regular hemodialysis therapy. *Thromb Res* 1990; 58: 413-19.
117. Viener A, Aviram M, Beter OS, Brook JG. Enhanced in vitro platelet aggregation in hemodialysis patients. *Nephron* 1986; 43: 139-43.
118. Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJW, Beser-Visser N, de Groot PG, Vos J, Sixma JJ. High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood. *Blood* 1990; 7: 1498-1508.
119. Bertoni E, Marcucci R, Zanazzi M, Rosati A, Brunelli T, Fedi S, Pepe G, Di Maria L, et al: Hyperhomocysteinemia in renal transplant patients: an independent factor of cardiovascular disease. *J Nephrol* 2001; 14: 36-42.
120. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method: *Clin Chem* 1990; 36 (8 Pt 1): 1440-1443.
121. Schmidt RJ, Domico J, Samsell LS, Yokota S, Tracy TS. et al: Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1999; 34 (2): 228-34.

122. Tomura S, Nakamura Y, Mayumi D, Ando R, Ida T, Chida Y, Ootsuka S, Shinoda T. et al: Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 848-54.
123. Hrafnkelsdottir T, Wall U, Jern C, Jern S. Impaired capacity for endogenous fibrinolysis in essential hypertension. *Lancet*, 1998; 352 (9140); 14: 1597-1598.
124. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613.
125. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956-60.
126. Satoh K. Serum Lipid Peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1978; 90: 37-43.
127. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-169.
128. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
129. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440-3.
130. Amann K, Ritz E. Reduced cardiac ischaemia tolerance in uraemia—what the is role of structural abnormalities of the heart? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1238–1241.
131. Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, Rizzoni G, Broyer M. EDTA Registry report. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 7–35.
132. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: The Framingham Experience. *J Hypertens* 1991; 9: S3–S9.
133. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286–290.
134. Parfrey PS, Hamett JD, Griffiths SM. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990; 55: 114–120.
135. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Molinari S., Traverso GB. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881–886.
136. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–2796.
137. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydın S, Akcicek F, Basci A, Dorhout Mees EJ. Dorhout Mees. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1489–1493.
138. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, Whalley GA, Sharpe DN. Determinant of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 768–776.

139. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease. Therapy. Prevalence, associations and prognosis. *Kidney Int* 1995; 47: 186–192.
140. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912–1918.
141. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease. Hemodynamic factors. *Kidney Int* 1993; 43: 42–49.
142. Hüting J, Kramer W, Schütterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 1988; 49: 284–290.
143. Hüting J, Kramer W, Charra B, Laurent G, Wizemann V, Schütterle G. Asymmetric septal hypertrophy and left atrial dilatation in patients with end-stage renal disease on long-term hemodialysis. *Clin Nephrol* 1989; 32: 276–283.
144. Hüting J. Course of left ventricular hypertrophy and function in end-stage renal disease after renal transplantation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1481–1484.
145. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 1995; 60: 908–914.
146. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH. Oxidative stress in haemodialysis. *Q J Med*, 1994; 87: 679–683.
147. Canaud B, Cristol JP, Morena M. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif*, 1999; 17: 99–106.
148. Ward R, Mcleish K. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*, 1994; 5: 1967–1972.
149. Chen MF, Chang CL, Liou SY. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif* 1998; 16: 290–300.
150. Stroncek DF, Keshaviah P, Craddock PR. Effect of dialyzer reuse on complement activation and neutropenia in hemodialysis. *J Lab Clin Med*, 1984; 104: 304–311.
151. Craddock PR, Hammerschmidt DE. Complement-mediated granulocyte activation and down-regulation during hemodialysis. *ASAIO J*, 1984; 7: 50–56.
152. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J. Influence of uremia and hemodialysis on circulation interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Kidney Int*, 1990; 37: 116–125.
153. Luger A, Kovarik J, Stummvoll HK. Blood-membrane interaction in hemodialysis leads to increased cytokine production. *Kidney Int*, 1987; 32: 84–88.
154. Lander H. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J*, 1997; 11: 118–124.
155. Saint-Georges MD, Bonnefont DJ, Bourelly BA. Correction of selenium deficiency in hemodialyzed patients. *Kidney Int*, 1989; 36: 274–277.
156. Oster O, Prellwitz W, Meinertz T. Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum. *Clin Chim Acta*, 1983; 128: 125–132.

157. Clermont G, Lecour S, Lahet F. Alteration of plazma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patienta: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res*, 2000; 47: 618-623.
158. Chao JC, Yuan MD, Chen PY. Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plazma lipid peroxides in hemodialysis patients small star, filled. *J Nutr Biochem*, 2002; 13: 653-663.
159. Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation*, 2002; 106: 2212-2217.
160. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP. Oxidative stress and hemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 335-340.
161. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int*, 2001; 51: 1960-1966.
162. Boaz M, Matas Z, Biro A. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int*, 1999; 56: 1078-1083.
163. Erdoğan C, Ünlüçerçi Y, Türkmen A. The evaluation of oxidative stres in patients with chronic renal failure. *Clinica chimica Acta* 2002; 322: 157-161.
164. Maggi E, Bellazzi R, Gazo A, Seccia M, Bellomo G. Autoantibodies against oxidatively-modified LDL in uremic patients undergoing dialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 869-876.
165. Holvoet P, Donck J, Landeloos M, Brouwers E, Luijtens K, Arnout J, Lesaffre E, Vanrenterghem Y. et al: Correlation between oxidized low density lipoproteins and von Willebrand factor in chronic renal failure. *Thromb Haemost* 1996; 76: 663-9.
166. Sarkar SR, Kaitwatcharachai C, Levin WN. Nitric oxide and hemodialysis. *Semin in Dia*, 2004;17 (3); 224-8.
167. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int*, 2003; 63: 137-140.
168. Schmidt RJ, Domico J, Samsell LS. Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1999; 34(2): 228-34.
169. Thuraisingham RC, Yaqoob MM. Oxidative consumption of nitric oxide: A potential mediator of uremic vascular disease. *Kidney Int* 2003; 63 (84):29-S32.
170. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 80: 99-102.
171. Yagi K. Assay of blood plasma or serum for lipid peroxide level and its clinical signifance. *Meth in Ensy* 1984; 105: 224-241.
172. Yeun JA, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S.118-125.
173. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
174. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Romero R. New cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: Role of folic acid treatment. *Kidney Int* 2005; 67(93): 39-S43.

175. Gordon SM. Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high-efficiency or high-flux hemodialysis treatments with bicarbonate dialysate containing high concentrations of bacteria and endotoxin. *Int Soc Nephrol* 1992; 2: 1436-1444 .
176. Lonnemann G. Should ultrapure dialysate be mandatory? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 55-59.
177. Casserly LF, Dember LM. Thrombosis in end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis* 2003; 16 (3): 245-56.
178. Loskutoff DJ, Sawdey M, Mimuro J. Type 1 plasminogen activator inhibitor, in Collier BS (ed): *Progress in Hemostasis and Thrombosis*. Philadelphia, PA, Saunders, 1989, p87.
179. Astedt B, Hagerstrand I, Lecander I. Cellular localization in placenta of placental type plasminogen activator inhibitor. *Thromb Haemost* 1986; 56: 63.
180. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease with particular reference to the vascular system, *Haemostasis* 1993; 23; 118–126.
181. Witko Sarsat V, Friendlander M, Capeillere Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen A.T, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia, *Kidney Int* 1996: 49;1304–1313.
182. Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L, Reljic Z, Davicevic Z. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure, *Clin Nephrol* 1999: 51; 233–241.
183. Maggi E, Bellazzi R, Falashi F, Frattoni F, Perani G, Finardi G, Gazo A, Nai M. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis, *Kidney Int* 1994: 45; 876–883.
184. Canestrari F, Buon cristiani V, Galli F, Giorgini A, Albertini. M.C. Redox rate, antioxidative activity and lipid peroxidation in erythrocytes and plasma of chronic ambulatory peritoneal dialysis patients, *Clin Chim Acta* 1995: 234;127–136.
185. Malyszko J, Malyszko J.S, Mysliwiec M. Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis, *Perit Dial Int* 2001: 21; 158–165.
186. Vaziri N.D, Gonzales E.C, Wang j, Said S. Blood coagulation, fibrinolytic and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis, *Am J Kidney Dis* 1994: 23; 828–835.
187. Lijnen H.R, Collen D. Mechanisms of physiological fibrinolysis, *Bailliere's Clin Haematol* vol. 8, Bailliere Tindall, London, UK 1995: 277–290.
188. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler T.A, Hakim R.M. The elephant in uremia: oxidant stress as unifying concept of cardiovascular disease in uremia, *Kidney Int* 2002: 62;1524–1538
189. Descamps-Latscha B, Drüeke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences and therapy, *Semin Dial* 2001: 14; 193–199.
190. Mezzano D, Pais E.O, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle R, Gonzalez F. et al: Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia, *Kidney Int* 2001: 60; 1844–1850.
191. Tanaka F, Ogura N, Abiko Y. Stimulation of plasminogen activator/plasmin system in gingival fibroblast cells by oxygen radicals, *Arch Oral Biol* 1997: 42; 263–270.
192. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998; 351: 1301-2.
193. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends in Endocrinol Metab.* 2003; 14(3): 137-45.

194. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 892: 146-54.
195. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature.* 2000 Apr 6;404(6778): 632-4.
196. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M. et al: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med.* 1996; 2(7): 800-3.
197. White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell BB, Usher P, Flier JS, Spiegelman BM. Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem.* 1992; 267(13): 9210-3.
198. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M. et al: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005; 307(5708): 426-30.
199. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 221(2): 286-9.
200. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H. et al: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(6): 1595-9.
201. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148(3): 293-300.
202. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta.* 2004; 344(1-2): 1-12.
203. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Wiecek A. et al: Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2003; 16: 72-5.
204. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tanaka S, Ouchi N. et al: Adiponectin in essential hypertension. *J Nephrol.* 2002; 15(5): 507-11.
205. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K. et al: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation.* 2003; 107(5): 671-4.
206. Auwerx J, Bouillon R, Collen D, Geboers J. Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988;8: 68-72 .
207. Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC, Ardisson JP, Heim M, Vague P. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non-insulin-dependent diabetic patients: Relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost* 1989; 61; 370-373.
208. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Int Med* 1999;130; 651-657.
209. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, Paroni R, Malatino LS. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens* 2000; 18; 1207-1213.

210. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J. et al: Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45; 699–701.
211. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T. et al: Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96; 1723–1732.
212. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature (Lond)* 362: 801–809, 1993.

8-ÖZGEÇMİŞ

1968 Elazığ doğumluyum. İlk ve Ortaöğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1986 yılında Fırat Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliğini kazandım. 1988 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 1994 yılında mezun oldum.1994-2001 yılları arasında Hankendi Sağlık Ocağı ve Elazığ Devlet Hastanesinde görev yaptım. 2001 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ihtisasını kazandım. 2002 Nisan TUS sınavında Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümünü kazandım. Halen bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.