

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA VOLÜM DURUMU VE TUZ ALIMININ
SERUM VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ-C (VEGF-C)
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ercan TÜRKMEN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2014

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA VOLÜM DURUMU VE TUZ ALIMININ
SERUM VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ-C (VEGF-C)
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ercan TÜRKMEN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. BÜLENT ALTUN**

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tezin tasarlanmasından tamamlanmasına kadar geçen sürede emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım. Bu tezin düşünce aşamasından tamamlanmasına kadar olan süreçte katkılarını benden esirgemeyen başta Prof.Dr. Bülent ALTUN olmak üzere değerli hocalarım Prof.Dr. Yunus ERDEM, Prof.Dr. Mustafa ARICI ve Doç.Dr. Şeref Rahmi YILMAZ'a sonsuz şükranlarımı sunarım. Çalıştığım 3 yıl boyunca Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'nın bir üyesi olmaktan gurur duyduğumu ve değerli hocalarımla çalışma fırsatı bulmaktan duyduğum memnuniyeti de ayrıca belirtmek isterim.

Uzmanlığımın son dönemlerinde beraber çalışma imkanı bulduğum değerli meslektaşım ve mesai arkadaşım Uzm.Dr. Ayman ABUDALAL'a, büyük desteklerini gördüğüm başta teknisyen Özgür AKÇAY, hemşire Peyman MADEN ve Fatma ŞEN olmak üzere hemodiyaliz ünitesinde çalışan tüm hemşire, teknisyen ve yardımcı sağlık personeline de teşekkürü bir borç bilirim.

Her anımda yanımda olan biricik eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyor ve bu tezi doğacak kızımız 'BEREN'e armağan ediyorum...

ÖZET

Turkmen E., Hemodiyaliz hastalarında volüm durumu ve tuz alımının serum Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-C (VEGF-C) düzeyleri üzerine etkisi. ANKARA, 2013.

Son yıllarda yapılan çalışmalar sodyumun cilt altı dokuda osmotik etki oluşturmadan (non-ozmotik) birikebildiğini göstermiştir. Sodyumun dokuda depolanması ve dokudan mobilizasyonunda GAG'lar, makrofajlar ve bunlarla ilişkili olarak tonEBP, VEGF-C ve eNOS gibi faktörler rol almaktadır. Bu faktörlerden herhangi bir yerindeki bozukluk sodyumun cilt altında depolanmasına ve kan basıncının tuza duyarlı olmasına neden olmaktadır. Kronik böbrek hastalarında çalışılmış olmasına karşın hemodiyaliz hastalarında tuz alımı, volüm değişiklikleri ile non-ozmotik sodyum mekanizmaları arasındaki ilişkiye dair bir veri yoktur. Bu çalışmada volüm değişkenlikleri, tuz alımı ve hemodiyaliz etkisi ile serum VEGF-C düzeylerinde değişiklik olup olmadığı incelenmiştir. Çalışmaya 20 hasta (11/9; K/E) alınmıştır, hastaların bir diyaliz çıkışından bir sonraki diyaliz girişine kadar olan dönemdeki volüm değişiklikleri ve tuz alımları ile VEGF-C düzeyleri arasındaki değişime bakılmıştır. Diyalizin etkisini göstermek için ise bir diyaliz seansının girişi ve çıkışındaki VEGF-C düzeyleri karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda serum VEGF-C değerlerinin belirleyicileri saptanmaya çalışılmıştır. Diyaliz giriş ve çıkış serum VEGF-C düzeyleri arasında fark gözlenmemiştir. Alınan tuz miktarı ve interdiyalitik kilo alımı ile VEGF-C değişimleri arasında da ilişki bulunamamıştır. Ancak interdiyalitik kilo alımı >%3 olan hastalarda istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde serum VEGF-C ve total VEGF-C düzeylerinin sayısal olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Dahası serum VEGF-C düzeyleri ile interdiyalitik kilo alımı arasında en az orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır (R=0.45 ve R=0.45). Diyaliz etkisi ile serum VEGF-C düzeylerinde de herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Çalışmamız diyaliz hastalarında tuz alımı ve volüm değişiklikleri ile serum VEGF-C düzeyleri arasındaki araştıran ilk çalışmadır. Tuz alımı ve volüm değişimi ile VEGF-C düzeylerinde herhangi bir farklılık görülmesi de interdiyalitik kilo alımı ile VEGF-C düzeyleri arasındaki orta derecede bir korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon uzun dönem volüm ve tuz yüklenmesinin klinik yansıması olabilir. Ancak aradaki ilişkinin daha net aydınlatılması ve serum VEGF-C düzeylerine etki eden faktörlerin saptanması için başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sodyum, serum VEGF-C, hemodiyaliz, interdiyalitik kilo alımı, volüm etkisi

ABSTRACT

Turkmen E. Effect of volume status and salt intake on serum Vascular Endothelial Growth Factor-C (VEGF-C) levels in hemodialysis patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Nephrology. ANKARA, 2013.

Recent studies have shown that sodium can accumulate in the skin interstitium without osmotic effect. GAGs, macrophages and related factors such as tonEBP, VEGF-C, and eNOS take part in accumulation and mobilization of sodium in tissues. Disturbance of any of these factors leads to sodium accumulation in the skin, and salt-sensitive hypertension. Although there are some preliminary data on non-dialytic chronic kidney disease patients, there are no data on the relation between salt intake, volume alterations, and non-osmotic sodium mechanisms in hemodialysis patients. In this study, we investigated the effect of volume variables, salt intake, and hemodialysis on serum VEGF-C levels. Twenty patients (11/9; M/F) were included in the study. The alterations in volume, salt intake and VEGF-C levels during an interdialytic period were recorded. In order to show the influence of the dialysis, VEGF-C levels before and after dialysis session were compared. On the other hand, we tried to identify determinants of serum VEGF-C levels. No difference was observed between predialysis and postdialysis VEGF-C levels. Serum VEGF-C levels were not related to salt intake and interdialytic weight gain. However, in patients with higher interdialytic weight gain (>3% of dry weight); serum VEGF-C and total VEGF-C levels were numerically higher than the patients with lower interdialytic weight gain (<3% of lower weight gain). The difference between these two groups was close to statistical significance. Furthermore, at least a mid-level correlation was determined between serum VEGF-C levels and interdialytic weight gain ($R=0.45$). Dialysis did not change serum VEGF-C levels. Our study is the first to investigate whether salt intake, volume alterations and serum VEGF-C are related in dialysis patients. Although VEGF-C levels were not related to salt intake and volume change; there was a mid-level correlation between interdialytic weight gain and VEGF-C levels. This correlation may reflect clinically long-term volume and salt overload. However, in order to determine the relation more clearly, and to find out the factors influencing serum VEGF-C levels in dialysis population, further studies will be needed.

Key Words: Sodium, serum VEGF-C, hemodialysis, interdialytic weight gain, volume effect

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sodyum ve tuz alımının etkileri	3
2.2. Vücut sodyum dengesinin sağlanması; iki kompartmanlı modeli	5
2.3. Sodyum dengesinde bir kavram: Suyun eşlik etmediği Na birikimi	6
2.4. İnterstisyel sıvı ve sodyum dengesinin böbrek dışı regülasyonu	7
2.5. Yeni modelde interstisyel alan ve kan basıncı kontrolü: VEGF	8
2.6. Vücut volüm durumunun belirlenmesi ve kullanılan teknikler	11
3. AMAÇ	14
4. BİREYLER VE YÖNTEM	15
4.1. Bireyler	15
4.2. İnterdiyalitik kilo alımı ve vücut kompozisyon monitorü (VKM) ile total vücut sıvı miktarının tespiti	15
4.3. Serum sodyum düzeyi ve VEGF-C düzeylerinin saptanması	16
4.4. İstatistiksel yöntemler	17
5. BULGULAR	19
5.1. Hastalar	19
5.2. Diyaliz öncesi ve sonrası hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri	20
5.3. Volüm ve tuz değişikliklerinin VEGF-C düzeyleri üzerine etkisi	20
6. TARTIŞMA	26
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	32
8. KAYNAKLAR	33

SİMGELER ve KISALTMALAR

BNP	Beyin natriüretik peptid
Cl	Klorür
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
GAG	Glukozaminoglikan
gr	Gram
gr/gün	Gram/gün
IVC	İnferior vena cava
K	Potasyum
kg	Kilogram
kg/m ²	Kilogram/metrekaare
kHz	Kilohertz
L	Litre
mEq/gün	Miliekivalan/gün
mEq/L	Miliekivalan/litre
ml/dk	Mililitre/dakika
ml/gün	Mililitre/gün
mm Hg	Milimetre civa
mmol	Milimol
MFS	Mononükleer fagositer sistem
VKM	Vücut kompozisyon monitorü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Sodyum ve volüm dengesinin renal ve ekstrarenal kontrolü	10
Şekil 5.1. İnterdiyalitik kilo alımı ile diyaliz sonrası(○) ve bir sonraki diyaliz girişi(○) serüVEGF-C düzeyleri arasındaki korelasyon.	24



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Kuru ağırlığın belirlenmesinde kullanılan teknikler	11
Tablo 5.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	19
Tablo 5.2. Diyaliz arası dönemde hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerindeki değişim	21
Tablo 5.3. Alınan tuz miktarı ile vücut sıvı hacimleri ve serum VEGF-C düzeyleri değişimi	22
Tablo 5.4. İnterdiyalitik alınan kilo alımıyla vücut sıvı komponentleri, alınan tuz miktarı ve VEGF-C düzeylerindeki değişim	23
Tablo 5.5. Bir hemodiyaliz seansının vücut sıvı kompartmanları ve VEGF-C düzeyleri üzerine etkisi	25

1. GİRİŞ

Sodyum vücudun hücre dışı sıvısının en önemli katyonudur. Sodyum dengesinin sağlanması hassas mekanizmalarla kontrol altındadır. Son yıllarda diyetle fazla miktarda sodyum alımının getirdiği olumsuz sonuçlar hakkında bilgilerimiz giderek artmaktadır. Özellikle hipertansif bireylerde ve kronik böbrek hastalarında tuz alımı ile ekstraselüler sıvı hacminde artış olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Tuz alımının hipertansiyon gelişimi ve hipertansif hastalarda kan basıncı kontrolünün bozulmasında etkileri olduğu bilinmektedir. Sodyumun vücuda alınması ve homeostatik mekanizmaları konusundaki ilk görüşler fazla miktarda alınan tuzun basınç natriürezine yol açarak atılmasıyla sonuçlandığı şeklindeydi. Ancak son yıllarda yapılan gözlemler uzun süre yüksek miktarda tuz tüketen kişilerde cilt altı interstisyel dokuda sodyumun biriktiğini göstermektedir. İnterstisyel dokunun rezervuar gibi davranarak tuz alımının azaldığı durumlarda interstisyel dokudan ekstraselüler alana sodyumun geçtiği de ifade edilmektedir.

Diyaliz hastalarında ekstraselüler sıvı artışı olması ya da başka bir ifadeyle volüm yükünün fazlalığı hem hipertansiyon gelişiminde hem de kardiyovasküler hastalıklardan hastaların kaybedilmesinde başlıca sorumlu mekanizma olarak görülmektedir. Diyaliz hastalarında kuru ağırlığın ve interdiyalitik kilo alımının azaltılmasıyla hem hipertansiyonun kontrol altına alınmasında hem de mortalite de dahil olmak üzere kardiyovasküler sonlanım noktalarında başarılar sağlandığı bildirilmektedir. Direkt olarak tuz alımının azaltılması buradaki ana amaç ve araçtır.

İnterstisyel alanın bir sodyum rezervuarı görevi gördüğünün anlaşılması ile birlikte eşlik eden fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmalar da araştırılmıştır. İnterstisyel alanda sodyum birikiminde glikozaminoglikanların, mononükleer fagositer sistem hücrelerinin etkin rol aldığı ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-C (VEGF-C)'nin aracı olduğu mekanizmaların sodyum birikiminin engellenmesi ve hipertansiyon gelişiminin önlenmesinde tampon görevleri olduğu gösterilmiştir. Yüksek miktarda sodyum alımı cilt altında glikozaminoglikanların sayıca artışına ve polianyonik yapısında belirginleşmeye neden olur. Polianyonik glikozaminoglikanlar suya

olmaksızın sodyum tutulmasına bu ise cilt interstisyumunda hipertonsiteye ve osmotik strese neden olmaktadır. Osmotik strese cevap olarak, mononükleer fagositer (MFS) hücreleri Tonicity Enhancer Binding Protein (TonEBP)'yi aktive eder ve interstisyum içindeki bütünlüğü muhafaza edebilmek için lokal regülatör kaskatları indükler. TonEBP, VEGF-C kodlayan genin promoter bölgesine bağlanarak MFS hücrelerinden VEGF-C sekresyonuna neden olur

Kronik böbrek hastalarında ve sağlıklı insanlarda uzun süreli tuz tüketimi ile birlikte VEGF-C düzeylerinin artış gösterdiğine ait veriler bulunmaktadır. Ancak diyaliz hastalarında bir diyaliz seansı sonrasında interdiyalitik zamanda sıvı ve tuz alımına bağlı olarak serum VEGF-C düzeylerinin nasıl bir değişiklik gösterdiği daha önce hiç çalışılmamıştır. Tuz ve sıvı alımı ayrıca volüm değişikliklerine bağlı olarak serum VEGF-C düzeylerinin nasıl bir değişiklik gösterdiği de bilinmemektedir. Çalışmamız serum VEGF-C düzeylerinin, iki diyaliz seansı arasında alınan tuz ve sıvı miktarı ile ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçlamaktadır. Araştırılması planlanan diğer bir amaç ise serum VEGF-C düzeylerinin bir hemodiyaliz seansı sonrasında ne yönde değişim gösterdiğinin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Vücut sıvı bölümlerinin belirli bir dengede tutulması insanlar için hayati önem taşımaktadır. Hayatın idamesi için vücut bölümlerinde bulunan her bir elementin ve bunların toplamının belirli bir aralıkta tutulması gereklidir. Sodyum, hücre dışı sıvının en önemli katyonudur. Bu nedenle de vücut sıvı bölümlerinin dengede tutulmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca homeostazın dengede kalabilmesi için dışarıdan alınan sodyumun kontrolü de önemlidir. Fazla tuz alımının özellikle hipertansiyon gelişimi ve kan basıncı kontrolü üzerine olan kötü etkileri iyi bilinmektedir.

2.1. Sodyum ve tuz alımının etkileri

Tüm dünyada tuz ve sodyum alımı için optimum düzeyin ne olduğu halen kesinlik kazanmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), günlük 2 gr sodyum eşdeğeri olarak da 5 gr tuz tüketimini önermektedir.

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda tuz alımı ile hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. Fazla miktarda tuz alımı ile kan basıncında artış olduğu neredeyse artık şüphe götürmez bir gerçektir. Uzun dönemli kontrollü çalışmalarda tuz alımının azaltılmasıyla (14,6 gr/gün'den 7,3 gr/gün'e) sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında düşüş olduğu gözlenmiştir (1). Toplum bazlı bir çalışmada yüksek miktarda sodyum alımı ile koroner kalp hastalığı ile toplam mortalite arasında ciddi derecede bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (2).

Tuz ile hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki üzerinde daha fazla durulmasına karşın insanlarda tuz alımı ile renal hasar gelişimi arasındaki ilişki daha az araştırılmıştır. Tuz atılımı ve sodyum dengesindeki başlıca organın böbrek olduğu düşünüldüğünde bu etkileşim daha önem arz etmektedir. Tuza bağlı renal hasar gelişimindeki mekanizmalar hipertansiyon, proteinüri, direkt renal hasar gelişimi ve tedavi üzerindeki olumsuz etkileri olarak sıralanabilir.

Hem deneysel modellerde hem de insan çalışmalarında yüksek miktarda tuz alımı ile böbrek hastalığı gelişimi arasında bir ilişkinin varlığına

işaret eden bulgulara rastlamak mümkündür. Benstein ve ark. tek taraflı nefrektomize hipertansif ratlarda, tuzdan fakir diyet verilenlerde proteinürinin ve glomerusklerozun daha az olduğunu göstermişlerdir (3). Hatta aynı çalışmada diyetle sağlanan bu etki hidroklorotiyazid verilmesi ile elde edilememiştir. Yine ratlarda yapılan bir çalışmada yüksek tuz alımında böbrekte oksidatif stres, NADPH oksidaz ve süperoksit dismutaz gibi hasarlayıcı mekanizmaların rol oynadığı gösterilmiştir (4). Diğer taraftan rat modellerinde tuz kısıtlanması ile birlikte nefronlarda kompanzatuvar büyümenin engellendiği ve renal hasarın azaltıldığı saptanmıştır (5). Daha da ilginç olarak ratlarda yapılan çalışmalar tuz kısıtlamasının renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAS) inhibisyonu yapan farmakolojik tedavilerin etkinliklerini artırdığı da gösterilmiştir (6).

DeneySEL çalışmaların yanı sıra insan çalışmalarında da tuzun böbrek hasarı gelişimi üzerine etkilerine dikkat çekilmiştir. Nurse's Health Study'de 14 yıllık takip sonunda diyetle fazla miktarda sodyum alımı ile tahmini glomerular filtrasyon hızı'ndaki azalma arasında bir ilişkiye rastlanmıştır (7). REGARDS çalışmasında da obezlerde fazla miktarda sodyum tüketimi ile albuminüri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (8). Bir diğer hasta grubu olan polikistik böbrek hastalarında ise diyetle yüksek tuz tüketimi toplam böbrek hacmindeki artışın ve renal fonksiyonlardaki progresif kaybın bağımsız belirleyicilerinden biri olarak bulunmuştur (9).

İnsanlarda tuz tüketiminin renal fonksiyon hasarına sebep olması hem kan basıncına bağlı hem de kan basıncından bağımsız birkaç mekanizmayla gerçekleşmektedir. Bunlardan ilkinde yüksek tuz alımı ile aldosteron etkileşiminin önemli olduğu ve tuzun aldosteronun profibrotik etkisini artırdığı düşünülmektedir (10). Diğer kan basıncından bağımsız etki de tuz tüketimi ile marinobufagenin gibi Na/K-ATPaz inhibitörlerinin konsantrasyonlarında artış ve fibrotik etkilerdir (11). Diğer taraftan yüksek tuz tüketimi lokal RAS aktivasyonu yapmaktadır (12,13). Yine deneysel çalışmaları destekler şekilde vasküler dokularda yüksek tuz alımı ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu yapan ilaçların etkilerini ortadan kaldırarak anjiyotensin 1'in anjiyotensin 2'ye çevrilmesini artırmaktadır (14). Diğer taraftan tuz alımı ile

hem primer hipertansiyonlu hem de diğer yönlerden sağlıklı hafif obez kişilerde glomeruler hiperfiltrasyon geliştiğine dair verilere ulaşılmıştır (15,16).

Tuz alımı ve etkileri ile ilgili sonuçlar çoğunlukla sağlıklı insanlar ya da kronik böbrek hastaları gibi riskli popülasyondan elde sonuçlardan oluşmaktadır. Diyaliz hastalarında tuz alımı ve etkilerine dair veriler ise daha az sayıdadır ve çalışmaların ikincil sonuçlarından dolayı olarak elde edilmiştir. Daha sonra da bahsedileceği gibi ekstraselüler sıvının en önemli komponenti olan sodyum olduğu bilindiğinden tuz alımı ile özellikle interdiyalitik kilo alımı arasındaki ilişki ve bunun kliniğe yansması ile ilgili sonuçlar çarpıcıdır.

Diyaliz hastalarındaki artmış mortalite oranlarının, bu hasta grubunda sıklıkla görülen hipertansiyon ve kardiyak hasarın sebep olduğu kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklandığı bilinmektedir (17). Diyaliz hastalarında kronik volüm yüklenmesi kan basıncı artışına ve hipertansiyona ayrıca kardiyak yükün artmasına bağlı olarak da sol ventrikül hipertrofisi gelişimine yol açar (18). Gözlemsel çalışmalarda ekstraselüler sıvı artışı ile mortalite oranları arasında ilişki olduğu da görülmüştür (19,20). Tersinden de sıkı volüm kontrolü ile hastalarda ilaç kullanmaksızın kan basıncı kontrolünün sağlandığı, sol ventrikül hipertrofisinin gerilediği ve yaşam sürelerinin iyileştiği görülmüştür (21-23).

2.2. Vücut sodyum dengesinin sağlanması; iki kompartmanlı modeli

Sodyum, hücre dışı sıvının en önemli katyonudur. Kendisine eşlik eden anyonlarla birlikte oluşturduğu osmolar etkiyle hücre dışı sıvının bu alanda tutulmasında en önemli rolü oynamaktadır. Diğer taraftan potasyum ise hücre içi alanın en önemli katyonudur ve kendisine eşlik eden anyonlarla birlikte bu alanın efektif osmolar yükünü oluşturmaktadır. Hücre membranının her iki moleküle de geçirgen olmasına karşılık sadece kendi alanlarına kısıtlı kalarak (hücre içi ya da dışı) efektif osmolar etki oluşturmaları ise Na/K-ATPaz pompası yardımı ile gerçekleşmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalara kadar dışarıdan alınan tuz, total vücut sodyumu, total vücut sıvısı ve kan basıncı arasında 2 kompartmanlı olarak ifade edilen nedensel bir

ilişkinin var olduğu kabul ediliyordu. Bu iki kompartmanı oluşturan hücre içi ve dışı alan arasında devamlı bir kaçışa neden olmamak için hücre içi ve dışındaki efektif osmolaritenin birbirini karşılayacak şekilde benzer kaldığı ya da kalması gerektiği düşünülüyordu. Bu düşünceye göre vücutta sodyumun birikmesi kaçınılmaz şekilde beraberinde sıvının da birikmesine neden olur. Hücre dışı alanın volüm bütünlüğünün sağlanmasında en etkin rolü ise böbrekler üstlenmektedir. Alınan fazla miktarda tuz atılırken, tuzun az alınması durumunda ise atılım da azalır. Ancak özellikle tuzun yoğun ya da fazla miktarda alındığı durumlarda erken dönemde sodyumun vücutta birikmesi, doğal olarak hücre dışı sıvının artmasına neden olur. Bu noktadan yola çıkarak 140 mmol sodyumun vücutta birikmesi halinde izosmolariteyi sağlamak için 1 litre sıvının vücutta birikeceği tahmin edilebilir. Guyton ve ark. tarafından önerilen bu iki kompartmanlı sistemde basınç natriürezisi, ekstraselüler sıvı sodyumunun idamesini sağlayarak düzenleyici bir mekanizma olarak görev yapar. Hatta bazı moleküler genetik çalışmalarında renal hücresel Na⁺ atılımındaki defektlerin tuza duyarlı hipertansiyona yol açmaları bu tezi desteklemektedir (24,25).

2.3. Sodyum dengesinde bir kavram: Suyun eşlik etmediği Na birikimi (non-ozmotik sodyum)

Eldeki yeni veriler klasik bilgileri sorgulamakta ve fazla miktarda sodyumun kendisiyle beraber sıvı birikimine neden olmadan da birikebileceğine işaret etmektedir. Heer ve ark. yaptıkları uzun dönemli sodyum denge çalışmasında diyetle fazla miktarda tuz alan insanlarda sıvı birikimi olmaksızın sodyum birikimi olabildiğini göstermişlerdir (26). Araştırmacılar bu çalışmada hastalarda kümülatif sodyum birikiminin yaklaşık 1800 mmol olduğunu göstermişlerdir. Klasik bilgiye göre bu hastalarda hücre dışı alanda 10 litrenin üzerinde bir sıvı artışı beklenirken bu insanların ne hücre dışı sıvılarında ne de total vücut sıvılarında artışa rastlamamışlardır. Benzer şekilde düşük ya da yüksek miktarda tuz tüketen Afrikalı Amerikalılar ve beyaz ırkta yapılan çalışmalarda kişilerde ortalama 300-640 mmol sodyum

birikmiş ancak yine beklenenin aksine her iki grupta da vücut ağırlığında herhangi bir artış gözlenmemiştir (27).

Ayrıca cilt altı dokuda sodyum ve potasyum konsantrasyonlarının plazmadan daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (28-31). Lenfatik organların da sıvı matriks osmolariteleri intravasküler sıvı osmolaritelerinden daha yüksek bulunmuştur (32). Bu bilgiler lokal hipertansiyonu ve osmotik stresi, cilt altı interstisyumun ve/veya lenfatik çevrenin bir özelliği olarak tanımlamaktadır. Bu bulgular intravasküler alandaki elektrolit kompozisyonu ile interstisyel alandaki sıvı dengesinin bilinebileceği düşüncesiyle ters düşmektedir. Aksine, ratlarda yapılan uzun dönemli tuz verilmesi ya da kısıtlanması çalışmalarında serum sodyum konsantrasyonu stabil seyrederken cilt sodyum açısından bir rezervuar görevi görmüş, hem ciltaltı Na miktarında hem de efektif osmolitede önemli değişiklikler gösterilmiştir (33-40).

Bu nedenlerle şu an kabul gören total vücut elektrolit ve sıvı dengesi kavramı tekrar gözden geçirilmiştir. İnterstisyel alan sıvı matriksin intravasküler alandakinden farklılık göstermesi böbrek dışında özellikle doku düzeyinde başka kontrol mekanizmalarının olabileceği yönünde düşüncelere yönelmesine neden olmuştur.

2.4. İnterstisyel sıvı ve sodyum dengesinin böbrek dışı regülasyonu

Ciltte su birikimi olmaksızın Na birikmesi ve efektif osmolalitede artışın fark edilmesi ilgiyi özellikle ciltte Na depolanmasının regülasyonunda başrol oynadıkları düşünülen glukozaminoglikanlar (GAG) üzerine çekmiştir. Glukozaminoglikanlar negatif yüklü anyonlardır. Ciltte Na depolanması yalnızca glukozaminoglikanların miktarı ve sülfatizasyonu (41) ile ilişkili değil ayrıca rezervuar dokudaki GAG polimerizasyon enzimlerinin artmış gen ekspresyonu ile de paralellik göstermektedir (35,40). Ekstraselüler sıvıdaki GAG' daki artmış polianyonik karakter, dokuda daha fazla sodyum depolanmasına yol açarken tam tersine azalmış GAG polimerizasyonu ve sülfatizasyonu dolayısıyla da polianyonik karakterdeki azalma ciltten sodyum mobilizasyonuna neden olacaktır. Katyonların bu şekilde negatif yüklü

yüzelele bağlanması iyonların osmotik inaktivasyonu olarak atfedilmektedir (36,42). Bu yüzden artmış Na+K / su oranı deride Na birikimiyle paralellik gösterir ve bu osmotik olarak inaktif (nonosmotik) sodyum depolanması olarak isimlendirilmiştir (35,36,39,40,43). Glukozaminoglikanlar sayesinde interstisyel alanda depolanan Na interstisyel alanın hipertonic olmasına neden olmaktadır. Benzer şekilde, renal medulladaki interstisyel hipertonicite lokal olarak düzenlenmektedir (44,45). Renal medulla interstisyumunun lokal hipertonicitesi yalnızca counter-current ya da su ve elektrolitlerin farklı aktif transport mekanizmalarıyla değil bu bölgedeki GAG'ların miktarında ve sülfalazyonundaki özel değişiklikleriyle de paralel olarak düzenlemeler gösterir (46,47). İnterstisyel alanda Na ile K toplamının suya göre rölatif artışı renal medullada önemli bir osmotik strese yol açar. Bu sırada Tonicity Enhancer Binding Protein (TonEBP) gibi transkripsiyon faktörleri osmoprotektör genleri aktive ederek hücreleri osmotik strese maruz kalmaktan korur. Bu yolla hipertonic interstisyel sıvı içinde hücrelerin yapısının ve gelişiminin korunmasında ve renal fonksiyonların idamesinde önemli rol oynar (48-56).

2.5. Yeni modelde interstisyel alan ve kan basıncı kontrolü: VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)-C ve mononükleer fagositer sistem hücrelerinin rolü

Eldeki bilgilere göre kan ve lenfatik damarların gelişim ve oluşumu, vasküler endotel ile ekstraselüler matris içindeki sinyal moleküllerinin etkileşimine bağlıdır. Bu sinyal moleküllerinin içindeki en büyük grubu vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesi oluşturmaktadır. Memelilerdeki VEGF ailesi farklı ayırıcı özelliklere sahip 5 üyeden oluşmaktadır; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasenta büyüme faktörü (PIGF). Bu büyüme faktörleri farklı VEGF reseptörleri (VEGFR)'ne farklı afinitelerle bağlanarak farklı görevler üstlenirler. VEGF-A ve VEGF-B, VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine bağlanarak vasküler endotel oluşumu, endotelin migrasyonu ve proliferasyonu ile angiogeneizde rol alırlar (57-59). Aksine VEGF-C ve VEGF-D ise lenfanjiogenez uyarıcılarıdır. Prekürsör

olarak sentezlenen VEGF-C çeşitli maturasyon işlemlerinden geçtikten sonra matur forma gelir ve yalnızca matur haldeyken VEGFR-2'ye bağlanabilir (60) ve böylece endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunu indükleyebilir (61). Öte yandan hem prekürsör hem de matür form yüksek afinite ile VEGFR-3'e bağlanabilir ve lenfanjiogenezi indükleyebilir (62).

VEGFR-3 ise erişkinlerde daha çok lenfoendotelial hücrelerde bulunmaktadır (63). Embriyonik gelişimde VEGF-C'nin VEGFR-3'e bağlanması embriyonik lenfanjiogenez için hayati önem arzeder ve farelerde yapılan çalışmalarda VEGF-C ve VEGFR-3 non-fonksiyone mutasyonlarının ölümcül olduğu görülmüştür (64,65). Aksine ise VEGF-C fazla ekspresyonu ise lenfatik hiperplaziye yol açmıştır (66).

Erişkin hayatta lenfanjiogenez regülasyonu net olarak bilinmemektedir ancak VEGF-C ve VEGFR-3 etkileşimlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Yeni damar lenfatik endotel hücreleri, dolaşımdaki lenfatik endotel progenitör hücrelerinden, mononükleer fagositer sistem hücrelerinden ya da mevcut lokal hücrelerin bölünmesi ve filizlenmesinden elde edilebilir. İnsanlardaki monositlerin çoğunun VEGFR-3 eksprese ettiği ve MFS hücrelerinin dokudaki VEGF-C üretiminin major kaynağı olduğu görülmüştür (67,68). Hatta VEGF-C üreten makrofajların insanlarda transplant rejeksiyonundaki lenfanjiogenezde yer aldıkları da bulunmuştur (69).

Eldeki bu yeni kanıtlar, interstisyel sodyum ve kan basıncı düzenlenmesi bağlamında MFS hücreleri ve lenfatik fonksiyonlara ait yeni görüşler sağlamıştır. Ciltte Na depolanması aynı paralellik de artmış GAG miktarı ve sülfat miktarı, suya göre Na ve K miktarının artışına bu ise cilt interstisyumunda hipertonsiteye ve osmotik strese neden olmaktadır (34). Osmotik strese cevap olarak, MFS hücreleri TonEBP'yi aktive eder ve interstisyum içindeki bütünlüğü muhafaza edebilmek için lokal regülatör kaskatları indükler. TonEBP, VEGF-C kodlayan genin promoter bölgesine bağlanarak MFS hücrelerinden VEGF-C sekresyonuna neden olur. Bu kaskadın bloke edilmesi, interstisyel alanda hipertonic tuz birikmesine ve azalmış eNOS ekspresyonuna neden olur. Hem ekstraselüler hipertonic tuz birikimi hem de azalmış eNOS ekspresyonu kan basıncının yükselmesine

2.6. Vücut volüm durumunun belirlenmesi ve kullanılan teknikler

Sıkı volüm kontrolünün diyaliz hastalarında özellikle kan basıncı kontrolü ve mortalite üzerine olan etkileri iyi bilinmesine karşın çoğu diyaliz merkezinde ve hastaların çoğunda kuru ağırlıklara ulaşmak mümkün olmamaktadır. Çünkü kuru ağırlığı belirlemede sıklıkla kullanılan klinik parametreler yetersiz ve güvensizdir (74). Bu nedenle yeni, güvenilir ve daha objektif parametrelerin arayışına girilmiştir. Klinikte bu amaçla kullanılan metod ve parametreler tablo 1.1'de gösterilmiştir. Bu parametrelerin her birinin avantaj ve dezavantajları olduğu gibi klinik kullanımda da bazen farklı klinik senaryolara işaret edebilmektedirler.

Göğüs X-ray, pulmoner konjesyon ve kardiyotorasik oranın belirlenmesiyle kardiyak dilatasyonu göstermesiyle klinikte sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak az miktarda da olsa hastalara radyasyon verilmektedir. Ayrıca volüm durumundaki küçük değişiklikleri saptamak zordur ve volüm durumu normal ile normalin altında olan hastaları birbirinden ayırmada yetersizdir.

Tablo 2.1. Kuru ağırlığın belirlenmesinde kullanılan teknikler

Klinik değerlendirme	Kan basıncı, ödem, akciğerde raller ve konjesyon bulguları
Göğüs X-ray	
Vena cava ekokardiyografi	
Biyoimpedans teknikler	Single frequency bioimpedance Multifrequency bioimpedance
Kan hacmi monitorizasyonu	
Natriüretik peptidler	

Inferior vena cava (IVC) çapı, sağ atrium basıncı ve plazma volümü ile sıkı ilişkilidir bu nedenle vena cava çapının değerlendirilmesi diyaliz hastalarında önemlidir. Diyaliz sürecince IVC çapının hemodinamik

değişiklikleri tahmin etmekte başarılı olduğu gösterilmiştir (75). Klinik olarak değerlendirmeye (ödem, ral tespiti gibi) göre kuru ağırlığı belirlemede daha yararlı olduğu gösterilmiştir (76). Deneyimli ellerde uygulanması ve tekrarlanması kolay olmasına karşın ekokardiyografinin ne zaman, nasıl yapılacağı ve kimlere güvenle yapılabileceği ile ilgili net olmayan bazı noktalar mevcuttur. Özellikle sağ taraflı kardiyak hastalığı olanlarda güvenilir değildir ve polikistik böbrek hastalarında uygulamak zordur. İkinci problem de ölçümün ne zaman yapılacağı konusudur; diyalizden hemen sonra ölçümün yapılması damar içine interstisyumdan geri doluşun yavaş olması nedeniyle ölçümlerin yanlışlıkla hipovolemik bir duruma işaret etmesine yol açmaktadır. Ölçümlerin diyalizden 2 saat yapılması önerilmekle birlikte günlük pratikte uygulanması mümkün olmamaktadır (77). Ancak hipovolemik hastaların tespitinde diyaliz öncesi IVC çapı ölçümlerinin yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Biyoiimpedans, vücuda uygulanan alterna akımın impedansını ölçer. Biyoiimpedans metodlar tüm vücut veya reyonel teknikleri ve single-multifrekans yaklaşımları içermektedir. Single frekans yaklaşımda vücuda uygulanan 50 kHz akım ile rezistans ve reaktans ölçülürken, multifrekans yaklaşımda düşük frekanslardan (hücre membranlarını geçtiği düşünülür) yüksek frekanslara (intraselüler ve ekstraselüler alanları geçtiği düşünülür) geniş bir spektrumda ölçümler yapılır. Ekstraselüler ve intraselüler alanlarının ölçümlerini ayrı ayrı hesaplayarak belirleyebildiği için multifrekans yaklaşımlar daha çok tercih edilmektedir (78,79). Halen bu tekniklerin diyaliz hastalarında kullanılması ve yorumlanması ile ilgili çelişkili bilgiler olsa da metodun kolay tekrarlanabilir olması özellikle hastaların uzun süreli takibinde kullanılabilir olmasını mümkün ve mantıklı kılmaktadır.

Diyaliz boyunca kan hacmindeki azalma ultrafiltrasyon hızı ve interstisyel alandan volüm geri doluşuna bağlıdır. Kan hacmindeki rölatif değişiklikler hematokrit ya da protein miktarındaki değişiklikler yoluyla belirlenebilir. Kuru ağırlığının altında olan hastalarda interstisyel alanın da az olması nedeniyle geri dolum az olacağından diyaliz boyunca kan hacminde daha hızlı bir düşüş görülecektir (80,81). Ne var ki hidrasyon durumu kan

hacmindeki düşüş için major belirleyici olsa da diyalizat sodyumu gibi diğer bazı faktörler de kan hacmi düşüşünü etkileyebilmektedir. Maalesef henüz intradiyalitik kan hacmi değişikliklerinden kuru ağırlık tahmini yapacak standart bir yaklaşım da yoktur.

Kalp yetmezliği hastalarında tanının konması ve prognozun belirlenmesinde kardiyak biyomarkerlerin öneminin gösterilmesi diyaliz hastalarında natriüretik peptidlerin kullanılabilir olmasını çekici hale getirmiştir. Beyin natriüretik peptidler (BNP ve NT-pro BNP), sol ventrikül stresine cevap olarak salınırlar ve diyaliz hastalarında güçlü prognostik etkiye sahiptirler. Ancak diyaliz hastalarında volüm anormalliklerini belirlemedeki rolleri halen tartışmalıdır. Farklı çalışmalarda volüm durumu ve BNP ilişkileri farklılık göstermektedir (82,83). Bunun nedeni olarak altta yatan daha önce var olan kardiyak hastalık ve özellikle NT-pro BNP azalmış renal klirensinden kaynaklanıyor olduğu da düşünülmektedir. Yine de çok yüksek natriüretik peptid değerlerine sahip olan hastalarda volüm durumunun klinik olarak ya da yardımcı diğer metodlarla titizlikle değerlendirilmesi önerilmektedir. Uzun dönemli takip için de tercih edilebilirler.

3. AMAÇ

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında, tuz tüketimi, iki diyaliz arası sıvı alımı, toplam vücut sıvı hacmi ile VEGF-C düzeyleri arasında ilişki varlığının araştırılması planlanmıştır.

İkinci olarak hemodiyalizin VEGF-C düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



4. BİREYLER VE YÖNTEM

4.1. Bireyler

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Hemodiyaliz Ünitesi'nde düzenli olarak en az 3 aydır hemodiyalize girmekte olan toplam 20 hasta alınmıştır (11 kadın, 9 erkek).

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

1. 18 yaş ve üzerinde olmak
2. En az 3 aydır düzenli diyaliz programında olmak
3. İdrar miktarının <100 ml/gün olması
4. Klinik olarak stabil olmak

Çalışma dışı bırakılma nedenleri ise;

1. Sıvı yüklenme bulguları ya da tedaviye dirençli asit/kronik karaciğer hastalığı ya da kalp yetmezliği bulguları olması
2. Kronik infeksiyon veya aktif maligniteye sahip olmak
3. Aktif infeksiyon bulgusu olması
4. Hastanede herhangi bir sebeple yatıyor olmaktır.

Çalışmaya alınan hastalardan bilgilendirilmiş olur onayı alındıktan sonra demografik özellikleri, eşlik eden hastalıklarına ilişkin bilgileri ve mevcut kullandıkları ilaçları dosya kayıtlarından elde edilmiştir.

4.2. İnterdiyalitik kilo alımı ve vücut kompozisyon monitorü (VKM) ile total vücut sıvı miktarının tespiti

Çalışmaya alınan hastaların ardışık iki hemodiyaliz seansı öncesi ve sonrasında aynı tıbbi personel tarafından elektronik tartı kullanılarak vücut ağırlıkları belirlenmiştir. Diyaliz öncesi ölçümler diyaliz başlamadan önce yapılırken diyaliz sonrası ölçümler 15 dakika beklendikten sonra gerçekleştirilmiştir.

Total vücut sıvısının tespiti için vücut kompozisyon monitorü (Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care) kullanılmıştır. Bu cihaz tüm vücut biyoimpedans spektroskopisi yöntemiyle çalışmakta olup el ve ayak bileğine bağlanan elektrotlar yardımıyla 5 ile 1000 kHz frekans spectrumunda 50 frekans aralıklarıyla yapılan ölçümlerle hem total vücut sıvısını hem de ekstraselüler alandaki sıvı dağılımını hesaplamaktadır. Vücut kompozisyon monitorünün diyaliz hastalarında güvenilirliği daha önce başka çalışmalarda test edilmiştir (84-86).

Çalışmamızda, VKM ölçümleri bir diyaliz seansı çıkışında ve ondan sonraki ilk diyaliz seansının başlangıcı ve bitişinde tekrar gerçekleştirilmiştir. Hastaların çalışmaya alınmadan önce klinik ve fizik muayene bulguları ile kuru vücut ağırlıkları belirlenmiştir. Kuru ağırlıklarına göre hemodiyaliz esnasında çekilecek sıvı miktarları belirlenmiş ve çalışma boyunca herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Ölçümler diyalizden hemen önce ve diyalizden çıktıktan sonra 15 dakika sonra el ve ayak bileklerine bağlanan elektrotlar yardımıyla sağlanmıştır. VKM ile elde edilen total vücut sıvı miktarı ile ekstraselüler sıvı miktarları yine bu cihazla tahmin edilen olması istenen değerler ile karşılaştırılarak hastaların ne kadarının normal vücut sıvısına (normal), ne kadarının olması gerekenden az (hipovolemik) ya da çok sıvıya (hipervolemik) sahip olduğuna da bakılmış ve volüm durumları değerlendirilmiştir. Literatürde beklenen ekstraselüler sıvı ağırlığının %15'inden daha fazla olması 'hipervolemik' olarak değerlendirilmektedir (19,87).

4.3. Serum sodyum düzeyi ve VEGF-C düzeylerinin saptanması

Hastalardan ardışık iki diyalizden ilkinde sadece diyaliz çıkışında diğerinin ise hem diyaliz öncesinde hem de diyaliz çıkışında olmak üzere toplam üç kez kan alınmıştır. Kan örneklerinden total vücut sodyumun değerlendirilmesi için serum sodyum düzeyine bakılmıştır. Aynı dönemlerde serum VEGF-C düzeyleri için alınan kan örnekleri santrifüj edilip ayrıştırıldıktan sonra örneklerin çalışılmasına kadar geçen sürede -20°C'de

muhafaza edilmiştir. Serum VEGF-C düzeylerine, ELISA kiti (Eastbiopharm, Zhejiang, China) kullanılarak bakılmıştır.

Alınan tuz miktarı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır (88).

$$\text{Alınan Na miktarı (mEq)} = (\text{TVS}^2 \times \text{anlık Na değeri}^2) - (\text{TVS}^1 \times \text{anlık Na değeri}^1)$$

* TVS²: sonraki diyaliz öncesi total vücut sıvısı, TVS¹: önceki diyaliz sonrası total vücut sıvısı

İnterdiyalitik (2 diyaliz seansı arasındaki dönem) dönemde alınan tuz ve sıvı miktarı ile serum VEGF-C düzeylerindeki değişiklik arasında ilişki olup olmadığı bakılmıştır. Bunun için bir diyaliz çıkışından diğer diyaliz başlangıcına kadar olan volüm ve vücut ağırlık değişiklikleri eş zamanlı olarak da aynı sürenin başlangıcı ve bitiminde serum örnekleri alınarak sodyum miktarları buna bağlı olarak da alınan tuz miktarları hesaplanmıştır. Aynı serumlarda bakılan VEGF-C düzeyleri ile aralarındaki ilişki de araştırılmıştır.

Total vücut sıvısı ve Na değerlerindeki değişiklikler ile birlikte yine total vücut sodyumundaki değişiklikler ile diyaliz öncesi ve sonrasında serum VEGF-C düzeylerindeki değişiklikler arasında ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Ayrıca çalışmamız idrarla atılan sodyum ve suyun, serum VEGF düzeyleri üzerindeki etkisini tamamen ortadan kaldırılabilmek için anürik hemodiyaliz hastalarından oluşturulmuştur.

4.4. İstatistiksel yöntemler

Sayısal değişkenlerin analizi öncesinde yapılan değerlendirmede normal dağılım varsayımlarını karşılamamaları nedeniyle tüm sayısal verilerin analizi için non-parametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki grupta sayısal değişkenlerin analizi için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Bu analiz sonucunda istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan analizler için

gruplar arası değerlendirme amacıyla ayrıca Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine yönelik olarak Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Tüm analizler iki yönlü olarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.



5. BULGULAR

5.1. Hastalar

Çalışmaya toplam 20 hasta alındı (%55 kadın). Hastaların yaşlarının ortancası ve hemodiyalize girme sürelerinin ortancası sırasıyla 57,5 (30-76) yıl ve 87,5 (6-301) ay olarak bulundu. Tablo 5.1'de hastaların demografik ve klinik özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 5.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	11	55
Erkek	9	45
KBH etyolojisi		
• Diyabetes mellitus	3	15
• Hipertansiyon	2	10
• Polikistik böbrek hastalığı	2	10
• Amiloidozis	3	15
• Ürolojik nedenler	5	25
• Glomerulonefrit	1	10
• Bilinmeyen	4	20
Koroner kalp hastalığı	5	25
Diyabetes mellitus	4	20
Antihipertansif tedavi	2	10
	Ortanca (n=20)	min-max.
Yaş (yıl)	57,5	30-76
Hemodiyaliz süresi (ay)	88,5	6-301
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24,87	16,96-38,67

5.2. Diyaliz öncesi ve sonrası hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Diyalize girişte bir önceki hemodiyaliz çıkışına göre sistolik ve diyastolik kan basıncında, vücut ağırlığında, total vücut ve ekstraselüler sıvı volümünde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gözlenmiştir. Serum sodyumunda herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Serum VEGF-C düzeylerinde ise diyaliz girişi döneminde sayısal olarak bir azalma olduğu gözlenirse de aradaki değişim istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır (1795 (653-4362 ng/L) ve 1614 (897-5400) ng/L; $p=0.765$). Ancak VEGF-C'nin ekstraselüler sıvıda yayılan bir madde olduğu düşünülerek tüm vücut VEGF-C düzeyi üzerinden yapılan hesaplamada bir sonraki diyaliz girişi öncesindeki total VEGF-C düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (23582,85 ng (7470,2-65092,2) ve 24822,85 ng (8358-87480); $p=0.037$) (Tablo 5.2). Hastaların interdiyalitik kilo alımlarının ortancası % 3.34 (0,53-6,97) bulunmuştur.

5.3. Volüm ve tuz değişikliklerinin VEGF-C düzeyleri üzerine etkisi

Vücut kompozisyon monitorü ile yapılan değerlendirilmelerde hastalarımızdan yalnızca 2 (%10) tanesinin kuru ağırlığının tahmin edilene göre hipervolemik olduğu görülmüştür. Diğerlerinin ise kuru ağırlıklarının normal ya da normalin altında olduğu görülmüştür.

Hastaların serum sodyum değerlerinden ve vücut kompozisyon monitorü yardımıyla elde edilen total vücut sıvısı değerlerinden elde edilen sonuçlarla hastaların aldıkları günlük toplam sodyum ve tuz değerleri hesaplanmıştır. Hastaların günlük sodyum alımları ve tuz miktarları 183,38 (27,27-343,09) mEq/gün ve 10,78 (1,6-20,18) gr/gün olarak bulunmuştur.

Tablo 5.2. Diyaliz arası dönemde hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerindeki değişim

	İlk diyaliz çıkışı	Sonraki diyaliz girişi	p
	n (min-max)	n (min-max)	
Vücut ağırlığı (kg)	65,4 (37-116)	68,85 (38-119)	<0.001
Total vücut sıvısı (L)	33,35 (15,8-49,6)	36,15 (16,4-52,4)	<0.001
Ekstraselüler sıvı (L)	13,5 (8,2-21,6)	16,2 (8,4-23,1)	<0.001
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	90 (60-150)	120 (80-172)	<0.001
Diyastolik kan basıncı (mm Hg)	60 (40-90)	70.5 (40-90)	0.001
Serum sodyumu (mEq/L)	135 (132-138)	135 (130-143)	0.474
VEGF-C (ng/L)	1795 (653-4362)	1614 (897-5400)	0.765
Total VEGF-C (ng)	23582, 85 (7470,2-65092,2)	24822,85 (8358-87480)	0.037

Hastalar tuz tüketimlerinin ortanca değerine göre iki gruba ayrılıp vücut kitle indeksi, interdiyalitik kilo alımı, total ve ekstraselüler sıvı değişimi, diyaliz çıkış ve giriş anlarında bakılan serum VEGF-C düzeyleri ve toplam VEGF-C düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında daha yüksek miktarda tuz alan grupta yalnızca total vücut sıvısında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu görülmüş ($p=0.16$) diğerleri arasında ise herhangi bir fark gözlenmemiştir. Aynı istatistikler hastaların günlük aldıkları tuz miktarlarına göre <6 gr, 6-12 gr ve >12 gr olarak 3 gruba ayrılarak yapıldığında anlamlı farklılığın yine total vücut sıvısındaki değişimde devam ettiği görülmüştür. Ancak dikkat çekici olarak daha az miktarda tuz alan grupta sayısal olarak hem diyaliz çıkışında hem de diyaliz girişinde serum VEGF-C düzeyleri hem de total VEGF-C düzeyleri olarak düşük olmakla birlikte daha yüksek tuz alan grupta bir sonraki diyaliz girişinde bakılan değerlerde özellikle de total VEGF-C düzeylerinde artış yönünde bir eğilim olduğu görülmüştür, ancak aradaki istatistiksel farklılık göstermemiştir (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Alınan tuz miktarı ile vücut sıvı hacimleri ve serum VEGF-C düzeyleri değişimi

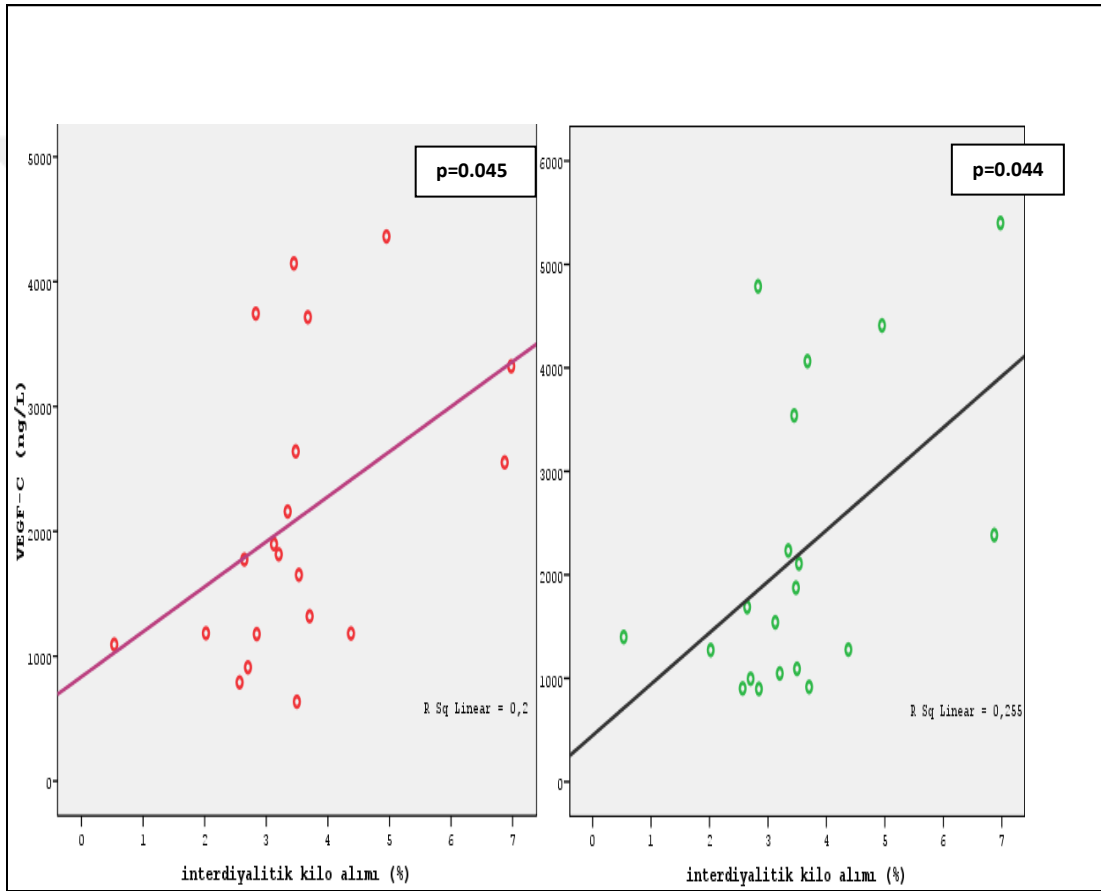
	Alınan günlük tuz miktarı		p
	< 10,8 gr (n=10)	>10,8 gr (n=10)	
	Ortanca (min-max)		
Yaş	55,5 (30-74)	58 (41-76)	>0.05
Kadın cinsiyet (%)	40	70	>0.05
Total vücut sıvı değişimi (%)	5,11 (2,66-8,02)	8,37 (4,47-16,79)	0.016
Ekstraselüler sıvı değişimi (%)	14,7 (2,44-17,83)	15,52 (6,48-20)	>0.05
İnterdiyalitik kilo alım (%)	3,27 (2,56-4,37)	3,51 (0,53-6,97)	>0.05
Sistolik KB ilk diyaliz çıkışı(mm Hg)	99 (60-140)	85 (70-150)	>0.05
Sistolik KB sonraki diyaliz girişi (mm Hg)	60 (40-90)	50 (40-80)	>0.05
Diyastolik KB ilk diyaliz çıkışı(mm Hg)	120 (80-172)	118 (90-150)	>0.05
Diyastolik KB sonraki diyaliz girişi(mm Hg)	80 (40-90)	70 (50-90)	>0.05
VEGF-C ilk diyaliz çıkışı (ng/L)	2028 (790-4146)	1486 (635-4362)	>0.05
VEGF-C sonraki diyaliz girişi (ng/L)	1708 (902-4787)	1543,5 (897-5400)	>0.05
VEGF-C değişimi (%)	5,75 [(-42,35)-27,86]]	4,3 [(-30,61)-71,81]]	>0.05
Total VEGF-C ilk diyaliz çıkışı(ng)	30395,65 (7470-65092,2)	21801,1 (10064,5-45801)	>0.05
Total VEGF-C sonraki diyaliz girişi(ng)	26522,95 (8358-73576,5)	24377,2 (14289,6-87480)	>0.05
Total VEGF-C değişimi (%)	14,73 [(-34,41)-45,82]]	19,20 [(-18,85)-100,62]]	>0.05

İnterdiyalitik kilo alımı ile ekstraselüler sıvı değişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Hastalar interdiyalitik kilo alımı yönünden %3 altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldığında ise sayısal olarak diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası değerlendirmelerde interdiyalitik kilo alımı daha fazla olan grupta serum VEGF-C ve total VEGF-C düzeyleri sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine yaklaşmakla birlikte muhtemelen hasta sayısının az olmasına bağlı olarak beklenen değeri kazanmadığı görülmüştür. Diğer taraftan ise iki diyaliz seansı arasında serum ve total VEGF-C düzeylerindeki değişim ile interdiyalitik kilo alımı arasında herhangi ilişki görülmemiştir (Tablo 5.4).

Tablo 5.4. İnterdiyalitik alınan kilo alımıyla vücut sıvı komponentleri, alınan tuz miktarı ve VEGF-C düzeylerindeki değişim

	İnterdiyalitik kilo alımı		p
	<%3 (n=7) ortanca (min-max)	>%3 (n=13) ortanca (min-max)	
Yaş	63 (30-76)	51 (33-74)	0.081
Kadın cinsiyet (%)	57,14	53,85	0.938
Total vücut sıvısı değişimi (%)	5,64 (2,66-16,79)	7,71 (4,29-13,69)	0.322
Ekstraselüler sıvı değişimi (%)	11,89 (2,44-14,29)	16,76 (10,37-20)	0.003
Günlük tuz alımı (gr/gün)	11,17 (1,6-20,18)	10,39 (4,52-18,24)	0.501
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,42 (18,88-38,67)	24,16 (16,96-29,57)	0.219
Sistolik KB ilk diyaliz çıkışı (mm Hg)	77 (60-120)	100 (80-150)	0.047
Sistolik KB sonraki diyaliz girişi (mm Hg)	119 (80-150)	120 (90-172)	0.634
Diyastolik KB ilk diyaliz çıkışı (mm Hg)	50 (40-80)	60 (50-90)	0.044
Diyastolik KB sonraki diyaliz girişi (mm Hg)	70 (40-90)	73 (60-90)	0.660
VEGF-C ilk diyaliz çıkışı (ng/L)	1177 (790-3744)	2159 (635-4362)	0.052
VEGF-C ikinci diyaliz girişi (ng/L)	1273 (897-4787)	2108 (916-5400)	0.104
VEGF-C değişimi (%)	9,22 [(-23,79)-28,10]	1,1 [(-42,35)-71,81]	0.322
Total VEGF-C ilk diyaliz çıkışı (ng)	20720 (7470-45302)	34452 (10604,5-65092,2)	0.088
Total VEGF-C ikinci diyaliz girişi (ng)	20631 (8358-66060,6)	33728 (14289,6-87480)	0.075
Total VEGF değişimi (%)	22,87 [(-18,85)-48,62]	15,54 [(-33,41)-100,62]	0.757

Korelasyon analizlerinde serum VEGF-C düzeyleri ile interdialitik kilo alımı arasında korelasyon olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0.045$ ve $p=0.044$, korelasyon katsayıları $R=0.45$ ve $R=0.45$) (Şekil 5.1). Bir diyaliz çıkışıdaki ve sonraki diyaliz girişi öncesi bakılan serum VEGF-C düzeyleri ile bu anlardaki toplam VEGF-C değerleri arasında yapılan analizlerin tamamında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$ ve R değerleri >0.60).



Şekil 5.1. İnterdialitik kilo alımı ile diyaliz sonrası(●) ve bir sonraki diyaliz girişi(●) serüVEGF-C düzeyleri arasındaki korelasyon.

Tablo 5.5’de de görüldüğü gibi diyaliz çıkışında diyaliz girişine göre vücut ağırlığında, total ve ekstraselüler sıvı ile sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı şekilde düşüş olduğu görülmüştür. Serum VEGF-C düzeylerinde ise değişme olmazken daha önce interdiyalitik dönemdekine benzer şekilde ekstraselüler sıvıya dağılım göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede total VEGF-C düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu görülmüştür.

Tablo 5.5. Bir hemodiyaliz seansının vücut sıvı kompartmanları ve VEGF-C düzeyleri üzerine etkisi

	Diyaliz girişi (n=20)	Diyaliz çıkışı (n=20)	p
	ortanca (min-max)		
Vücut ağırlığı (kg)	68,85 (38-119)	65,85 (37-116)	<0.001
Total vücut sıvısı (L)	36,15 (16,4-52,4)	33,75 (15,8-49,7)	<0.001
Ekstraselüler sıvı (L)	16,2 (8,4-23,1)	13,8 (7,9-22)	<0.001
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	120 (80-172)	102 (70-140)	0.003
Diyastolik kan basıncı (mm Hg)	70.5 (40-90)	60 (40-90)	0.005
Serum sodyumu (mEq/L)	135 (130-143)	135 (130-143)	0.597
VEGF-C (ng/L)	1614 (897-5400)	1757,5 (725-5846)	0.940
Total VEGF-C (ng)	24822,85 (8358-87480)	22566,25 (9535,3-72738)	0.009

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda, interdiyalitik kilo alımı ile serum VEGF-C düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. İnterdiyalitik kilo alımının %3'ün üzerinde olduğu hastalarda diyaliz öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı olabilecek düzeyde serum VEGF-C düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ancak sodyum alımı ile serum VEGF-C düzeyleri ve interdiyalitik dönemde serum VEGF-C düzeylerindeki değişim arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

Literatürde diyaliz hastalarında serum VEGF-C düzeyleri ile yapılmış bir çalışma yoktur. Yalnızca bir çalışmada kronik böbrek hastalarında yüksek miktarda tuz alımı ile serum VEGF-C düzeylerinde değişim olduğu gösterilmiştir. Slagman ve arkadaşları, kronik böbrek hastalarında yüksek sodyumlu diyet ile birlikte kan basıncında, ekstraselüler sıvı hacminde ve aynı paralelde serum VEGF-C düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar VEGF-C'nin sodyum homeostazındaki rolüne ve proteinürik kronik böbrek hastalarında bu tampon mekanizmanın yetersiz oluşuna bağlı olarak kan basıncının tuza duyarlı olduğuna dikkat çekmişlerdir (89). Ancak bahsedilen çalışmada kronik böbrek hastalarının ortalama kreatinin klerensi > 80 ml/dk'dır ve ileri derecede renal fonksiyon kaybı olan hastaları temsil etmemektedir. Bu yönüyle çalışmamız ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda serum VEGF-C düzeyleri interdiyalitik kilo alımı %3'ün üzerinde olan hastalarda hem diyaliz çıkışında hem de bir sonraki diyaliz girişinde interdiyalitik kilo alımı %3'ün altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı olabilecek düzeyde yüksek bulunmuştur. Dahası interdiyalitik kilo alımı ile serum VEGF-C düzeyleri arasında önemli bir korelasyon saptanmıştır. Diyaliz çıkışı ve bir sonraki diyaliz girişi arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı göz önüne alınırsa interdiyalitik kilo alımı fazla olan gruptaki bu serum VEGF-C düzeylerinin yüksekliği kronik dönemde interdiyalitik kilo alımının bir yansıması olduğu düşünülebilir. Titze ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da gösterildiği gibi alınan uzun dönem yüksek miktarda alınan tuz, interstisyel alanda interstisyel tonisitenin artmasına ve makrofajlar aracılığıyla VEGF-C düzeyleri

artışına sebep olarak tuzun lenfatik kapillerler yoluyla sistemik dolaşıma ve böbrekler yoluyla da vücuttan uzaklaştırılmasına neden olur. VEGF-C ise reseptörleri aracılığıyla hem lenfatik kapillerlerin hiperplazisine hem de yoğunluklarının artışına neden olmaktadır. Bu mekanizmalardan herhangi birinde meydana gelen bozukluk interstisyel alanda sodyum birikimine ve kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. VEGFR-3 reseptörleri inhibe edildiğinde TonEBP ve VEGF-C düzeyleri artmasına karşın hem kapiller hiperplazi görülmemiş hem de interstisyel sıvı artışıyla beraber kan basıncında yükselme görülmüştür (34). Benzer şekilde mononükleer fagositer sistem hücrelerinin azaltılması ya da inhibe edilmesi ve TonEBP-VEGF-C-lenfatik kapiller aksının baskılanması ratlarda kan basıncının tuza duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır (33). VEGFR-3 reseptörlerinin blokajı ile birlikte selektif olarak Cl^- 'un ciltte biriktiği ve biriken Cl^- miktarı ile kan basıncındaki yükselmenin korelasyon gösterdiği bulunmuştur (90). Çalışma popülasyonumuzda olduğu gibi diyaliz hastalarının çoğunun idrar miktarı azalmıştır ayrıca VEGFR-3 reseptörlerinin inhibisyonunda olduğu gibi efektör aracıları olmadığında tuzun interstisyel alanda birikmesi ve feedback inhibisyonunun olmaması da VEGF-C düzeylerinin diyaliz hastalarında yüksek olmasına neden olabilir. Yazıda belirtilmemiş olmakla birlikte hastalarımızın geriye dönük olarak bakılan kayıtlarında neredeyse tamamının hafta içinde aynı yüzdede interdiyalitik kilo alımlarına sahip oldukları görülmüştür.

Yukarıda da değinildiği gibi VEGF-C'nin yüksek olması dolaylı olarak interstisyel alanda osmotik stresin ve sodyum depolanmasının bir sonucu olduğuna göre anürik diyaliz hastalarında tuzun birikimi her durumda kendini non-osmotik ve osmotik artışla ve serum VEGF-C düzeylerinin artışıyla göstereceği spekülasyon olarak söylenebilir. Bu nedenle de VEGF-C düzeylerinin gerçekten ciltte biriken tuza mı işaret ettiğinin başka yolla ispatı gerekecektir. Bu şekilde neden diyaliz hastalarında serum VEGF-C düzeyleri arasında büyük farklılıklar olduğu sorusuna cevap da bulunabilir. Çalışmamızda yapılmamış olmakla birlikte ^{23}Na -Magnetik rezonans teknikleri bir çözüm olabilir. Nitekim deri ve kas gibi sodyum depolanan organların

öğrenilmesi, bu organlarda biriken ve tedavi yaklaşımları sonrası değişen sodyum miktarı tespitinin önemini de beraberinde getirmiştir. Bu amaçla da tekrarlanabilen ve kolay uygulanabilen metodların varlığına yönelinmiştir. Titze ve arkadaşları, ²³Na-Magnetik rezonans teknikleri ile belirlenen sodyum miktarlarının hem ratlarda hem insanlarda cilt ve kas dokuda direkt ölçüm yoluyla elde edilen sodyum miktarlarıyla önemli bir korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Daha da ilginç primer hiperaldosteronizmli hastalarda tedavi öncesi fazla miktarda depolanmış olan sodyumun tedavi sonrası belirgin şekilde azaldığını da göstermişlerdir (91). Aynı araştırmacılar hipernatremik bir hastada da kas dokusunda artmış sodyum miktarının tedavi ile normale döndüğünü de göstermişlerdir (92). Başka tekniklerle doğrulanması gerekmele birlikte elimizdeki sonuçlar serum VEGF-C düzeylerinin hastalardaki tuz yüklenmesi ve depolanmasının klinik belirteci olabileceğini işaret etmektedir.

Çalışmamızda, tuz alımı ile hem ekstraselüler sıvı artışı arasında ($p=0.014$) hem de özellikle total vücut sıvısındaki artış arasında ($p<0.001$) önemli korelasyon bulunmuştur. Ancak tuz alımı ile serum VEGF-C düzeyleri ve interdiyalitik dönemde VEGF-C düzeylerinin değişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Slagman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (89) tuz alımı ve ekstraselüler sıvı değişimi ile VEGF-C düzeyleri arasındaki ilişki çalışmamızda gösterilememiştir. Ancak tuz alımı ile vücut sıvı kompartmanları ve serum VEGF-C düzeylerindeki değişim için beklenen sürenin kısa olduğunun altını çizmek gereklidir. Bahsedilen çalışmada 6 hafta gibi daha uzun bir süreçte değerlendirme yapılırken çalışmamız daha kısa süreli bir değerlendirmeye olanak sağlamıştır. Bu nedenle serum VEGF-C düzeylerinde değişim gözlenmemiş olabilir. Ancak ekstraselüler sıvıya dağılım göz önüne alınarak yapılan total VEGF değerlendirmelerinde diyaliz girişindeki total VEGF-C düzeyinin bir önceki diyaliz çıkışına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Ancak aradaki artış ile ne tuz alımı ne kan basıncı ne de interdiyalitik kilo alımı arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Ayrıca çalışmamızda Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin verileriyle (ortalama tuz tüketimi 14.82 gr/gün) (93) uyumlu olarak hastalarımızın yüksek miktarda tuz tükettikleri görülmüştür (10.78 gr/gün). Slagman ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalarında yaptıkları çalışmada (89) ise düşük sodyum aldıkları dönemde kronik böbrek hastalarının 5 gr/gün ve sağlıklı kişilerin ise 2 gr/gün tuz aldıkları düşünülürse zaten yüksek miktarda tuz alan hasta popülasyonumuzda serum VEGF düzeylerinde iki diyaliz arası gibi kısa bir sürede değişim gözlenmeyebilir. Çalışmamızda 5 gr/gün ve altında tuz alan hasta sayısı ise çok az olduğundan ayrıca bir istatistiksel değerlendirmeye gerek duyulmamıştır.

Çalışmamızda gösterilememiş olsa da interdiyalitik kilo alımı ile tuz alımı arasındaki yakın ilişki iyi bilinmektedir. Amerika'da bir hemodiyaliz hasta grubunda yapılan bir çalışmada interdiyalitik kilo alımı vücut ağırlığının $>4.8\%$ olması durumunda mortalite riskinde 12% 'lik bir artış saptanmıştır (17). DOPPS çalışmasında da vücut ağırlığının 5.7% inin üzerinde interdiyalitik kilo alımlarında yine 12% 'lik bir ölüm artışıyla karşılaşılmıştır (94). İnterdiyalitik kilo alımı olan hastalarda uzun vadede volüm yüklenmesi de gelişebildiği de yine iyi bilinmektedir.

Çalışma popülasyonumuzda hastalar arasında serum VEGF-C düzeyleri büyük farklılıklar göstermektedir. Sadece interdiyalitik kilo alımı ile bir ilişki olduğu gösterilmiş olmakla birlikte diyaliz gibi inflamatuvar bir sürecin bu patogenetik mekanizmada rol oynayabileceği de düşünülebilir. Ne var ki ratlarda yapılan çalışmalarda TonEBP-VEGF-C aksının inflamatuvar süreçten bağımsız olarak çalıştığı gösterilmiştir (33,34). Ancak bu çalışmalarda ratların renal fonksiyonlarının tamamen normal olduğu ve diyaliz gibi kronik inflamatuvar sürece maruz kalmadıkları düşünüldüğünde diyaliz hastalarında inflamasyonun etkisinin olmayacağını söylemek zor olabilir. Diğer taraftan non-ozmotik sodyum depolanmasının deride GAG metabolizmasındaki spesifik değişiklikler ile yakın ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (95). Ekstraselüler alandaki aktif süreç ile artmış GAG polimerizasyonu ve artmış GAG negatif yük yoğunluğu sodyumun su birikimi olmaksızın depolanmasıyla sonuçlanmaktadır. Diyaliz hastalarında ve özellikle inflamasyon altında GAG

metabolizması ve makrofajlardaki değişiklikler ile ilgili de neredeyse hiç bilgimiz yoktur.

Diyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi de kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ayrıca interdiyalitik kilo alımı ve hipertansiyon ile ilişkisi de iyi bilinmektedir (96-98). Aynı çalışmalarda sadece tuz kısıtlaması yapılarak kan basıncının kontrol altına alındığı ve sol ventrikül hipertrofisinin geriletildiği de gösterilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında basınç ve volüm yüklenmelerine bağlı gelişen sol ventrikül hipertrofisinde, myokard kaynaklı VEGF salınımının rolünün olduğu gösterilmiştir (99-10). Çalışmamızda interdiyalitik kilo alımının fazla olduğu hastalarda serum VEGF-C düzeylerinin yüksek bulunması spekülatif olarak diyaliz hastalarında volüm yüklenmeleri ve bununla ilişkili morbiditelerde bu molekülün patogenetik mekanizmaların içinde yer alabileceği düşüncesini de akla getirmektedir. Çalışmamız böyle bir ilişkiyi araştırmayı amaçlamasa da ileride yapılabilecek çalışmalar için esin kaynağı olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yanları mevcuttur. Öncelikle kesitsel bir çalışmadır ve neden-sonuç ilişkilerini yanıtlamakta yetersiz kalmaktadır. Diğer taraftan hasta sayımız oldukça azdır. Çalışmanın tek merkezde, kliniği stabil ve anürik olan hastalar üzerinde yapılmış olması hasta sayımızın az olmasına neden olmuştur. Diğer bir kısıtlı yönü ise çalışma için seçilen sürenin bir interdiyalitik dönem ve takibindeki diyaliz süresi ile kısıtlı olmasıdır. Çalışmamız tuz alımı ve volüm değişiklikleri ile serum VEGF-C düzeylerinde akut değişim olup olmadığını belirlemeye yönelik olarak amaçlanmıştır. Ancak daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında VEGF-C düzeyleri değişimi için daha uzun süreler beklenmesi gerektiği düşünülebilir. Nitekim interdiyalitik kilo alımı ile VEGF-C düzeyleri arasındaki korelasyon böyle bir gerçeğe ışık tutuyor olabilir. Diğer bir kısıtlı tarafı ise alınan tuz miktarının indirekt yolla hesaplanmış olmasıdır.

Çalışmamız hemodiyaliz hastalarında serum VEGF-C düzeyleri ile tuz alımı ve vücut sıvı durumu arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması yönüyle önemlidir. Çalışmamızda interdiyalitik kilo alımı ile serum VEGF-C düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ancak serum VEGF-

C düzeylerinde interdiyalitik dönemde alınan tuz ve sıvı miktarına bağılı olarak herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Bu sonuçlar interdiyalitik kilo alımının uzun dönemde serum VEGF-C düzeylerinde artışa neden olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Çalışmamızda gösterilememiş olsa da sodyum alımı ile serum VEGF-C düzeyleri arasındaki bir ilişkinin varlığı kesin olarak dışlanamaz. Bu nedenle de daha fazla hastanın dahil edildiği ve interdiyalitik kilo ve sodyum alımlarına müdahale edilerek takip süresinin daha uzun olduğu prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız sonuçları ile bu tür çalışmalara esin kaynağı olabilir.



7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- a. Serum VEGF-C düzeyleri ile interdiyalitik kilo alımı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.
- b. İnterdiyalitik kilo alımı %3'ün üzerinde olan hastalarda VEGF-C düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.
- c. Tuz alımı ile serum VEGF-C düzeylerindeki değişim arasında bir ilişki gözlenmemiştir.
- d. Diyalizin serum VEGF-C düzeyleri üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür.
- e. İnterdiyalitik kilo alımı ile VEGF-C düzeyleri arasındaki ilişki, kısa dönemli bir etkiden daha çok uzun ve kronik bir sürecin etkisini gösteriyor olabilir.
- f. Hastalarımızın ortalama tuz alımlarının 10 gr/gün'ün üzerinde olması kontrollü bir karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi günlük tuz alımının 5 gr'ın altında olmasının getirdiği faydalar göz önünde bulundurularak hastalara tekrar eğitim verilmesi ve tuz alımının kısıtlanması faydalı olabilir.
- g. Diğer taraftan tuz alımının azaltılmasının uzun süreçte VEGF-C düzeyleri üzerindeki etkisinin araştırılması da planlanabilir.
- h. Çalışmamız kronik dönemde interdiyalitik kilo alımı ile VEGF-C düzeyleri arasında korelasyon olduğunu gösterse de hastalar arasındaki farklılığın tek başına kilo alımıyla açıklanıp açıklanmayacağını araştırılması gerekmektedir.
- i. Hayvan çalışmalarında inflamasyonun VEGF-C düzeyleri ve ciltaltı sodyum birikimi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilememiş olsa da bunun diyaliz hastalarına genellenmesi mümkün değildir. Bu nedenle diyaliz hastaları gibi kronik inflamatuvar bir süreçteki hasta grubunda aydınlatılması gerekecektir.
- j. İnterdiyalitik kilo alımı ve tuz alımı, kardiyovasküler morbiditelerdeki etkileri de gözönünde bulundurularak azaltılmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Elliott P, Walker LL, Little MP et al. Change in salt intake affects blood pressure of chimpanzees: implications for human populations. *Circulation* 2007; 116: 563–1568.
2. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357:848–851.
3. Benstein JA, Feiner HD, Parker M, Dworkin LD. Superiority of salt restriction over diuretics in reducing renal hypertrophy and injury in uninephrectomized SHR. *Am J Physiol*. 1990; 258(6 Pt 2):1675-1681.
4. Kitiyakara C, Chabrashvili T, Chen Y, Blau J, Karber A, Aslam S, Welch WJ, Wilcox CS. Salt intake, oxidative stress, and renal expression of NADPH oxidase and superoxide dismutase. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(11):2775-2782.
5. Dworkin LD, Benstein JA, Tolbert E et al. Salt restriction inhibits renal growth and stabilizes injury in rats with established renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 437–442.
6. Wapstra FH, Van Goor H, Navis G, De Jong PE, De Zeeuw D. Antiproteinuric effect predicts renal protection by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats with established adriamycin nephrosis. *Clin Sci (Lond)*. 1996; 90(5):393-401.
7. Lin J, Hu FB, Curhan GC. Associations of diet with albuminuria and kidney function decline. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:836–843.
8. Aaron KJ, Campbell RC, Judd SE et al. Association of dietary sodium and potassium intakes with albuminuria in normal-weight, overweight, and obese participants in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:1071–1078.
9. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:640–647.

10. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 339–344.
11. Kolmakova EV, Haller ST, Kennedy DJ, Isachkina AN, Budny GV, Frolova EV, Piecha G, Nikitina ER, Malhotra D, Fedorova OV, Shapiro JI, Bagrov AY. Endogenous cardiogenic steroids in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(9):2912-2919.
12. Vogt L, Kocks MJ, Laverman GD, Navis G. Renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. Specific involvement of intra-renal angiotensin-converting enzyme activity in therapy resistance? *Minerva Med*. 2004; 95(5):395-409.
13. Boddì M, Poggesi L, Coppo M, Zarone N, Sacchi S, Tania C, Neri Serneri GG. Human vascular renin-angiotensin system and its functional changes in relation to different sodium intakes. *Hypertension*. 1998; 31(3):836-842.
14. Kocks MJ, Buikema H, Gschwend S et al. High dietary sodium blunts effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on vascular angiotensin I-to-angiotensin II conversion in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 601–606.
15. Weir MR, Dengel DR, Behrens MT et al. Salt-induced increases in systolic blood pressure affect renal hemodynamics and proteinuria. *Hypertension* 1995; 25: 1339–1344.
16. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ et al. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007; 71: 260–265.
17. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ; United States Renal Data System. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int*. 2002; 62(5):1784-1790.
18. Kayikcioglu M, Tumuklu M, Ozkahya M, Ozdogan O, Asci G, Duman S, Toz H, Can LH, Basci A, Ok E. The benefit of salt restriction in the

- treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(3):956-962.
19. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(5):1574-1579.
 20. Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V. Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(6):2404-2410.
 21. Charra B, Chazot C. Volume control, blood pressure and cardiovascular function. Lessons from hemodialysis treatment. *Nephron Physiol*. 2003; 93(4):94-101.
 22. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13(6):1489-1493.
 23. Hur E, Usta M, Toz H, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61(6):957-965.
 24. Kahle KT, Ring AM, Lifton RP. Molecular physiology of the WNK kinases. *Annu Rev Physiol* 2008; 70:329–355.
 25. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104:545–556.
 26. Heer M, Baisch F, Kropp J, et al. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278:585–595.
 27. Titze J, Maillet A, Lang R, et al. Long-term sodium balance in humans in a terrestrial space station simulation study. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:508–516.

28. Haljamae H. Sampling of nanoliter volumes of mammalian subcutaneous tissue fluid and ultra-micro flame photometric analyses of the K and Na concentrations. *Acta Physiol Scand* 1970; 78:1–10.
29. Haljamae H. Anatomy of the interstitial tissue. *Lymphology* 1978; 11:128–132.
30. Haljamae H, Linde A, Amundson B. Comparative analyses of capsular fluid and interstitial fluid. *Am J Physiol* 1974; 227:1199–1205.
31. Szabo G, Magyar Z. Electrolyte concentrations in subcutaneous tissue fluid and lymph. *Lymphology* 1982; 15:174–177.
32. Go WY, Liu X, Roti MA, et al. NFAT5/TonEBP mutant mice define osmotic stress as a critical feature of the lymphoid microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:10673–10678.
33. Machnik A, Dahlmann A, Kopp C, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhance binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension* 2010; 55:755–761.
34. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med* 2009; 15:545–552.
35. Schafflhuber M, Volpi N, Dahlmann A, et al. Mobilization of osmotically inactive Na⁺ by growth and by dietary salt restriction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:1490–1500.
36. Titze J, Bauer K, Schafflhuber M, et al. Internal sodium balance in DOCA-salt rats: a body composition study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:793–802.
37. Titze J, Krause H, Hecht H, et al. Reduced osmotically inactive Na storage capacity and hypertension in the Dahl model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283:134–141.
38. Titze J, Lang R, Ilies C, et al. Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285:1108–1117.
39. Titze J, Luft FC, Bauer K, et al. Extrarenal Na⁺ balance, volume, and blood pressure homeostasis in intact and ovariectomized

- deoxycorticosterone-acetate salt rats. *Hypertension* 2006; 47:1101–1107.
40. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287:203–208.
 41. Ivanova LN, Archibasova VK, Shterental I. Sodium-depositing function of the skin in white rats. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova* 1978; 64:358–363.
 42. Farber SJ, Schubert M, Schuster N. The binding of cations by chondroitin sulfate. *J Clin Invest* 1957; 36:1715–1722.
 43. Ziomber A, Machnik A, Dahlmann A, et al. Sodium-, potassium-, chloride-, and bicarbonate-related effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in deoxycorticosterone acetate-treated rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295:1752–1763.
 44. Beck FX, Schmolke M, Guder WG, et al. Osmolytes in renal medulla during rapid changes in papillary tonicity. *Am J Physiol* 1992; 262:849–856.
 45. Neuhofer W, Beck FX. Cell survival in the hostile environment of the renal medulla. *Annu Rev Physiol* 2005; 67:531–555.
 46. Farber SJ, Walat RJ, Benjamin R, et al. Effect of increased osmolality on glycosaminoglycan metabolism of rabbit renal papilla. *Am J Physiol* 1971; 220:880–885.
 47. Rugheimer L, Johnsson C, Maric C, et al. Hormonal regulation of renomedullary hyaluronan. *Acta Physiol (Oxf)* 2008; 193:191–198.
 48. Bartolo RC, Donald JA. The effect of water deprivation on the tonicity responsive enhancer binding protein (TonEBP) and TonEBP-regulated genes in the kidney of the Spinifex hopping mouse, *Notomys alexis*. *J Exp Biol* 2008; 211:852–859.
 49. Burg MB, Ferraris JD, Dmitrieva NI. Cellular response to hyperosmotic stresses. *Physiol Rev* 2007; 87:1441–1474.
 50. Han KH, Woo SK, Kim WY, et al. Maturation of TonEBP expression in developing rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287:878–885.

51. Jeon US, Kim JA, Sheen MR, et al. How tonicity regulates genes: story of TonEBP transcriptional activator. *Acta Physiol (Oxf)* 2006; 187:241–247.
52. Kim YM, Kim WY, Lee HW, et al. Urea and NaCl regulate UT-A1 urea transporter in opposing directions via TonEBP pathway during osmotic diuresis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296:67–77.
53. Kultz D. Hypertonicity and TonEBP promote development of the renal concentrating system. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287:876–877.
54. Woo SK, Kwon HM. Adaptation of kidney medulla to hypertonicity: role of the transcription factor TonEBP. *Int Rev Cytol* 2002; 215:189–202.
55. Woo SK, Lee SD, Kwon HM. TonEBP transcriptional activator in the cellular response to increased osmolality. *Pflugers Arch* 2002; 444:579–585.
56. Woo SK, Lee SD, Na KY, et al. TonEBP/NFAT5 stimulates transcription of HSP70 in response to hypertonicity. *Mol Cell Biol* 2002; 22:5753–5760.
57. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146:1029–1039.
58. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, et al. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992; 13:18–32.
59. Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chem* 1996; 271:603–606.
60. Joukov V, Sorsa T, Kumar V, et al. Proteolytic processing regulates receptor specificity and activity of VEGF-C. *EMBO J* 1997; 16:3898–3911.
61. Lahdenranta J, Hagendoorn J, Padera TP, et al. Endothelial nitric oxide synthase mediates lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Res* 2009; 69:2801–2808.

62. Joukov V, Kaipainen A, Jeltsch M, et al. Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C. *J Cell Physiol* 1997; 173:211–215.
63. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise. *Cell* 2010; 140:460–476.
64. Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, et al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet* 2000; 25:153–159.
65. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol* 2004; 5:74–80.
66. Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, et al. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 1997; 276:1423–1425.
67. Schoppmann SF, Horvat R, Birner P. Lymphatic vessels and lymphangiogenesis in female cancer: mechanisms, clinical impact and possible implications for antilymphangiogenic therapies [review]. *Oncol Rep* 2002; 9:455–460.
68. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004; 113:1040–1050.
69. Kerjaschki D, Regele HM, Moosberger I, et al. Lymphatic neoangiogenesis in human kidney transplants is associated with immunologically active lymphocytic infiltrates. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:603–612.
70. Guyton AC, Cowley AW Jr, Coleman TG, et al. Hypertension: a disease of abnormal circulatory control. *Chest* 1974; 65:328–338.
71. Leonard AM, Chafe LL, Montani JP, et al. Increased salt-sensitivity in endothelial nitric oxide synthase-knockout mice. *Am J Hypertens* 2006; 19:1264–1269.
72. Tolins JP, Shultz PJ. Endogenous nitric oxide synthesis determines sensitivity to the pressor effect of salt. *Kidney Int* 1994; 46:230–236.

73. Titze J, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19(4):385-392.
74. Agarwal R, Andersen MJ, Pratt JH. On the importance of pedal edema in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(1):153-158.
75. Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, Olthof CG, De Vries PM, Leunissen KM. Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:98–104.
76. Chang ST, Chen CC, Chen CL, Cheng HW, Chung CM, Yang TY. Changes of the cardiac architectures and functions for chronic hemodialysis patients with dry weight determined by echocardiography. *Blood Purif* 2004; 22:351–359.
77. Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, Danielsson A, Freyschuss U, Bergstrom J. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:459–465.
78. Kotanko P, Levin NW, Zhu F. Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:808–812.
79. Kuhlmann MK, Zhu F, Seibert E, Levin NW. Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: new methods and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:543–549.
80. Yashiro M, Watanabe H, Tomita M, et al. Relationship between filtration coefficients of microvasculature and levels of atrial natriuretic peptide or echocardiographic measurements. *Blood Purif* 2005; 23:431–439.
81. Rodriguez HJ, Domenici R, Diroll A, Goykhman I. Assessment of dry weight by monitoring changes in blood volume during hemodialysis using Crit-Line. *Kidney Int* 2005; 68:854–861.
82. Lee JA, Kim DH, Yoo SJ, et al. Association between serum n-terminal brain natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2006; 26:360–365.

83. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:350–356.
84. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif.* 2009; 27(1):75-80.
85. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas.* 2006; 27(9):921-33.
86. Machek P, Jirka T, Moissl U, et al. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(2):538-544.
87. Wabel P, Moissl U, Chamney P, et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 9:2965–2971.
88. Locatelli F, Cavalli A, Tucci B. The growing problem of intradialytic hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(1):41-48.
89. Slagman MC, Kwakernaak AJ, Yazdani S, et al. Vascular endothelial growth factor C levels are modulated by dietary salt intake in proteinuric chronic kidney disease patients and in healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(3):978-982.
90. Wiig H, Schröder A, Neuhofer W, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest.* 2013; 123(7):2803-2815.
91. Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, et al. ²³Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension.* 2012; 59(1):167-172.
92. Kopp C, Linz P, Hammon M, et al. Seeing the sodium in a patient with hypernatremia. *Kidney Int.* 2012; 82(12):1343-1344.
93. www.turkhipertansiyon.org, Tuz Tüketimi ve Gıda Kaynakları SALTurk2 Çalışması
94. Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, et al. Nonadherence in hemodialysis: associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int.* 2003; 64(1):254-262.

95. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287(1):203-208.
96. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int*. 2004; 65(4):1492-1498.
97. Harnett JD, Kent GM, Barre PE, et al. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4(7):1486-1490.
98. Kayikcioglu M, Tumuklu M, Ozkahya M, Ozdogan O, Asci G, Duman S, Toz H, Can LH, Basci A, Ok E. The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(3):956-962.
99. Shyu KG, Liou JY, Wang BW, et al. Carvedilol prevents cardiac hypertrophy and overexpression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart. *J Biomed Sci*. 2005; 12:409–420.
100. Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, et al. Lack of JunD promotes pressure overload-induced apoptosis, hypertrophic growth, and angiogenesis in the heart. *Circulation*. 2005; 112:1470–1477.
101. Kim CH, Cho YS, Chun YS, et al. Early expression of myocardial HIF-1 α in response to mechanical stresses: regulation by stretch-activated channels and the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway. *Circ Res*. 2002; 90: 25–33.