



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA, HEMODİYALİZ
YETERLİLİğİ İLE İNFLAMASYON MARKERLARININ
KARşILAşTIRILMASI

Dr. Kübra İLBEYİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM / 2023



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA, HEMODİYALİZ
YETERLİLİğİ İLE İNFLAMASYON MARKERLARININ
KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Kübra İLBEYİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Doğan Nasır BİNİCİ
Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. Edip ERKUř**

ERZURUM / 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	III
TEŞEKKÜR	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Son dönem böbrek hastalığı	3
2.1.1. Sınıflama	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk faktörleri.....	5
2.1.4. Patofizyoloji	6
2.1.5. Semptom ve bulgular	8
2.1.6. Tanı	9
2.1.7. Komplikasyonlar	11
2.2. HEMODİYALİZ	13
2.2.1. Tarihçe	14
2.2.2. Hemodiyaliz yapısı ve tekniği	14
2.2.3. Hemodiyaliz teknikleri.....	15
2.2.4. Hemodiyaliz komplikasyonları.....	16
2.2.5. Hemodiyaliz yeterliliği	19
2.2.6. Hemodiyaliz yeterliliğinde etkili faktörler	22
2.2.6.1. Diyaliz frekansı ve zamanı	22
2.2.6.2. Rezidüel renal fonksiyonlar	23
2.2.6.3. Kan volümü	23
2.2.7. Hemodiyaliz ve inflamasyon	23
2.2.7.1. İnflamasyon etiyolojisi	24
2.2.7.2. İnflamatuvar belirteçlerin klinik önemi	25
2.2.7.3. İnflamasyonun önlenmesi.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Etik kurul izni.....	29
3.2. Hastaların toplanması	29
3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	31
3.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	31
3.5. Çalışma protokolü	31
3.5.1. Kt/V hesaplanması.....	32
3.5.2. URR hesaplaması.....	32
3.6. İstatistiksel analiz	32
4. BULGULAR	34
4.1. Tanımlayıcı özellikler	34
4.2. Gruplar arası analizler.....	36
4.3. ROC analizleri.....	40
4.4. Korelasyon analizleri	43
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AV	:	Arteryo-venöz
BUN	:	Kan üre azotu
CAO	:	CRP/albumin oranı
CRP	:	C-reaktif protein
DKB	:	Diyastolik kan basıncı
DM	:	Diyabetesmellitus
DNA	:	Deoksiribonükleik asid
EPO	:	Eritropoietin
ESH	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
GFR	:	Glomerüler filtrasyon hızı
HCO₃	:	Bikarbonat
HD	:	Hemodiyaliz
HDF	:	Hemodiafiltrasyon
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
IL	:	İnterlökin
KBH	:	Kronik böbrek hastalığı
KDOQI	:	KidneyDiseaseOutcomesQualityInitiative
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
NLO	:	Nötrofil/lenfosit oranı
NPD	:	Negatif prediktif değer
PEM	:	Protein enerji malnutrisyonu
PLO	:	Platelet/lenfosit oranı
PPD	:	Pozitif prediktif değer

PTH	:	Parathormon
RRT	:	Renal replasman tedavisi
SDBH	:	Son dönem böbrek hastalığı
SKB	:	Sistolik kan basıncı
SRI	:	Soluteremovelindex
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
UF	:	Ultrafiltrasyon
URR	:	Üre azalma oranı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecinde mesleki deneyimlerini ve bilgilerini bizlerle paylaşan tez danışman hocam Prof.Dr.Doğan Nasır BİNİCİ'ye;

Tez çalışmama başlarken ilgili konularda bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr.EdipERKUŞ'a;

Beni yetiştiren, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemi sağlayan, yanımda olduklarını her zaman hissettiğim canım aileme;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma;

İçtenlikle teşekkür ederim.

**Dr. Kübra
İLBEYİ**

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ülkemizde yıllara göre RRT altındaki hasta sayıları	5
Şekil 2. Son dönem böbrek hastalığında izlenen semptom ve bulgular	9
Şekil 3. Kronik hemodiyaliz hastalarında inflamasyon nedenleri	25
Şekil 4. Kronik HD hastalarında inflamasyonun sonuçları	27
Şekil 5. Olguların çalışmaya dahil edilme planı	31
Şekil 6. Hastaların yaş dağılımları	34
Şekil 7. İnflamatuvar belirteçleri hemodiyaliz yeterliliğindeki (Kt/V) belirleyicilikleri	41
Şekil 8. İnflamatuvar belirteçleri hemodiyaliz yeterliliğindeki (URR) belirleyicilikleri	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının sınıflandırılması	3
Tablo 2. Son dönem böbrek hastalığı risk faktörleri	6
Tablo 3. Hemodiyaliz yeterliliğini gösteren biyokimyasal parametreler	20
Tablo 4. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri	34
Tablo 5. Hastaların laboratuvar değerleri ve kan basınçları	35
Tablo 6. Hastaların Kt/V ve URR değerleri	36
Tablo 7. Biyokimyasal belirteçler ve kinetik üre modellerine göre hemodiyaliz yeterliliği	36
Tablo 8. Kt/V seviyesine göre hemodiyaliz yeterliliği olan ve olmayan olguların tanımlayıcı özelliklerinin analizi	37
Tablo 9. URR seviyesine göre hemodiyaliz yeterliliği olan ve olmayan olguların tanımlayıcı özelliklerinin analizi	37
Tablo 10. Kt/V seviyesine göre hemodiyaliz yeterliliği olan ve olmayan olguların laboratuvar sonuçları ve inflamatuvar belirteçlerinin analizi	38
Tablo 11. URR seviyesine göre hemodiyaliz yeterliliği olan ve olmayan olguların laboratuvar sonuçları ve inflamatuvar belirteçlerinin analizi	39
Tablo 12. İnflamatuvar parametrelerin yeterli hemodiyalizdeki (Kt/V) belirleyicilikleri	40
Tablo 13. İnflamatuvar belirteçlerin hemodiyaliz yeterli hemodiyaliz (Kt/V) için tanısal performansları	41
Tablo 14. İnflamatuvar parametrelerin yeterli hemodiyalizdeki (URR) belirleyicilikleri	42
Tablo 15. İnflamatuvar belirteçlerin hemodiyaliz yeterli hemodiyaliz (URR) için tanısal performansları	43
Tablo 16. İnflamatuvar belirteçler, hemodiyaliz yeterliliği, hemodiyaliz süresi ve demografik özelliklerin korelasyonu	43

ÖZET

Kronik Hemodiyaliz Hastalarında, Hemodiyaliz Yeterliliği ile İnflamasyon Markerlarının Karşılaştırılması

Son dönem böbrek hastalığı dünya genelinde sağlık sistemi için yüksek bir sosyal ve ekonomik yüke neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son dönem böbrek hastalarında hemodiyalizin amacı atık maddelerin uzaklaştırılması ve vücudun iç dengesinin korunmasıdır. Yeterli hemodiyaliz için üre azalma oranının (URR) %65'ten, Kt/V'nin 1,2'den fazla olması dikkate alınmaktadır. Hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda sistemik inflamasyon seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Ancak, yetersiz hemodiyalizin inflamasyon üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz yeterliliği ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Erzurum ili ve ilçelerinde haftada 3 seans şeklinde en az 3 aydır hemodiyaliz tedavisi altındaki 152 hasta retrospektif olarak çalışmamıza dahil edildi. Tanımlayıcı özellikler arasından yaş, cinsiyet ve hemodiyaliz süresi değerlendirildi. İnflamatuvar belirteçler içerisinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), CRP/albumin oranı /CAO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) analizlere dahil edildi. Hemodiyaliz yeterliliğinde URR (>%65) ve Kt/V (>1,2) dikkate alındı. İstatistiksel analizlerde “p değeri” 0,05'in altında anlamlı kabul edildi.

Hastaların yaş ortalaması $58,3 \pm 13,3$ idi. Hastaların %53,3'ü erkek, %46,7'si kadındı. Erkek/kadın oranı 1,1/1 idi. Ortalama HD süresi 70,7 aydı. Hemodiyaliz yeterliliği Kt/V'ye göre %78,3, URR'ye göre %77,6 şeklinde idi. Kadınların hemodiyaliz yeterliliği erkeklere göre daha yüksekti ($p=0,003$). Yetersiz hemodiyaliz izlenen hastalar ($Kt/V < 1,2$) ile diyaliz dozu yeterli olan hastalar ($Kt/V > 1,2$) arasında ESH, CRP, CAO ve NLO benzerdi. Ancak yetersiz diyaliz dozuna sahip hastalarda ($Kt/V < 1,2$) PLO seviyesi daha düşüktü. Korelasyon analizlerinde Kt/V ile CRP ($p=0,008$) ve CAO ($p=0,011$) arasında negatif yönde korelasyon gözlemlendi. $KtV > 1,2$ olan hastalarda hemodiyaliz süresi daha uzundu ($p=0,004$).

Hemodiyaliz dozu ile inflamasyon seviyeleri arasında olası bir ilişki vardır. İnflamasyonun azaltılması hemodiyaliz yeterliliğini arttırabilir veya yeterli hemodiyaliz dozu ile inflamasyon seviyeleri azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz yeterliliği, İnflamasyon belirteçleri, Kt/V



ABSTRACT

Comparison of Hemodialysis Adequacy and Inflammation Markers in Chronic Hemodialysis Patients

End stage renal disease is an impacting public health problem worldwide, causing high social and economic costs to the health system. Removal of the excess materials and maintaining the stability of the body's internal environment, are the goals of hemodialysis in patients with end stage renal disease. Urea reduction ratio (URR) greater than 65% and a Kt/V greater than 1.2 are recommended for adequate hemodialysis. It was stated that systemic inflammation levels increased in patients under hemodialysis treatment. However, the role of inadequate hemodialysis on inflammation is not fully known. The aim of this study is to evaluate the relationship between hemodialysis adequacy and inflammatory markers.

In our study, 152 patients who received routine hemodialysis 3 days a week for at least 3 months in dialysis units in Erzurum city center and its districts were retrospectively included. Among the descriptive characteristics, age, gender and hemodialysis duration were evaluated. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), CRP/albumin ratio (CAR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) as inflammatory markers were included in the analyses. Hemodialysis adequacy was determined by URR (>65%) and Kt/V (>1.2). "p value" below 0.05 was considered significant in statistical analysis.

The mean age of the patients was 58.3 ± 13.3 . 53.3% of the patients were male and 46.7% were female. The male/female ratio was 1.1/1. The median HD duration was 70.7 months. Hemodialysis adequacy was 78.3% by Kt/V and 77.6% by URR. The hemodialysis adequacy in women was higher than men ($p=0.003$). ESR, CRP, CAR, and NLR were similar between patients with inadequate dialysis dose ($Kt/V < 1.2$) and non- patients with adequate dialysis dose ($Kt/V > 1.2$). However, patients with inadequate dialysis dose ($Kt/V < 1.2$) presented decreased PLR. In correlation analyses, a negative correlation was observed between Kt/V and CRP ($p=0.008$), and CAR ($p=0.011$). The duration of hemodialysis was longer in patients with $KtV > 1.2$ ($p=0.004$).

There may be a possible relationship between hemodialysis dose and inflammation levels. The reduction of inflammation may increase hemodialysis adequacy or inflammation levels can be reduced with adequate hemodialysis dose.

Key words: Hemodialysis adequacy, Inflammation markers, Kt/V



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızındaki kaybın ilerleyerek böbreklerin yaşamı tek başına idame ettiremediği son dönem böbrek hastalığı (SDBH) sıklığı dünya genelinde artış göstermektedir. Renal replasman tedavileri sonrasında SDBH hastalarının mortalitesi azalmasına rağmen, hala ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Çok sayıda kronik hastalık SDBH ile sonuçlanabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde diyabet önde gelen neden olmasına rağmen, hipertansiyon, vasküler hastalıklar, glomerüler hastalıklar ve üriner sistem obstrüksiyonu SDBH'ya yol açabilir (1,2).

Son dönem böbrek hastalarında renal replasman tedavisi sıklıkla hemodiyaliz (HD) şeklinde uygulanmaktadır. Hastaların sağ kalımı HD ile birlikte belirgin şekilde artmıştır, ancak SDBH mortalitenin hala önemli bir nedenidir. Ayrıca HD tedavinin neden olduğu komplikasyonlar hastaların yaşam kalitelerini azaltmakta, kardiyovasküler hastalıklar gibi yeni komorbiditelerin gelişimini kolaylaştırmaktadır. Kronik HD tedavisi altındaki hastalarda sistemik inflamasyon seviyelerinin artış gösterdiği bilinmektedir. Renal klerensin azalması nedeniyle inflamatuvar sitokinlerin artması, üremik toksinlerin oksidatif strese yol açarak inflamatuvar sitokin üretimini arttırması, HD teknikleri ile ilişkili komplikasyonlar, barsak mikrobiyotasının bozulması ve enfeksiyon ve tromboz sıklığının artması HD hastalarında inflamasyona neden olmaktadır (3-5).

Kronik HD hastalarında inflamatuvar belirteçlerin artması klinik açıdan önemlidir. Yüksek inflamatuvar seviyesinin HD hastalarında mortalite, kardiyovasküler olaylar, protein enerji malnutrisyonu, motor fonksiyonlarda gerileme, kognitif bozukluk ve mortalite ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (6-8). İnflamasyonun klinik açıdan önemli olması nedeniyle çeşitli çalışmalarda SDBH hastalarında inflamasyonun farmakolojik ve farmakoloji dışı ajanlarla baskılanması değerlendirilmiştir (9,10).

Modern HD tekniklerinin keşfi ve kullanılması diyaliz tedavisiyle ilişkili komplikasyonları azaltmaktadır. Hemodiyaliz tekniklerine ek olarak HD kalitesi hastaların prognozları üzerinde etkilidir. Kaliteli bir HD, diyaliz yeterliliği ile değerlendirilmektedir. Bu amaçla klinik, laboratuvar inceleme ve kinetik değişkenler

kullanılmaktadır(11). Hemodiyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde en sık tercih edilen kinetik yöntemler Kt/V ve üre düşüş oranıdır (URR). Kinetik yöntemlerle birlikte olgularda daha iyi HD yeterliliği sağlanabilmektedir. Tedavi rehberleri HD yeterliliği hastaların prognozunda etkili olduğu için düzenli takip edilmesini önermektedir (12).

Sistemik inflamasyonun çok sayıda nedeni olmasına rağmen HD yeterliliğinin inflamasyonla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Yetersiz HD; sistemik inflamasyonu arttırabileceği gibi, sistemik inflamatuvar belirteçler HD yeterliliğinin indirekt tahmininde etkili olabilir. Çalışmamızda kronik HD hastalarında inflamasyon belirteçleriyle HD yeterliliği göstergeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek yapı ve fonksiyonlarındaki 3 aydan uzun süreli bozulmayı ifade etmektedir. Popülasyonun yaklaşık %10-13'ünü etkileyen KBH sıklıkla geri dönüşü olmayan, progresif bir hastalıktır ve kardiyovasküler olay ve ölüm riskini arttırmaktadır. Erken evrelerde hastalar asemptomatik seyir gösterirken, komplikasyonlar sıklıkla son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gibi ileri evrelerde izlenir. Konservatif tedavi ile kontrol altına alınamadığında renal replasman tedavileri (HD, periton diyalizi, böbrek transplantasyonu) dikkate alınmaktadır (13).

2.1. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Sınıflama

Kronik böbrek hastalığı etiyolojiye, glomeruler filtrasyon hızı (GFR) ve albuminüriye göre sınıflandırılabilir. Sınıflandırma için çok sayıda isimlendirme kullanılmasına rağmen, KDIGO tarafından 2012 yılında önerilen evreleme günümüzde en sık kullanılan terminolojidir (14). Tablo 1'de KDIGO rehberleri tarafından önerilen KBH sınıflaması gösterilmiştir. Bu sisteme göre GFR'nin 15 ml/dl/1.73 m²'nin altında olduğu olgular son dönem böbrek hastalığı (SDBH) şeklinde sınıflandırılmaktadır (15).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının sınıflandırılması

				Persistan albuminüri kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Çok artmış
				<30mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR kategorisi (ml/dk/1.73m ²)	G1	Normal yüksek	veya ≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta azalmış	45-59			
	G3b	Orta-çok azalmış	30-44			
	G4	Çok azalmış	15-29			

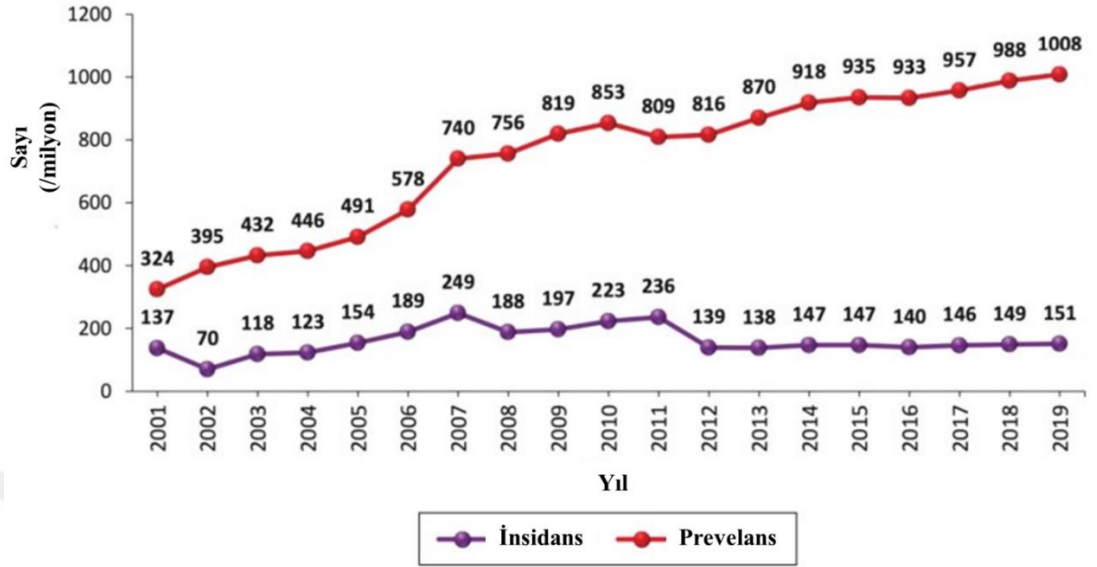
2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı prevelansı global olarak (evre I-V) %13,4 bildirilmiştir. Bu oran evre I için %3,5 (%2,8-4,2), evre II için %3,9 (%2,7-5,3), evre III için %7,6 (%6,4-8,9), evre IV için %0,4 (%0,3-0,5), evre V için %0,1 (%0,05-1) şeklindedir. Ancak çalışmalar arasında KBH ve SDBH prevelansları farklılık göstermektedir. Diyabet ve hipertansiyon sıklığı KBH prevelansını etkilemektedir (16). Dünya nüfusunun yaklaşık %93'ünün değerlendirildiği bir çalışmada 2010 yılında renal replasman tedavisi (RRT) alan 2,618 milyon hasta olduğu, bunlar içinden 2,050 milyon hastanın HD veya periton diyalizi aldığı, geriye kalanlarının ise renal transplant hastası olduğu bildirilmiştir. Ülkeler arasında RRT alan hastaların oranı değişmektedir. Afrika ülkelerinde 80/1,000,000 kişi RRT alırken, Kuzey Amerika'da bu oran 1840/1,000,000'a çıkmaktadır. Renal replasman tedavisine ihtiyacı olan ancak bu tedaviyi alamayan SBDH sayısı dünya genelinde 2,284-70,83 milyon arasındadır (17).

Yüksek gelirli ülkeler arasında SDBH insidans ve prevelansının en düşük olduğu ülkeler arasında İskandinav ülkeleri, Avrupa ülkeleri, Avusturalya ve Yeni Zelanda yer almaktadır. Doğu ve Güneydoğu Asya ülkeleri ve Birleşik Devletler'de risk faktörlerinin yaygın olması nedeniyle SDBH sıklığı daha fazladır (18). Ülkemizde SDBH hakkında sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Seyahi ve ark'nın(19) 2021 yılında yaptığı çalışmada Türk Nefroloji Derneği kayıtları değerlendirilmiştir. Çalışmada ülkemizde 2019 yılına kadar SDBH sıklığının artış gösterdiği (Şekil 1), SDBH insidans ve prevelansının sırasıyla 1007/1,000,000 ve 150/1,000,000 olduğu bildirilmiştir. En sık etiyolojik faktörün diyabet olduğu, en sık tedavi modalitelerinin ise HD (%73,2), transplantasyon (%22,9) ve periton diyalizi (%3,9) olduğu ifade edilmiştir.

Yüksek gelirli ülkelerde 2003-2016 yılları arasında tedavi edilen SDBH insidansı stabil seyrederken, Doğu ve Güneydoğu Asya'da bu sayıda belirgin bir artış yaşanmıştır. Tedavi edilen SDBH prevelansının dünya genelinde artış göstermesinde SDBH sağ kalımının artması, yaşlı nüfusun artması, SDBH risk faktörlerinin artış göstermesi ve gelişmekte olan ülkelerde RRT'ye ulaşımın artması etkili olmuştur.

Renal replasman tedavisi altındaki hastaların beş yıllık sağ kalım oranları Birleşik Devletler’de %41, Avrupa’da %48, Japonya’da %60’a kadar çıkmaktadır (18).



Şekil 1. Ülkemizde yıllara göre RRT altındaki hasta sayıları

Son dönem böbrek hastalığı sıklıkla diyabet, hipertansiyon, glomerülonefrit ve kistik böbrek hastalığı sonucunda gelişmektedir. Kronik böbrek hastalığında olduğu gibi SDBH en sık Siyahi (3,4 kat) ve Hispanik (1,5 kat) hastalarda daha sık görülmektedir. Yaşlı hastalarda SDBH gelişme riski daha yüksektir. Altmış beş yaş üzeri hastalar tüm SDBH hastalarının yaklaşık dörtte üçünü oluşturmaktadır. Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte bu oranın artması beklenmektedir. Yetmiş beş yaş ve üzeri hastalarda SDBH gelişme riski 45-64 yaş arası bireylere kıyasla dört kat daha yüksektir (20). Yaşla birlikte meydana gelen GFR azalması kadınları daha az etkilemektedir. Kadınlarda KBH sıklığı daha fazla olmasına rağmen, erkeklerde SDBH sıklığı daha fazladır. Kronik böbrek hastalığının SDBH'na ilerleme hızı kadınlarda etiyolojiden bağımsız olarak erkeklerden daha yavaştır (21). Kadın SDBH hastaları erkeklere kıyasla daha az hospitalize edilmektedir. Hospitalizasyonun başlıca nedenleri ise enfeksiyon (sepsis), kardiyovasküler ve vasküler ulaşım komplikasyonlarıdır. Hospitalize edilen olguların yaklaşık %10'u 30 gün içerisinde kaybedilmektedir. Yaklaşık %30'u ise bir ay içerisinde tekrar hospitalize edilmektedir (22,23).

2.1.3. Risk faktörleri

İleri yaş, proteinüri, diyabetesmellitus ve hipertansiyon ile SDBH ilişkisi iyi bilinmektedir. Bu risk faktörlerine ek olarak yakın zamanlı çalışmalarda SDBH ile ilişkili ek faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler içerisinde fazla kilolu olmak, obezite, sigara kullanımı, ürolitiazis, Afrikan Amerikan ırk ve düşük eğitim seviyesi yer almaktadır. Risk faktörleri beş ayrı kategoride değerlendirilmektedir. Tablo 2’de bu faktörler özetlenmiştir (2).

Tablo 2. Son dönem böbrek hastalığı risk faktörleri

Vasküler hastalıklar	Primer glomeruler hastalıklar
Renal arter stenozu	Membranöz nefropati
c-ANCA ve p-ANCA vaskülitler	Alport sendromu
ANCA negatif vaskülitler	İmmünglobulin A nefropatisi s
Emboli	Fokal ve segmental glomeruloskleroz
Hipertansif nefroskleroz	Membranoproliferatif glomerülonefrit
Renal ven trombozu	Hemolitik üremik sendrom
	Hızlı progresif glomerülonefrit
Sekonder glomeruler hastalıklar	Tübülointerstisyel hastalık
Diyabetesmellitus	Farmakolojik ajanlar enfeksiyon
Sistemik lupus eritematozis	Sjögren sendromu
Romatoid artrit	Tübülointerstisyel nefrit
Mikstkonnektif doku hastalığı	Kronik hipokalemi
Skleroderma	Kronik hiperkalsemi
Granülomatöz polianjit	Sarkoidoz
Endokardit	Multiple miyelom
Hepatit B ve C	Ağır metaller
Sifiliz	Radyasyon nefriti
Madde kullanımı	Polikistik böbrekler
Farmakolojik ajanlar	Sistinozis
Neoplazi	Diğer genetik hastalıklar
Henoch-SchönleinPupura	
Amiloidozis	
Üriner sistem obstrüksiyonu	
Benign prostat hiperplazisi	
Ürolitiazis	
Üretral yapışıklıklar	
Tümörler	
Nörojenik mesane	
Retroperitoneal fibrozis	
Konjenital böbrek veya mesane	

2.1.4. Patofizyoloji

Normal bir böbrekteki her bir nefron total GFR'ye katkı sağlamaktadır. Böbrek fonksiyonları aşamalı olarak azalmaktadır ve sıklıkla asemptomatiktir. SDBH'nın seyri altta yatan etiyolojiye bağlı olarak değişmektedir. Ancak altta yatan hastalıktan bağımsız olarak GFR'nin azalmasına sekonder olarak sağlam nefronlar hiperfiltrasyon ve kompensatuvar hipertrofi ile GFR'yi sabit tutarlar. Bu nedenle renal hasarı belirgin olmayan olguların kreatinin seviyeleri normal seviyelerdedir. Bu durum hastalığın ilerleyen dönemlerinde tanınmasına yol açmaktadır. Nefronların kompensatuvar mekanizmaları sayesinde plazmada çözünen maddelerin normal klerensi devam ettirilir. Ancak bu kompensatuvar mekanizma belirli bir süre sonrasında glomerule hasar vererek sağlam nefronların da hasarlanmasına yol açar. Üre ve kreatinin gibi plazmada ölçülebilen maddelerin seviyesi sıklıkla GFR'de %50'den fazla azalma izlendiğinde yükselmeye başlar. Plazma kreatinin seviyesi 0,6mg/dl'den 1,2 mg/dl'ye yükselmesi, normal referans seviyelerinde olmasına rağmen fonksiyonel nefron kitlesinde %50 azalmaya işaret etmektedir. Rezidüel nefronların hiperfiltrasyon ve hipertrofisi GFR'nin stabil tutulmasında yararlı olmasına rağmen, progresif renal fonksiyon bozukluğunun en önemli nedenidir (24,25).

Etiyolojik nedene göre patofizyolojik mekanizmalar değişmektedir, ancak çoğu KBH'da en son izlenen ortak patolojik bulgu renal fibrozistir. Renal fibrozis kronik, devam eden bir hasar sonrasında böbrek dokusunun başarısız iyileşmesini temsil etmektedir. Genellikle glomerülosklerozis, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis ile karakterizedir. Endotel hasarı veya disfonksiyonu, düz kas hücrelerinin ve mezangiyal hücrelerin proliferasyonu ve normalde glomerüler bazal membranı kaplayan podositlerin yıkımı ile glomeruloskleroz tetiklenmektedir. Hipertansiyon gibi etiyolojik faktörlere yanıt olarak glomeruler mikroinflamasyon başlamaktadır. Transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$ ve diğer büyüme faktörleri (trombosit türevli büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, tümör nekroz faktörü ve interferon gama dahil) mezangiyal hücrelerin mesanjiyoblastlara (olgunlaşmamış mezangiyal hücreler) dönüşmesini uyarmaktadır. Bu mezangiyal hücreler glomerulosklerozun erken bulgusu olan aşırı ekstraselüler matriks üreterek mezangiyal genişleme özelliğine sahiptir. Tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve skar dokusu GFR ve albuminüri ile yakından ilişkilidir. Tübüler epitelyal hücreler uyarıldığında reaktif oksijen ürünleri ve kemokin sentezlemektedir. Bu ajanlar inflamatuvar hücreleri

böbrek interstisyumuna çeker ve interstisyel miyofibroblastlarla reaksiyona girerler. Fibrozis ilerledikçe hasarlı olan tübüler epitel yenilenme yeteneğini kaybeder apoptozise giderek tübüler atrofi meydana gelir. Histolojik olarak tübüler hücre yüzey alanı ile GFR ilişkilidir. Böbrekler oksijen ihtiyacı oldukça yüksek olan metabolik olarak aktif organlardır. Kronik böbrek hasarının erken dönemlerinde interstisyel kapillerin permabilitesi artar, sonuç olarak çok sayıda plazma proteini normalde ulaşmaması gereken renal interstisyuma geçerek inflamatuvar yanıtı tetikler. İnterstisyel kapiller yüzey alanındaki progresif kayıp böbreklerde hipoksiye yol açar ve kollajen yıkımından sorumlu olan hücrelerin fonksiyonunu etkiler. Yıkılamayan kollajenler böbreklerde depolanmaya başlar. Etkilenen fibrotik interstisyum alanı renal fonksiyonlar ve uzun dönem renal prognoz ile yakından ilişkilidir (26).

2.1.5. Semptom ve bulgular

Çoğu KBH hastası asemptomatik olmasına rağmen, klinik tablo SDBH'ya ilerledikçe üremik toksinlerin birikimine bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Üremik toksinlerin bazıları direkt etki gösterirken, bazıları diğer toksinlerle etkileşime girerek veya yeni toksinlere dönüşerek etki gösterir. Üremik toksinlerin inflamasyon, immün fonksiyon bozukluğu, vasküler hastalık, platelet fonksiyon bozukluğu, kanama riskinde artış, barsaklardan bakteri geçişinin artması, ilaç metabolizmasının değişmesi ve KBH'nın ilerlemesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (27,28).

Üremik toksinler suda çözünabilirlik, bağlanma kapasitesi ve molekül büyüklüğüne göre sınıflandırılabilir. Üre, poliaminler ve okzalatlarda suda çözünabilen küçük toksinler grubunda, homosistein ve indoller yağda çözünabilen, proteinlere bağlanabilen küçük moleküller grubunda, beta-2 mikroglobulinler, paratiroid hormonu ve ileri glikasyon ürünleri büyük moleküller grubunda sınıflandırılmaktadır (28,29).

Üremik retansiyon ürünleri vücudun tüm organ ve sistemlerini etkilemektedir, ancak üremik toksinlerin konsantrasyonu her zaman böbrek fonksiyonları ile korele değildir (29,30). Şekil 2'de SDBH'da izlenen komplikasyonlar gösterilmiştir (26).

Görünüm
Anemiye bağlı solukluk

Hipertansiyon

Nefes darlığı
Sıvı yüklenmesi, anemi, kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığı nedeniyle

Böbrek şekli
Böbreklerin şekli etiyoloji hakkında bilgi verebilir
Bilateral küçük böbrekler, ince korteks intrinsik hastalığa işaret eder
Tek taraflı küçük böbrek renal arter hastalığına işaret edebilir
Kortikal skarlar refü, kronik enfeksiyon veya iskemiye işaret eder
Büyük kistik böbrekler kistik böbrek hastalığına işaret eder

Kasıntı, kramplar

Yaygın izlenir
Kasıntının nedeni tam olarak bilinmemektedir, immün yanıt ve opioid sistem arasındaki regülasyon bozukluğundan kaynaklanıyor olabilir
Kramplar geceleri daha belirgindir, SDBH'da medana gelen biyokimyasal anormalliklerden kaynaklanmaktadır

Kognitif değişiklikler

SDBH'da kognitif bozukluk riski artmıştır

En çok etkilenen kognitif alanlar konuşma ve dikkattir.

Gastrointestinal semptomlar

Anoreksi, kusma, tat alma bozuklukları
Üremik koku, ürenin tükrükte yıkımı nedeniyle

İdrar çıkışının azalması veya kesilmesi

Hematüri

Glomerul hasarına bağlı
Mikroskop altında dismorfik kırmızı hücrelerin gösterilmesi ile alt üriner sistem kanamasından ayrılabilir

Proteinüri

Tübül hasar ile birlikte proteinüri miktarı artar

Ödem

Renal sodyum atılımına bağlıdır
Nefrotik sendromda onkotik basıncın azalması ile şiddetlenir

Şekil 2. Son dönem böbrek hastalığında izlenen semptom ve bulgular

2.1.6. Tanı

Son dönem böbrek hastalığı GFR'nin 15ml/dk/1,73m²'nin altında olması şeklinde tanımlanmaktadır (14). Egzojen filtrasyon belirteçlerinin renal klerensi ile GFR indirekt olarak ölçülebilmektedir. Standart referans belirteç olarak inülin kullanılmaktadır. İnülin plazma proteinlerine bağlanmaz ve böbreklerden serbest şekilde filtre edilir. Metabolize edilmez, tübül sekresyon veya reabsorbasyona uğramaz. Bu nedenle glomeruler filtrasyon ile hızlıca idrara atılır. Ancak yöntemin pahalı olması nedeniyle pratikte nadiren kullanılmaktadır. Böbrek fonksiyonlarındaki değişimin gösterilmesinde kullanılabilecek en ucuz ve en basit yöntem endojen bir

filtrasyon belirtecinin bir algoritma ile hesaplanmasıdır. Bu yöntemlerin sonuçları sıklıkla “eGFR” şeklinde ifade edilmektedir. Sık kullanılan belirteçler içerisinde kreatinin ve sistatin C yer almaktadır. Bu yöntemin sınırlılığı ise kullanılan belirteçlerin GFR haricindeki nedenlerden etkilenebilmesidir. Kreatinin kas metabolizmasının ürünüdür ve sıklıkla sabit miktarda üretilir, glomerüllerden serbestçe filtre edilir. Kreatinin konsantrasyonu artış gösterdikçe GFR azalmaktadır, ancak kas kitlesinin artması durumunda da kreatinin artış göstermektedir. Kreatininde kas kitlesi nedeniyle meydana gelen değişimlerin tespit edilebilmesi için GFR denklemleri yaş, cinsiyet, etnik köken ve vücut alanını dikkate alır. Diyet ile ilişkili özellikler, protein takviyelerinin kullanımı, fiziksel aktivite, tübüler sekresyon, ekstra-renal atılım ve kreatinin yıkımı kreatinin seviyelerini etkilemekte ve GFR sonucunu değiştirmektedir. Trimetoprim, simetidin, fenofibrat ve primetamin gibi medikal tedaviler kreatinin tübüler sekresyonunu inhibe etmektedir (31,32).

Sağlıklı yetişkinlerde günlük protein atılımı 150 mg’ın, albümin atılımı ise 30 mg’ın altındadır. Bu değerlerin üzerindeki kayıplar glomeruler permabilitenin artışı ile makromoleküllerin filtrasyonuna ve dolayısıyla renal hasara işaret etmektedir. Albuminüri seviyelerinde idrar yolu enfeksiyonu, menstrüel kanın bulaşı ve yoğun egzersiz sonrasında geçici yükselmeler izlenebilir. Proteinüri SDBH gelişme ve mortalite riskini arttırmaktadır (33).

Proteinüri ve GFR hesaplamasına ek olarak kronik böbrek hasarının gösterilmesinde idrar mikroskopisinin değerlendirilmesi altta yatan nedenin gösterilmesi açısından önemlidir. Normal idrarda dört kırmızı hücre ve beş beyaz kan hücresine kadar izlenebilir. İdrar sedimentinde hücre, silendir ve kristallerin izlenmesi altta yatan böbrek hastalığı hakkında bilgi verir. Glomeruler hastalıklarda idrar kırmızı kan hücresi, tübülointerstisyel nefritte beyaz kan hücresi izlenebilir (34).

Daha önce KBH tanısı almamış bireylerde tercih edilebilecek ilk görüntüleme yöntemi renal ultrasondur. Uzun süredir devam eden bir böbrek hastalığında böbreklerin boyutları sıklıkla küçülmekte ve ekojenitesi artmaktadır. Bu şekilde ultrason ile akut-kronik ayrımı yapılabilmektedir. Ultrason aynı zamanda böbrek hastalığının intrinsik nedenleri ile obstrüktif nedenlerinin ayrımını yapabilmektedir.

Kistik böbrek hastalığı gibi konjenital veya herediter böbrek hastalıkları ultrason ile tanımlanabilir. Doppler yöntemiyle renal akımını değerlendirilebilir, renal arter stenozu tanınabilir. Ultrason haricinde izotop taramaları, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi teknikler renal görüntülemede belirli durumlarda kullanılabilir, ancak rutin kullanımları önerilmemektedir (35).

Tedavinin belirlenmesi, aktif ve kronik değişimlerin gösterilmesi ve tanının kesinleştirilmesi için belirli olgularda perkütan böbrek biyopsisi kullanılmaktadır. Diğer invaziv yöntemlerde olduğu gibi böbrek biyopsilerinde de anjiyografik müdahale gerektirebilen unilateral nefrektomi veya ölüme yol açabilen kanama riski vardır. Kanama riski yüksek olan hastalarda transjugular veya laparoskopik yaklaşımlar alternatif yöntemlerdir (36).

2.1.7. Komplikasyonlar

Hiperkalemi

Evre I-II-II KBH hastalarında aldosteron sekresyonu korunduğu için plazma potasyum seviyesi normal veya normale yakındır. Ancak GFR 20-25 ml/dk/1,73m² altına düştüğünde böbreklerden potasyum atılımı yeterli düzeyde yapılamadığı için hiperkalemi izlenmektedir (37).

Anemi

Anemi sıklıkla normositik, normokromik ve hipoproliferatif şekildedir. GFR azaldıkça anemi sıklığı artmaktadır. Böbrekler eritropoietinin (EPO) ana kaynağıdır. Kemik iliğinde EPO kırmızı kan hücrelerini stimüle etmektedir. Anemisi olan KBH hastalarında EPO normal veya hafif düşük olabilir, ancak KBH'nın eşlik etmediği anemik bireylerde EPO seviyesi 10-100 kat daha yüksektir. Aneminin bir diğer nedeni üremik toksinlerin eritropoezi inhibe etmesi, kırmızı kan hücreleri sağ kalımını azaltması ve demir eksikliğidir. Anemi hastaların yaşam kalitesini azaltmakta, prognozu kötüleştirmekte, hospitalizasyon sıklığını arttırmaktadır. Aneminin tedavisinde demir preparatları ve rekombinant EPO kullanılmaktadır (38,39).

Kemik mineral bozukluğu

Sağlıklı böbrekler serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları sıkı bir şekilde kontrol etmektedir. Kemik mineral hastalığı KBH ve SDBH'nın yaygın izlenen bir

komplikeasyondur ve kalsiyum, fosfat, paratiroid hormon ve vitamin D seviyelerinin veya kombinasyonlarının anormalliği ile karakterizedir. Kemik mineral hastalığı kemik sağlığının bozulmasına ve kırık riskinin artmasına neden olmaktadır. KBH ilerledikçe aktif vitamin D eksikliği artmakta ve hipokalsemi ile sonuçlanmaktadır (40; 41). Tedavi rehberleri serum fosfat konsantrasyonunun 0,87-1,49 mmol/l arasında tutulması için diyetle fosfat kısıtlaması, fosfat bağlayıcılarının kullanılmasını önermektedir. Bu amaçla kalsiyum tabanlı veya kalsiyum dışı bağlayıcılar kullanılmaktadır. Kalsiyum bağlayıcılarına kıyasla sevelamer serum fosfat ve paratiroid hormon seviyesini daha fazla düşürmektedir (42).

Metabolik asidoz

Böbreklerin amonyak sentezleme ve hidrojen iyonlarını atma kapasitesi azaldığı için SDBH'da metabolik asidoz görülmektedir. Kemik hastalığı, iskelet kısı kaybı ve ilerleyici GFR kaybının kronik metabolik asidozun sonuçları olduğu düşünülmektedir. Metabolik asidozun engellenmesi için serum bikarbonat konsantrasyonu 22mEq/l seviyesinde tutulmalıdır. Hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda oral sodyum bikarbonat takviyesi sekonder paratiroidizm progresyonunu engellemektedir (43).

Kardiyovasküler hastalık

Kardiyovasküler hastalıklar SDBH hastalarında en önemli ölüm nedenidir. Hastaların GFR'si azaldıkça kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmaktadır. GFR değeri 60 ml/dk/1,73m² altına düştüğünde kardiyovasküler mortalite %57, miyokardiyal enfarktüs riski %33 artmaktadır. GFR değerindeki azalma aynı zamanda inme riskini de arttırmaktadır (44,45).

Kanser

Hemodiyaliz tedavisi altındaki SDBH hastalarında kanser riski %10-80 artmaktadır. Böbrek nakilli olgularda genel popülasyona kıyasla kanser riski 1,9-9,9 kat artış göstermektedir 58. Üriner sistem ve paratiroid kanserleri özellikle artış gösteren kanser türleridir. Transplantasyondan sonra ise immünsupresyona bağlı olarak genitoüriner, Kaposi sarkomu, lenfoma, melanoma ve baş-boyun tümörleri sıklığı artmaktadır. Ancak SDBH'da meme ve prostat kanserlerinin arttığı hakkında veri bulunmamaktadır (46).

2.1.8. Tedavi

Son dönem böbrek hastalığında başlıca tedavi yöntemi RRT'dir. "KidneyDiseaseOutcomesQualityInitiative (KDOQI)" tarafından GFR değeri 15 ml/dk/1,73m² altında olan tüm hastalarda, GFR değeri 15-20 ml/dk/1,73m² arasında olan ve semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu, semptomatik üremi, kontrol edilemeyen hiperkalemi veya metabolik asidozu olanlara RRT önerilmektedir. Ayrıca GFR değeri 20 ml/dk/1,73m² altında olanlara böbrek transplantasyonu önerilmektedir. Son dönem böbrek hastalığı için RRT tedavi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir (47,48):

- Böbrek transplantasyonu
 - Kadavra
 - Canlı donör
- Periton diyalizi
 - Sürekli ayaktan periton diyalizi
 - Sürekli siklik periton diyalizi
 - Nokturnalintermitan periton diyalizi
 - Tidal periton diyalizi
- Hemodiyaliz (HD)
 - Konvansiyonel HD; 3-5 saat, haftada 3 defa
 - Sağlık merkezinde
 - Evde
 - Gece evde
 - Gece sağlık merkezinde
 - Günlük evde HD
 - Gündüz veya gece 8-10 saat HD

2.2. HEMODİYALİZ

Hemodiyaliz renal fonksiyonların kısmen yerini alabileceği gösterilen ilk yöntemdir. Dünyanın çoğu yerinde SDBH tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Çoğu ülkede HD sıklıkla sağlık merkezlerinde uygulanmaktadır. Periton diyalizine göre daha iyi solütklerensi elde edebildiği ve övolemiye ulaşmada daha başarılı olduğu ifade edilmiştir. Diğer taraftan bulaşıcı enfeksiyon tehlikesi,

EPO ihtiyacı ve maliyeti daha fazladır. Yaşam kalitesi HD hastalarında oldukça düşüktür. Ancak son on yılda entegre SDBH bakım konseptinin benimsenmesi ve ileri diyaliz teknolojilerinin kullanılmasıyla birlikte sonuçlar düzelmeye başlamıştır (49).

2.2.1. Tarihçe

Yaptığı çalışmalarla sıvılarda ozmotik kuvvetlerin ve gazların difüzyonunu hakkında önemli bilgileri ortaya çıkaran Thomas Graham modern diyaliz teknolojisinin atası olarak kabul edilmektedir. İlk diyaliz çalışmaları hayvanlar üzerinde gerçekleştirilirken, ilk insan deneyleri 1944 yılında Dr. Kolff tarafından yapılmıştır. Ancak, diyalizin ilk sürekli formu 1977 yılında Peter Kramer tarafından tanımlanmış ve yoğun bakım ünitesi hastalarında uygulanmıştır. Sürekli arteryo-venöz hemofiltrasyon şeklinde izilendirilen bu yöntemde sistemdeki kan akımı spontan bir arteryo-venöz (AV) basınç gradienti ve spontan ultrafiltrasyon (UF) ile sağlanmaktadır. Bu yöntemde AV basınç gradienti hastaların ortalama arteryal basıncına ve diyaliz devrelerinin iç direncine bağlıdır. Kan basıncı ve/veya kardiyak çıkışı düşük olan hastalarda daha düşük klerens elde edilmektedir (50,51).

2.2.2. Hemodiyaliz yapısı ve tekniği

Günümüzde dördüncü jenerasyon HD cihazları kullanılmaktadır. Cihazların başlıca iki bileşeni bulunmaktadır: Ekstrakorporeal (vücut dışı) kan devresi ve diyaliz sıvısı devresi. (52-54).

Ekstrakorporeal kan devresi

Hastanın damar yoluna yerleştirilmiş AV fistülden alınan kanı kan pompası yardımıyla diyalizörden geçirilip, sonrasında tekrar AV fistülün venöz tarafına verilmesini sağlar. Bu devrede kanın filtre edilip tekrar hastaya geri ulaştırılmasını sağlayan HD seti, arter ve venöz basıncı ölçen sensörler, kanın antikoagülasyonunu sağlayan heparin pompası, hava kabarcıklarını önleyen hava kabarcığı sensörü, olası tehlikeli bir durumda sistemin aniden durdurulmasını sağlayan otomatik akım durdurucular ve böbreklerin görevini üstlenen diyalizörler bulunmaktadır. Diyalizörler hem kanla hem de diyalizatla bağlantı halindedir. İçerisinde filtrasyonu sağlayan membranlar bulunmaktadır. Bu membranlar şekillerine göre coil, paralel plate ve hollowfibre şeklinde ayrılmaktadır. Yapıldıkları materyallere göre ise diyalizörler selüloz, semisentetik ve sentetik olarak sınıflandırılmaktadır.

Günümüzde daha çok hollow yapıdaki sentetik diyalizör membranları tercih edilmektedir. Diyalizör membranlardan kanın geçişi difüzyon yoluyla olmaktadır (52-54).

Diyaliz sıvısı devresi

Hemodiyaliz cihazının diyalizördeki kan ile diyalizatın karıştırıldığı, kandan toksinlerin uzaklaştırıldığı yerdir. Bu kısım içerisinde bikarbonat ile karıştıran oranlı karıştırma pompası, diyaliz sıvısını vücut sıcaklığına arttıran ısıtıcılar, gazların sıvıdan ayrılmasını sağlayan negatif basınç odacığı, elektrolit iletkenliğini değerlendiren iletkenlik sensörleri, ısıtılmış diyaliz sıvısının sıcaklığını tekrar kontrol eden sıcaklık kontrol ünitesi, olası kaçakları değerlendiren kaçak sensörleri, membranlar arasındaki basıncı ölçen basınç sensörü ve diyaliz sıvısının akış hızını kontrol eden diyalizat pompası yer almaktadır. Diyalizatlar asidik ve bazik konsantrere deiyonize su eklenerek oluşturulmaktadır. Çok çeşitli diyalizatlar olmasına rağmen tipik bir diyalizat solüsyonu içerisinde sodyum konsantrasyonu 135-140 mEq/l, potasyum 2-4 mEq/l, bikarbonat 28-32 mEq/l, klorür 105 mEq/l, kalsiyum 2-3 mEq/asetat 4-8 mEq/l, magnezyum 0,75-1 mEq/l, dekstroz 100-200 mg/dl bulunmaktadır (55).

2.2.3. Hemodiyaliz teknikleri

Konvansiyonel hemodiyaliz/düşük akımlı hemodiyaliz

Hemodiyaliz sırasında solütlerin uzaklaştırılması başlıca iki fizyolojik temele dayanmaktadır: Difüzyon ve konveksiyon. Difüzyon konsantrasyon gradienti ile gerçekleşirken, konveksiyon; transmembran basıncına ve membran özelliklerine bağlı olarak bir çözücü ile birlikte yarı geçirgen bir membran boyunca solütlerin toplu akışıdır. Konvansiyonel HD düşük akımlı membranları (düşük ultrafiltrasyon katsayılı) kullanır, difüzyonla solütlerin uzaklaştırılmasına izin verir, ancak konveksiyona izin vermez. Üre gibi küçük moleküller etkin bir şekilde temizlenirken, orta büyüklükteki moleküllerin temizlenme oranı kötüdür (56).

Yüksek akımlı hemodiyaliz

Büyük oranda geçirgen genellikle biyoyumlu membranları kullanır. Bu membranlar küçük moleküllerin difüzyonla etkin bir şekilde temizlenmesini sağlar.

Aynı zamanda orta büyüklükte moleküllerin daha iyi klerensini sağlar. Yüksek akışlı membranlar çoğu klinik ortamda tercih edilen yöntemdir. Diyalizör içinde belirli bir dereceye kadar zorunlu geri filtrasyondan kaynaklanan orta büyüklükteki molekül klirensini sağlar. Diyaliz için reçete edilen sıvılar ultrafiltrasyon pompaları ile ortadan kaldırılır, böylece diyaliz membranları etrafındaki kan ortadan kaldırılarak eşit bir kan volümü sağlanır. Yüksek akımlı HD tekniği ile hastaların uzun dönem sağ kalımı artmaktadır (56).

Hemofiltrasyon

Tamamen konvektif bir tedavidir. Seans başına 20-50 litrelik yüksek hacimli ultrafiltrasyona izin veren yüksek geçirgenliğe sahip membranlar kullanılır. Orta büyüklükteki moleküllerin klerensini çok iyi sağlamasına rağmen, küçük moleküllerin klerensinde kötüdür. Bu nedenle SDBH hastalarının uzun dönem tedavisinde başarılı değildir (57).

Hemodifiltrasyon

Hemodiafiltrasyon (HDF), yüksek akışlı HD tekniğine önceden belirlenmiş bir konvektif bileşenin (hemofiltrasyon) eklenmesidir. Her bir yüksek akımlı seans sırasında 12-30 litre ultrafiltrat uzaklaştırılır ve ikame sıvısıyla değiştirilir. Yüksek hacimli HDF küçük, orta ve büyük moleküllerin uzaklaştırılmasında en başarılı yöntemdir. B2 mikroglobulinler (11,800 kDa) membran porlarından daha büyük olduğu için düşük akımlı HD ile ortadan kaldırılamamaktadır. Bu moleküllerin ortadan kaldırılabilmesi daha çok yüksek akımlı diyaliz ve konvektif süreçlere bağlıdır. Yüksek hacimli HDF 15,000 kDa'dan daha büyük moleküllerin ortadan kaldırılmasında önemli rol oynamaktadır. Hiperfosfateminin kontrolü, inflamatuvar durumunun azaltılması, toksinlerin daha başarılı ortadan kaldırılması ile eritropoetin inhibisyonunun daha az olması gibi avantajlara sahiptir (58).

2.2.4. Hemodiyaliz komplikasyonları

Akut komplikasyonlar

Sıklıkla HD sırasında izlenen komplikasyonlardır. En sık izlenen komplikasyon intradiyalitik hipotansiyondur. İntradiyalitik hipotansiyon KDOQI rehberlerinde klinik olaylarla ilişkili veya müdahale gerektiren sistolik kan basıncında 20 mmHg, ortalama arteriyel basınçta ise 10 mmHg'dan fazla azalma

şeklinde tanımlanmıştır. İleri yaş, uzun HD süresi, diyabet varlığı, HD öncesi düşük kan basıncı, hipoalbuminemi ve vücut kitle indeksinin yüksek olması hipotansiyonla ilişkilidir. Büyük miktardaki sıvı ve elektrolitin UF sırasında hızlı bir şekilde çekilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Her HD seansında yaklaşık %20 oranında izlenmektedir. Hipotansiyona anksiyete, ağrı, senkop ve bulantı eşlik edebilir. Hipotansiyonun önlenmesi için diyet değişiklikleri, kuru ağırlığın doğru hesaplanması ve UF'nin kuru ağırlığın altında olmaması, diyalizattaki sodyum içeriğinin düşük olmaması ve modern UF kontrollü diyaliz cihazlarının kullanılması dikkate alınabilir (59).

Kas ağrısı ve krampları HD ile ilişkili bir diğer akut komplikasyondur. Hastaların yaklaşık %46-62'sinde HD sırasında kas krampları görülmektedir. Kramplar HD seansının erken sonlandırılmasına neden olabilir. Sıklıkla HD seansının son kısımlarında görülür. Hipotansiyon mekanizmasına benzer şekilde yoğun UF ve sodyum miktarının düşük olması kas krampları ile ilişkilendirilmiştir. Plazma ozmolaritesinin değişmesi, plazma volümünün azalması, doku hipoksisi ve hipomagnezemi eityolojide suçlanmaktadır. Kas kramplarının önlenmesinde serum fizyolojik solüsyonlarının kullanılması, UF hızının azaltılması ve hipertonic glukoz solüsyonlarının kullanılması etkilidir (60,61).

Hastalar tarafından sık bildirilen spesifik olmayan semptomlar arasında baş ağrısı, bulantı ve kusma ön sıralarda yer almaktadır. Hipotansiyon veya hipertansiyon gibi diğer HD komplikasyonları ile birlikte görülebilir. Hipoglisemi, hiponatremi ve hipernatremi gibi metabolik bozukluklara bağlı gelişebilir. Nadiren HD'nin durdurulmasını gerektirir. Bifrontal ve temporal baş ağrısı ile karakterize, HD sırasında kötüleşen, 72 saat içerisinde azalan diyaliz ilişkili baş ağrısı tanımlanmıştır. Eşlik eden hipotansiyonun tedavisi, antiemetik ajanlar ve HD kan akım hızının kontrolü ile bu şikayetler engellenebilir (62).

İzlenen diğer akut komplikasyonlar arasında kaşıntı, yorgunluk-güçsüzlük, uyku problemleri, anksiyete ve depresyon, enfeksiyon, ateş ve nöbet yer almaktadır. Bu komplikasyonlara ek olarak diyaliz ulaşım yoluyla ilişkili komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar içinde AV yolun fonksiyonunu kaybetmesi ve HD kateter fonksiyon bozuklukları yer almaktadır (63,64).

Kronik komplikasyonlar

Hemodiyaliz hastalarında en sık izlenen kronik komplikasyonlar içerisinde kardiyovasküler hastalıklar, amiloidoz, renal osteodistrofi, malnütrisyon ve enfeksiyon bulaşı yer almaktadır. Hastaların başlıca ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar HD hastalarında 5-10 kat daha sık izlenmektedir ve ölümlerin yaklaşık yarısından sorumludur. Hastaların ölüm nedeni sıklıkla koroner arter hastalığıdır. Hastaların tedavisinde koroner arter bypass cerrahisi gerekmektedir, ancak HD hastalarında bu cerrahi tekniğin mortalitesi yüksektir. Son dönem böbrek hastalığına bağlı ortaya çıkan anemi ve elektrolit bozuklukları kardiyovasküler hastalıkların gelişimini hızlandırmaktadır (65).

Hemodiyalizin başlamasından birkaç ay sonra β 2M amiloid birikimi başlamaktadır. Ancak klinik ve radyolojik olarak birkaç yıl sonra gösterilebilmektedir. En sık etkilenen bölgeler sternoklaviküler eklem ve kalça eklemidir. Ancak tüm eklemler etkilenebilir. On yıllık tedavi sonrasında amiloid birikimine bağlı olarak spinal kord kompresyonu görülebilir. Amiloid birikimi karpal tünel sendromu, periartrit, tenosinovit, eklem sertliği şeklinde bulgu verebilir (66).

Uzun süreli HD osteodistrofi riskini arttırmaktadır. Osteodistrofi normal serum kalsiyum ve fosfat seviyesine rağmen yüksek plazma paratiroid hormonu ile karakterize olan hiperparatiroidizm sekonder hiperparatiroidizm şeklindedir. Osteodistrofi nedeniyle HD hastalarında uzun dönemde kırık riski artmaktadır (67).

Hastaların HD süresi ile malnütrisyon sıklığı arasında bir ilişki izlenmiştir. On yıldan uzun süredir HD tedavisi altında olan hastalarda yeterli protein alımına rağmen vücut ağırlığı kaybedilmektedir. Malnütrisyonun altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen, kronik metabolik asidoz, fiziksel aktivitenin azalması ve β 2M amiloid birikiminin malnütrisyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastaların sağ kalım oranları serum albümin ve prealbumin seviyeleriyle koreledir(68).

Hemodiyaliz hastalarında mümkün olan en kısa zamanda vasküler yol planlanmalıdır. Vasküler yol için günümüzde neredeyse tüm hastalarda AV fistüller önerilmektedir. Ancak vasküler yollar enfeksiyona neden olabilir, tıkanabilir veya bozulabilir. Hastaların önemli bir kısmında vasküler yola bağlı ortaya çıkan enfeksiyonlar hospitalizasyonun önemli bir nedenidir. Yeterli antibiyotik tedavisine

rağmen ateş, beyaz küre sayısında artış, konstitüsyonel semptomların varlığı tedavinin başarısızlığına işaret etmektedir ve vasküler yol çıkarılmalıdır (69).

Son dönem böbrek hastalığında HD mortaliteyi azaltmasına rağmen, kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır. Hastaların beyaz küre sayısı normal olmasına rağmen, beyaz küreler fonksiyonel olmayabilir. Bu nedenle enfeksiyon riski daha fazla artmaktadır. Beyaz kürelere benzer şekilde fonksiyonları bozulan lenfositler nedeniyle HD hastalarında viral ve fungal enfeksiyon riski de artış göstermektedir. Mevcut enfeksiyon kontrol önlemleri altında diyaliz cihazından veya diyaliz ile ilişkili prosedürlerden enfeksiyon bulaşı olası değildir. Ancak diyalizatsıvısının bir enfeksiyöz ajanıyla kontaminasyonu sonucunda teorik olarak enfeksiyon bulaşabilir. Bununla birlikte diyalizör membranları enfeksiyon ajanlarına karşı iyi bir bariyerdir. Tedaviyle ilişkili enfeksiyonlar genellikle steril yöntemlerin korunamadığı tedavi başlangıcı veya bitişinde meydana gelmektedir. Hastalarda HBV, HCV ve HIV prevelansının artması diyaliz ünitesinde yeterli enfeksiyon kontrol önlemlerinin olmaması ve parenteral ilaçların uygun olmayan koşullarda hazırlanmasıyla ilişkili olabilir (70).

2.2.5. Hemodiyaliz yeterliliği

Son dönem böbrek hastalarının sağ kalımı HD ile üremik toksinlerin uzaklaştırılmasına bağlıdır. Bir hastanın aldığı HD miktarı ve ne kadar üremik toksinin uzaklaştırıldığı morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Üremik toksinler üre, indol ve fenoller gibi proteinlere bağlanan solütler veya daha büyük olan β_2 -mikroglobülinler gibi suda çözünen bileşiklerdir. Hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda önemli iki konu bulunmaktadır (71,72):

- Reçete edilmesi gereken optimal HD miktarı
- Hastaya gerçekte verilen HD miktarının değerlendirilmesi

Hemodiyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde klinik değerlendirme (semptomlar, genel durum, vb), biyokimyasal parametreler (BUN, bikarbonat, kalsiyum vb) ve kinetik göstergeler tercih edilmektedir. Hemodiyaliz yeterliliği için kan üre nitrojeni (BUN) ve hastaların semptomlarında izlenen iyileşmeler önemli olmasına rağmen tam olarak doğru sonucu yansıtmamaktadır. Üremik semptomları azaltan diyaliz dozu sağ kalımı arttıran diyaliz dozundan daha düşüktür. Özellikle EPO ile tedavi edilen olgularda anemiye bağlı semptomların ortadan kalkması diyaliz yeterliliğine

atfedilebilir. Protein alımı, protein katabolizma hızı ve rezidüel böbrek fonksiyonları gibi diyaliz dozundan bağımsız faktörler BUN konsantrasyonunu etkilemektedir. Hastaların BUN seviyesinin düşük olması yeterli HD'den ziyade nutrisyon yetersizliğine işaret etmektedir. Diyaliz dozunu değerlendirmek için kullanılan yöntemler üre klerensini temel almaktadır. En iyi yöntemin ne olduğu tam olarak bilinmemesine rağmen, çoğu merkezde Kt/V kullanılmaktadır(73). Bu yöntem yardımcı olarak değerlendirilen biyokimyasal parametreler Tablo 3'te gösterilmiştir (74).

Tablo 3. Hemodiyaliz yeterliliğini gösteren biyokimyasal parametreler

Biyokimyasal parametre	Hedef aralık
BUN	50-70 mg/dl
Albumin	>4 g/dl
Kreatinin	<12 mg/dl
Total kolesterol	200-250 mg/dl
Potasyum	3,5-5,5 mEq/L
Fosfor	3-5 mEq/l
Kalsiyum	9,5-10,5 mEq/l
Alkalen fosfataz	<150 U/l
Bikarbonat	22-26 mEq/l
Hemoglobin	11-12 g/dl
Hematokrit	%33-36
PTH	150-300 pg/ml

Kt/v: Tanım ve hesaplanma

Diyaliz dozunun belirlenmesine en sık tercih edilen yöntemdir. Fraksiyonel üre klerensi anlamına gelmektedir. Kt/V hesaplamasında K (ürenin klerensi) HD süresi ile çarpılır (t, dk) ve vücuttaki volüm dağılımına (V, ml) bölünür. Ancak çok sayıda Kt/V formülü bulunmaktadır: Standart Kt/V, Yüzey alanı Kt/V, single-poolKt/V (spKt/V), equilibratedKt/V. Volüm dağılımı ultrafiltrasyonda kaybedilen volüme göre düzeltilir, bulunan sonuç total vücut suyunu yakındır(73). Üre klerens hızı vücudunun total üre yüküne bağlı olduğu için, total üre klerensinin volüm

dağılımına göre düzeltilmesi önemlidir. Aşağıdaki formülde en sık tercih edilen $spKt/V$ hesaplaması gösterilmiştir (75,76):

$$spKt/V = -\ln(R - 0,008 \times t) + ([4 - 3,5 \times R] \times [0,55 \times \text{kilo kaybı}/V])$$

Bu denklemde R; diyaliz sonrası ve öncesi BUN oranını, t; diyaliz süresini, V; total vücut suyunu, -ln; ters logaritmik dönüşümü ifade etmektedir. Tedavi sonrası Kt/V hesaplama zamanı sonucu etkilemektedir. Tedaviden 30 dk sonra BUN seviyeleri artış gösterdiği için Kt/V sonucu değişmektedir (77).

Optimal HD dozu için Kt/V oranının 1,2-1,4 arasında tutulması önerilmektedir. Güncel KDOQI rehberleri haftada üç doz HD seansı ile tedavi edilen hastalarda Kt/V oranının minimum 1,2 olması gerektiğini, optimal hedefin ise 1,4 olması gerektiğini ifade etmektedir (12). Bu oranın 1,2'nin üzerinde olması ile hastaların sağ kalımı artış göstermektedir. Ancak Kt/V oranının 1,4'ün üzerinde olması sağ kalımı arttırmamakta, hospitalizasyon oranlarını azaltmamaktadır (78).

Hesaplamalarda dikkate alınması gereken bir diğer faktör rezidüel renal fonksiyonlardır. Rezidüel renal fonksiyonu 3ml/dk olan hastalarda Kt/V değeri 1,0'e eşittir. Hemodiyaliz planlanan hastalarda rezidüel renal fonksiyonları olan olgularda hedef Kt/V hesaplamaları buna göre yapılmalıdır. 2015 KDOQI rehberlerinde rezidüel renal fonksiyonu olan olgularda gereksiz diyaliz tedavisinden kaçınmak için diyaliz dozunun azaltılması önerilmektedir (12).

Üre düşüş oranı

Hemodiyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir diğer yöntem üre düşüş oranıdır (URR). Bu oran Kt/V ile yakın korelasyon göstermektedir. Tek bir HD seansı sırasındaki fraksiyonel üre düşüş oranını ifade etmektedir. Hesaplaması daha kolay olmasına rağmen, HD sırasında üre volüm değişimini sabit olarak dikkate aldığı için Kt/V 'ye kıyasla daha az doğru sonuçlar vermektedir. Üre düşüş oranı hesaplamasında kullanılan formül aşağıda verilmiştir (79,80):

- $URR = (1 - \text{diyaliz sonrası BUN} / \text{diyaliz öncesi BUN})$

Hesaplamasının kolay olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda URR sık tercih edilmektedir, ancak hastalar üzerindeki etkinliği Kt/V 'den daha sınırlıdır. Bir çalışmada median URR değeri 0,62 olduğunda hastaların median Kt/V değerinin 1,12 olduğu ifade edilmiştir. Ancak 1'in altındaki ve 1,3'ün üzerindeki Kt/V değeri olan

olguların %10'unda URR'nin bu değerde olduğu bildirilmiştir. Üre düşüş oranındaki bu değişiklik büyük oranda ultrafiltrasyonun dikkate alınmamasına bağlıdır. Ancak ultrafiltrasyonu dikkate alan formüller de bulunmaktadır. Üre düşüş oranının en doğru sonuçlar verdiği durumlar total vücut suyunun vücut ağırlığının %50-60'ı, diyaliz süresinin 3-5 saat ve Kt/V değerinin 0,7-1,3 arasında olduğu durumlardır. Üre düşüş oranının kısıtlılıkları aşağıda özetlenmiştir (81-83):

- Herhangi bir yöntemle belirlenen üre klerensi diğer potansiyel toksik moleküllerin davranışlarını temsil etmemektedir.
- Tek bir HD seansını değerlendirmektedir. Tedavinin kısa sürebildiği diğer seansları veya atlanan seansları dikkate almamaktadır.
- Diyaliz sonrası BUN değerlendirme zamanı URR'yi etkilemektedir.
- Üre düşüş hızının sağ kalım üzerindeki etkisine serum albümin seviyesi aracılık etmektedir.

Soluteremovalindex

“Soluteremovalindex (SRI)” diyaliz sırasında ortadan kaldırılan total üre miktarını ifade etmektedir. Harcanan diyalizat volümünün diyalizattaki üre miktarıyla çarpılmasıyla elde edilir. Diğer yöntemlerin aksine BUN seviyesindeki değişimlerini dikkate almadığı için HD sonrası numune alma zamanından etkilenmez. Ancak hastaların prognozuyla ilişkisini sınırlı sayıda çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca harcanan total diyalizatın toplanması pratik değildir (84,85).

2.2.6. Hemodiyaliz yeterliliğinde etkili faktörler

2.2.6.1. Diyaliz frekansı ve zamanı

Hemodiyaliz reçetelemede seansların sıklığı ve uzunluğu büyük öneme sahiptir. Reçeteleme sırasında diyaliz modalitesi (konvansiyonel HD veya HDF), diyalizörün tipi ve büyüklüğü, diyalizat sıvısı sıcaklığı ve bileşimi belirtilmelidir. Vasküler yola ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak kan akımı ve diyalizat akım hızı doğru ayarlanmalıdır. Fazla hidrasyondan kaçınmak için ultrafiltrasyon volümü her seansta hesaplanmalıdır. Yüksek kanama riski olmadığı durumlarda antikoagülasyon yapılmalıdır. Seanslar sırasında sıklıkla intravenöz demir, EPO ve vitamin D analogları uygulanmaktadır. Çoğu hastada uygulanan protokol haftada üç defa HD'dir. Ancak belirli hastalarda daha yüksek HD sıklığı gerekmektedir. Tedaviye yeni başlayan hastalarda rezidüel renal fonksiyonlar önemli miktarda

solütüklerensi sağlamaktadır. Bu hastalarda HD sıklığı giderek arttırılabilir. Ancak diğer taraftan anürik hastalar daha sık HD seanslarından fayda görebilir. Kardiyak fonksiyonları kötü olan hastalar yüksek ultrafiltrasyon oranlarını tolere edemediği için daha yavaş ve daha uzun seanslar planlanabilir (56).

2.2.6.2. Rezidüel renal fonksiyonlar

Tedavi altındaki hastaların bir kısmında (özellikle tedaviye yeni başlananlar) renal fonksiyonların bir kısmı korunmuştur. Rezidüel renal fonksiyonlar üremik toksinlerin temizlenmesinde oldukça etkilidir. Rezidüel renal fonksiyonu olanlarda volüm kontrolü, fosfat ve potasyum klerensi daha iyidir. Rezidüel fonksiyonlar aynı zamanda hastaların mortalite oranını azaltmaktadır. Rezidüel fonksiyonların korunması için başlıca iki yöntem bulunmaktadır (86):

- Nefrotoksik ajanlardan kaçınılması
- İntradiyalitik hipotansiyondan kaçınılması

Kan basıncındaki büyük düşüşler renal dokuların tamamen kaybedilmesine yol açabilir. İntradiyalitik hipotansiyondan kaçınmak için sıvı çekilme hızı 13 ml/kg/saat'in altında olmalıdır. Diyaliz teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte diyaliz ürünlerinin biyouygunluğu ve su kalitesi artmıştır. Sonuç olarak diyaliz ile ilişkili inflamasyonun azaltılması ile birlikte rezidüel renal fonksiyonlar daha iyi korunabilmektedir (86).

2.2.6.3. Kan volümü

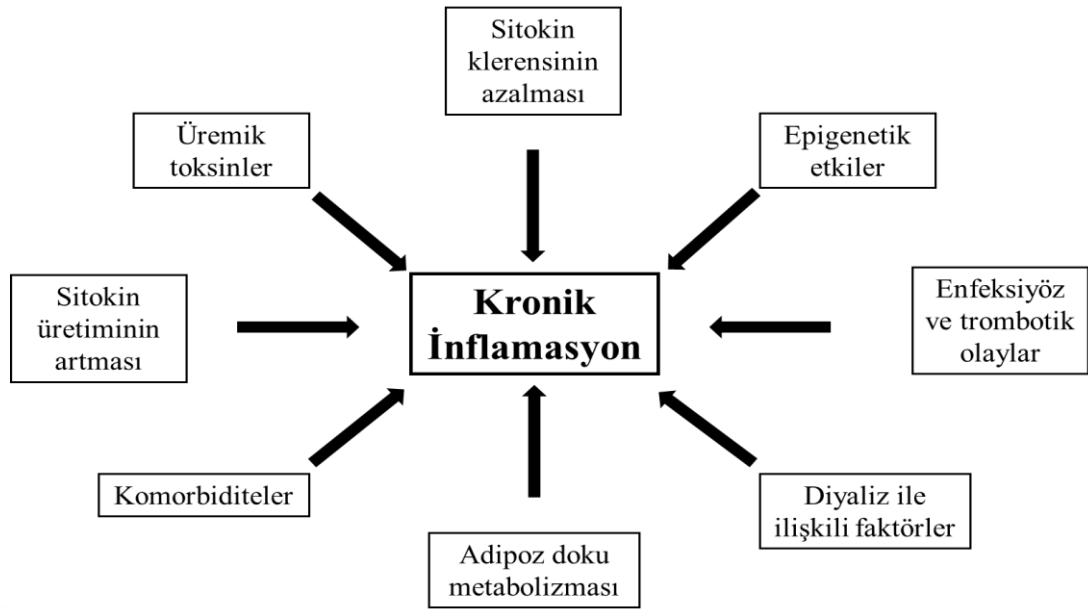
Hemodiyaliz sırasında sıvının yeteri kadar uzaklaştırılamaması aşırı volüm yüklenmesine neden olmaktadır. Yeterli miktarda sıvının uzaklaştırılması için kuru ağırlığının doğru hesaplanması, daha uzun tedavi süreleri, agresif ultrafiltrasyona bağlı intradiyalitik hipotansiyonun engellenmesi, hastanın tedavi ile ilişkili uyumsuzluğunun azaltılması gerekmektedir. Hemodiyaliz öncesinde kan basıncının 150/90 mmHg'nın üzerinde olması sıvı yüklenmesine işaret etmektedir ve hedef ağırlığın azaltılmasını gerektirmektedir. Hedef ağırlıktaki azalma kademeli yapılmalıdır. Kan basıncının kötü kontrolü genellikle yetersiz ultrafiltrasyonun göstergesidir ve tedavi süresinin uzatılmasını veya daha sık ultrafiltrasyon yapılmasını gerektirmektedir. Ayrıca tüm hastalarda diyetle tuz kısıtlaması önerilmelidir (12).

2.2.7. Hemodiyaliz ve inflamasyon

Kronik düşük şiddetli inflamasyon hem KBH hem de HD tedavisi altındaki hastalarda yaygındır. Kronik HD hastalarındaki çoğu komplikasyonun monositlerden salınan interlökin-1 (IL-1) aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Günümüzde KBH hastalarında inflamasyonun HD ihtiyacından çok önce başladığı bilinmektedir. Böbreklere infiltre olan makrofajlardan IL-1 β , tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), IL-6, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Proinflamatuvar sitokin salınımının akut yararlı olmasına rağmen, kronik inflamasyon yan etkilerin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Kronik inflamasyon mortalite, kardiyovasküler olaylar, KBH progresyonu ve HD ile ilişkili komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (87-89).

2.2.7.1. İnflamasyon etiyolojisi

Renal fonksiyonların azalmasıyla birlikte renal klerens azalmakta, dolaşımdaki sitokin seviyesi artmaktadır (90,91). Üremik toksinlerin birikimi proinflamatuvar özellik gösteren oksidatif strese neden olmaktadır. Genetik arka plan ile diyet, yaşam tarzı ve çevrenin etkileşimi şekilde tanımlanan epigenetik etkiler inflamasyon artışına katkıda bulunmaktadır. Hemodiyaliz olgularında enfeksiyon ve trombotik olayların sık izlenmesi inflamasyonu arttıran bir diğer nedendir (5). Diyalizatin mikrobiyolojik kalitesi ve diyaliz sıvısındaki anormallikler sistemik inflamasyonu arttırabilir (4). Hemodiyalizin sitokin seviyelerine (IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-18) etkisi hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (92,93). Ancak HD sonrasında proinflamatuvar sitokinlerin akut artış gösterdiği bilinmektedir (94). Kronik böbrek hastalarında diyetle ilişkili faktörler nedeniyle barsak mikrobiyotası değişmekte ve disbiyozis meydana gelmektedir. Üremi ile ilişkili metabolik değişimler disbiyozisi arttırmaktadır, bakteriyel DNA'lar ve endotoksinler barsak duvarından sistemik dolaşıma katılarak inflamasyonu arttırmaktadır (95). Şekil 3'te HD tedavisi altındaki hastalarda inflamasyonun altında yatan nedenler gösterilmiştir (3).



Şekil 3. Kronik hemodiyaliz hastalarında inflamasyon nedenleri

2.2.7.2. İnflamatuvar belirteçlerin klinik önemi

Kronik HD ve KBH hastalarında inflamatuvar belirteç seviyesinin artması mortalite, kardiyovasküler olaylar, KBH progresyonu, protein enerji malnutrisyonu (PEM), motor fonksiyonlarda azalma, kognitif bozukluk, KBH ilişkili kemik mineral hastalığı, anemi ve insülin direnci ile ilişkilidir.

Mortalite

Kronik HD hastalarında CRP ve IL-6 seviyelerinin artması mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Daha erken evrelerde de CRP ve albümin seviyelerinin mortalitede belirleyici olduğu belirtilmiştir. Ancak inflamatuvar belirteçlerin çok sayıda faktörden etkilenmesi çalışma sonuçlarını sınırlandırmaktadır (6,96).

Kardiyovasküler olaylar

Kronik böbrek hastaları ve HD hastalarında kardiyovasküler olay ve mortalite sıklığı KBH olmayanlardan benzer kardiyovasküler risk faktörleri varlığında dahi daha yüksektir. Kronik HD hastalarında yüksek CRP ve IL-6 seviyelerinin kardiyovasküler mortalitede bağımsız bir belirleyici olduğu izlenmiştir(97). Kronik sistemik inflamasyonun kardiyovasküler olaylarla ilişkisine sol ventrikül hipertrofisinin aracılık edebileceği düşünülmektedir. Kronik HD hastalarında yüksek CRP seviyeleri sol ventrikül kas kitlesi ile ilişkilidir (98). Sistemik inflamasyonun

kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı bir diğer mekanizma ise aterojenizmdir. Kanda CD16+ monosit seviyesinin artması inflamasyonu ve aterojenizi uyarmaktadır ve kardiyovasküler olaylarda bağımsız bir belirleyicidir (99).

Preklinik çalışmalarda IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin direkt aterojenik özellik gösterdiği ifade edilmiştir (100). Proinflamatuvar sitokinler aynı zamanda kardiyak re-modelling ve hipertrofide etkilidir, kardiyomiyositlerin apoptozisini indüklemektedir (101).

Protein enerji malnutrisyonu ve motor fonksiyonlar

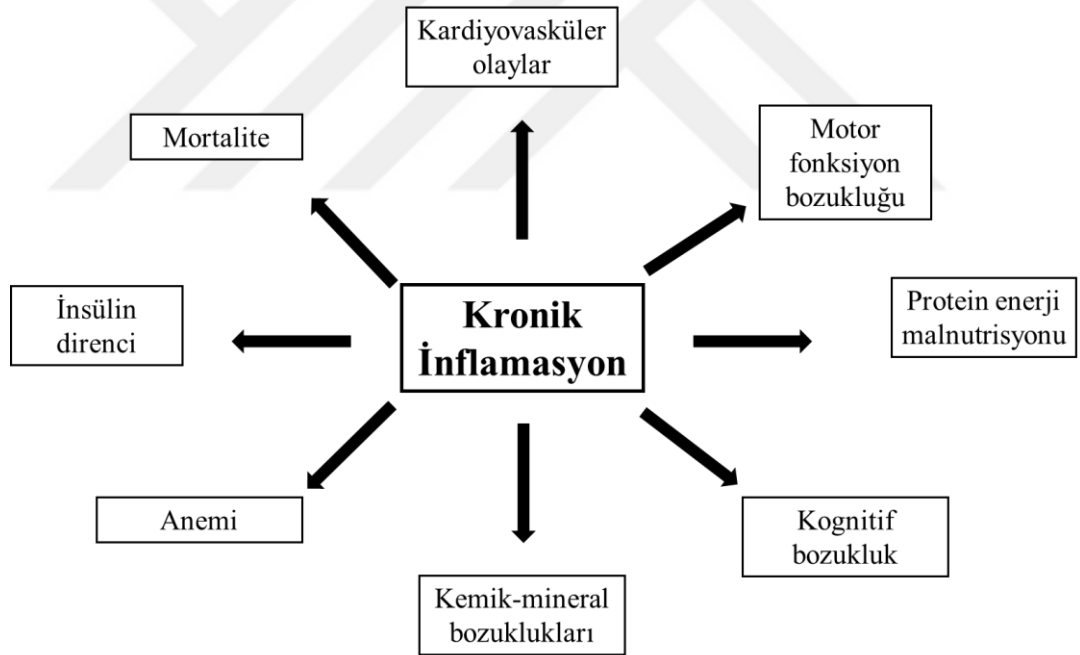
Protein enerji malnutrisyonu (PEM) çok sayıda metabolik ve nutrisyonel bozukluk sonucunda gelişen yağsız vücut kitlesi ve visceral protein depolarının azalması ile karakterizedir ve HD hastalarının %20-50'inde izlenmektedir (102). Sitokin-adipokin sinyalleri PEM gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Son dönem böbrek hastalığı olanlarda PEM mortalitenin önemli bir nedenidir (103).

İnflamatuvar belirteç seviyesinin artması fiziksel fonksiyon, kas kitlesi ve kas gücünün azalması ile ilişkilidir. Fiziksel performansın azalması ise mortaliteyi arttırmaktadır (104). Kronik böbrek hastalarında özellikle alt ekstremitte performansı oldukça kötüdür. Kronik HD hastalarında inflamatuvar belirteç seviyesi kalça kas alanı ve sarkopeni indeksleriyle ters yönde koreledir(105). Kronik HD hastalarında bazal IL-1 β seviyesinin yüksek olanlarda bir yıllık takipler sırasındaki kas kitlesindeki azalma hızının daha fazla olduğu belirtilmiştir (106).

Fiziksel fonksiyonların azalması ve KBH arasındaki ilişkiye inflamasyonun kas-iskelet sistemi üzerindeki etkileri aracılık ediyor olabilir (104). Bu etkiler arasında protein yıkımı, kas katabolizması, iskelet kaslarının kaybı, iştahın azalması, istirahat enerji sarfiyatının artması ve büyüme hormonu gibi anabolik hormonların baskılanması yer almaktadır. Üremik toksinler KBH ilişkili inflamasyonu artırarak kas metabolizmasını daha fazla bozmaktadır (107). Proinflamatuvar sitokin seviyesinin azaltılması durumunda fiziksel fonksiyonların arttırılabileceği gösterilmiştir (10).

Kognitif fonksiyonlar

Son dönem böbrek hastalarında kognitif bozukluk sıklığı genel popülasyondan en az iki kat daha fazladır. Kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde de kognitif bozukluklar izlenmektedir (8). Kronik HD hastalarında kognitif bozukluk ve demans varlığı yaşam kalitesini azaltmasının yanında mortalite riskini de arttırmaktadır (108). Sistemik inflamatuvar belirteç seviyesinin artması kognitif fonksiyonlarda azalmayla ilişkilidir. Kronik HD hastalarında IL-6 ve TNF- α kognitif fonksiyonlarla negatif yönde koreledir(109). Hemodiyaliz öncesi ve sonrası mini-mental durum inceleme sonuçları ile CRP seviyeleri ilişkili bulunmuştur (110). Diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı sistemik inflamasyonun kognitif bozukluklarla olan ilişkisine aracılık ediyor olabilir. Bu kardiyovasküler risk faktörleri kognitif bozuklukta bağımsız belirleyicilerdir. İntradiyalitik hipotansiyon, mikroembolizasyon ve serebral ödem gibi HD ile ilişkili komplikasyonlar kognitif bozukluğu arttırabilir (8). Şekil 4'te kronik HD hastalarında inflamasyonun sonuçları gösterilmiştir (3).



Şekil 4. Kronik HD hastalarında inflamasyonun sonuçları

2.2.7.3. İnflamasyonun önlenmesi

İnflamasyonun önlenmesi için izlenecek stratejiler hem farmakolojik hem de farmakoloji dışı yöntemleri içermektedir. İnflamasyonun azaltılmasını hedefleyen tedaviler sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. IL-1 β antagonisti olan anakinra

HD hastalarında CRP seviyelerini azaltmış, adiponektin seviyelerini arttırmıştır (111). Bir diğer tedavi ajanı olan rilonacept IL-1 inhibisyonu yaparak CRP seviyelerini plasebo grubundan daha fazla azaltmıştır (112). İnterlökin-1 inhibisyonu ile vasküler endotel fonksiyonlarının bir göstergesi olan, aynı zamanda kardiyovasküler olaylar ve mortalitede belirleyici olan brakiyal arter akımında gelişme sağlamıştır (113). Bu spesifik ajanlara ek olarak HD hastalarında inflamasyonun azaltılmasında spesifik olmayan ajanların etkinliği de değerlendirilmiştir. Bu ajanlar içerisinde statinler, kolekalsiferol, anjiyotensin reseptör blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve sevelamer yer almaktadır. Kronik HD hastalarında büyüme hormonu takviyesi ile CRP seviyelerinde azalma sağlanmıştır (114). İnflamatuvar belirteçlerin azaltılması hakkında çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bu ajanların klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır (3).

Farmakolojik ajanlara ek olarak, yeşil çay ekstresi, omega-3 yağ asitleri, izoflavonlar, düşük diyet fruktozu ve nar suyu gibi farmakolojik olmayan yöntemlerin inflamasyon üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Fiziksel aktivitenin artması kronik inflamasyon belirteçlerini azaltmaktadır. Kronik HD hastalarında tedavi yöntemlerinin değiştirilmesi (ultrasafdiyalizat kullanımı, kısa, günlük HD) inflamatuvar belirteçlerin seviyesini düşürmektedir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

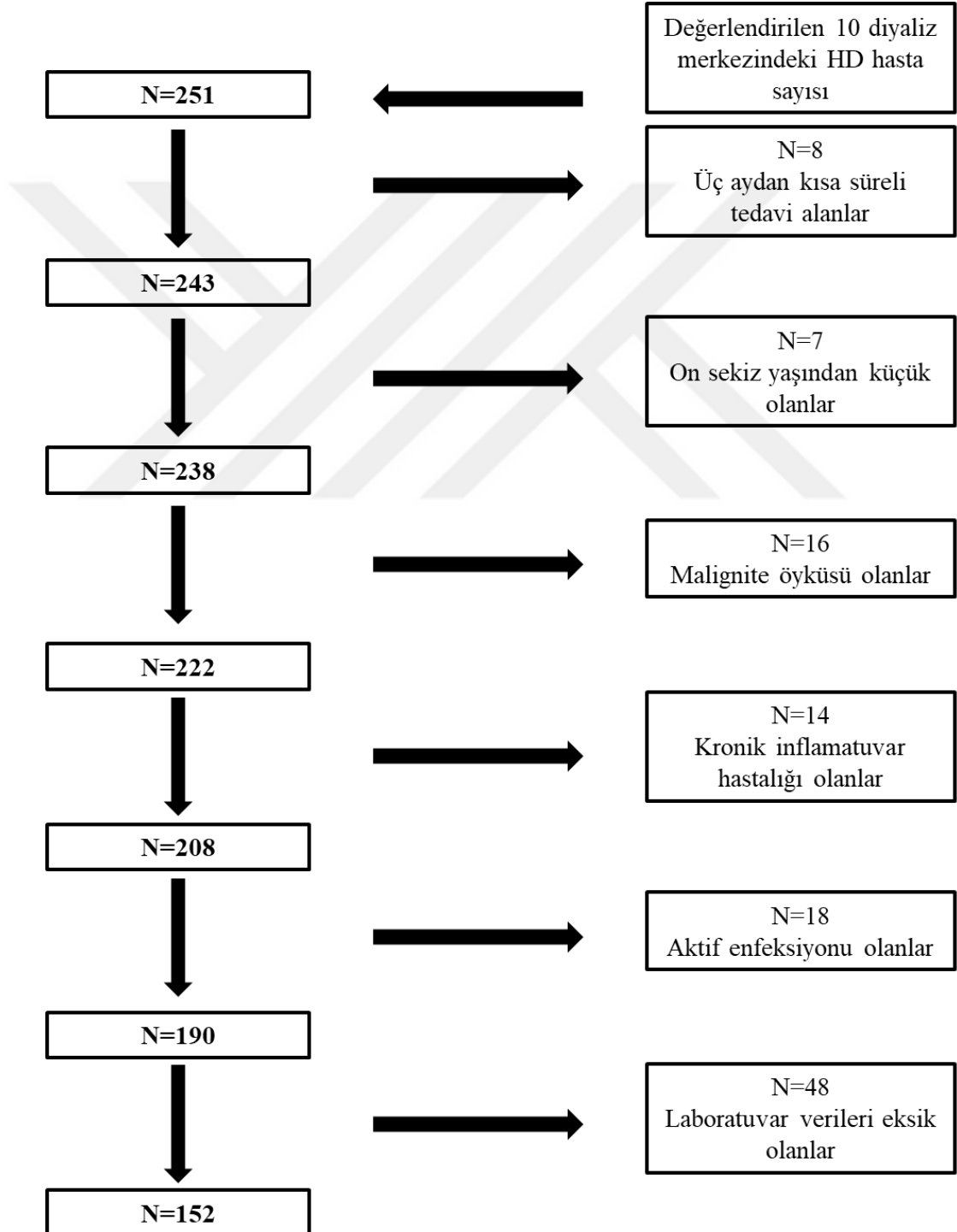
Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.07.2022 tarih ve 2022/09-117 nolu onayı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. HASTALARIN TOPLANMASI

Çalışmamıza Erzurum merkezi ve ilçelerindeki diyaliz ünitelerinde en az 3 aydır haftada 3 gün rutin HD programındaki hastaların retrospektif olarak dahil edilmesi planlandı. Çalışmamıza 10 diyaliz merkezinde HD tedavisi altında 251 olguya ulaşıldı. Bu olguların laboratuvar sonuçları ve hasta dosyaları incelenerek çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri değerlendirildi. Buna göre;

- Üç aydan kısa süreli HD tedavisi alan 8 hasta
- On sekiz yaşından küçük olan 7 hasta
- Malignite öyküsü olan 16 hasta
- Kronik inflamatuvar hastalığı olan 14 hasta
- Aktif enfeksiyonu olan 18 hasta
- Laboratuvar verileri eksik olan 48 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Şekil 5'te hastaların çalışmaya dahil edilme planı gösterilmiştir.



Şekil 5. Olguların çalışmaya dahil edilme planı

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- On sekiz yaş üzerinde olmak
- En az 3 aydır, hafta 3 gün rutin HD tedavisi altında olmak

3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- On sekiz yaşından küçük olmak
- Malignite öyküsü olanlar
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Üç aydan daha kısa süreli HD tedavisi alanlar
- Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar

3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen olguların bilgileri hastane veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Tanımlayıcı özellikler arasından yaş, cinsiyet, HD süresi (ay), diyabetes mellitus varlığı (DM) ve sigara kullanımı kaydedildi. Hemodiyaliz öncesinde rutin bakılan kanlardan glukoz, albümin, sodyum, ürik asid, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, parathormon, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, platelet, nötrofil, lenfosit, bikarbonat (HCO_3), potasyum, kan üre azotu (BUN), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) analizlere dahil edildi. Platelet sayısının lenfosit sayısına oranı ile platelet/lenfosit oranı (PLO), nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ile nötrofil/lenfosit oranı (NLO), CRP seviyesinin albümine oranı ile CRP/albümin (CAO) elde edildi. Çalışmamızda değerlendirilen inflamatuvar parametreler şu şekildeydi:

- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)
- CRP
- CAO

- NLO
- PLO

Hemodiyaliz seansının bitiminden 30 dk sonra bakılan kanlarda tekrar değerlendirilen potasyum, BUN, SKB ve DKB seviyeleri kaydedildi.

3.5.1. Kt/V hesaplanması

Çalışmamızda diyaliz merkezlerinde rutin olarak hesaplanan Kt/V değerleri kullanıldı. Bu merkezlerde Kt/V hesaplamasında Daugirdas formülü kullanılmaktaydı (115):

$$KtVDaugirdas = -\ln((BUNPost / BUNPre) - (0.008 * Saat)) + ((4 - (3.5 * BUNPost / BUNPre)) * UFVol / Ağırlık)$$

Kt/V değeri 1,2'nin üzerinde olanlarda HD dozunun yeterli olduğu düşünüldü. Analizlerde Kt/V değeri 1,2'ye göre olgular iki gruba ayrıldı. Yeterli ve yetersiz HD'yi ifade eden bu gruplar arasında tanımlayıcı özellikler, laboratuvar sonuçları ve inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri karşılaştırıldı.

3.5.2. URR hesaplaması

Bir HD seansı sırasında fraksiyonel üre düşüş oranını ifade eden URR hesaplaması Kt/V'ye benzer şekilde diyaliz merkezlerinde rutin olarak yapılmaktaydı. Çalışmamızda diyaliz merkezlerinde hesaplanan URR değerleri kullanıldı. Bu merkezlerde URR değerleri aşağıdaki formülle hesaplanmaktaydı:

- $URR = (1 - \text{diyaliz sonrası BUN} / \text{diyaliz öncesi BUN})$

URR değeri %65'in üzerinde olanlarda HD dozunun yeterli olduğu düşünüldü. Analizlerde olgular URR değeri %65'e göre ikiye ayrıldı (116). Yeterli ve yetersiz HD'yi ifade eden bu gruplar Kt/V'de olduğu gibi tanımlayıcı özellikler, laboratuvar sonuçları ve inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri açısından karşılaştırıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

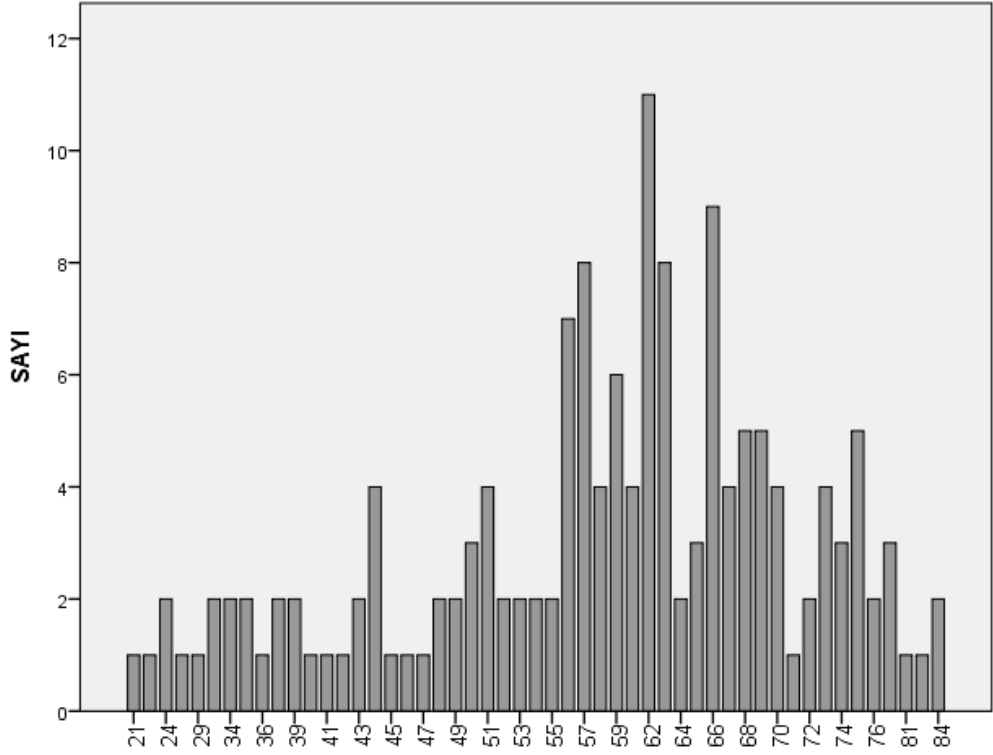
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram

ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve Fisher’s Exact test” tercih edildi. İnflamatuvar belirteçlerin HD yeterliliğindeki belirleyicilikleri ROC analizleri ile değerlendirildi. ROC analizleri %95 güven aralığında, eğri altında kalan alan (AUC) ile ifade edildi. ROC analizleri sonrasında Youden İndeksi kullanılarak en iyi tanısal performans gösteren eşik değerler belirlendi. Bu değerlerin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplandı. Korelasyon analizlerinde Spearman testi tercih edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde çift yönlü p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 152 hastanın yaş ortalaması $58,3 \pm 13,3$ idi (21-84yaş). Şekil 6'da yaş dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 6. Hastaların yaş dağılımları

Olguların %53,3'ü erkek, %46,7'si kadındı. Erkek/kadın oranı 1,1/1 idi. Median HD süresi 70,7 aydı. Olguların %34,9'unda DM mevcuttu, %25,7'si sigara kullanmaktaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri

Özellik	Sayı (Yüzde)
Yaş*	58,3 ± 13,3

Cinsiyet	
Kadın	71 (46,7)
Erkek	81 (53,3)
HD süresi (ay)	70,7 (3-165)
DM	53 (34,9)
Sigara	39 (25,7)

*Ortalama $\pm$ SD, HD; hemodiyaliz, DM; diyabetes mellitus

Olguların HD öncesi ve sonrasında bakılan laboratuvar değerleri ve inflamatuvar parametreleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların laboratuvar değerleri ve kan basınçları

HD öncesi	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)
Glukoz (mg/dl)	126 $\pm$ 61	104 (70-390)
Albumin (g/dl)	38,0 $\pm$ 4,7	38 (24-48)
Sodyum (mmol/l)	137 $\pm$ 2	138 (129-149)
Ürik asid (mg/dl)	5,8 $\pm$ 1,3	5,7 (1,2-9,9)
Trigliserid (mg/dl)	146 $\pm$ 86	126 (44-550)
HDL kolesterol (mg/dl)	33,4 $\pm$ 11,4	32 (14-74)
LDL kolesterol (mg/dl)	80,6 $\pm$ 31,6	78 (6-209)
Total kolesterol (mg/dl)	143 $\pm$ 40	140 (50-265)
Parathormon (ng/l)	542 $\pm$ 458	423 (23-2000)
Kalsiyum (mg/dl)	8,8 $\pm$ 0,7	8,8 (6,7-11,0)
Fosfor (mg/dl)	4,6 $\pm$ 1,5	4,4 (1,3-9,3)
Hemoglobin (g/dl)	10,8 $\pm$ 1,7	10,7 (7,1-15,7)
Platelet ($10^6/\mu$ l)	211 $\pm$ 68	202 (22-398)
Nötrofil ($10^3/\mu$ l)	4,8 $\pm$ 2,9	4,2 (0,6-26,0)
Lenfosit ($10^3/\mu$ l)	1,4 $\pm$ 0,5	1,3 (0,3-3,7)
HCO ₃ (mEq/l)	20,6 $\pm$ 2,4	20,2 (10-29)
Potasyum (mmol/l)	4,8 $\pm$ 0,8	4,7 (3,0-7,6)
BUN (mmol/l)	63,2 $\pm$ 21,4	60 (20-150)
SKB (mmHg)	144 $\pm$ 22	140 (80-210)
DKB (mmHg)	81,9 $\pm$ 11,6	80 (50-110)
İnflamatuvar belirteçler		
ESH (mm/saat)	38,2 $\pm$ 26,9	33 (2-122)
CRP (mg/dl)	17,3 $\pm$ 19,6	10,2 (0,1-106)
CAO	0,49 $\pm$ 0,62	0,28 (0,1-3,35)
NLO*	3,9 $\pm$ 2,9	3,1 (0,3-22,0)
PLO*	170 $\pm$ 81	157 (15-420)
HD sonrası		
Potasyum (mmol/l)	3,3 $\pm$ 0,4	3,2 (2,1-4,6)
BUN (mmol/l)	18,9 $\pm$ 8,9	17 (3-71)
SKB (mmHg)	123 $\pm$ 20	120 (60-180)
DKB (mmHg)	70,9 $\pm$ 8,7	70 (40-90)

*HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albumin oranı, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; platelet/lenfosit oranı, HCO₃; bikarbonat BUN; kan üre azotu, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, URR; üre düşüş hızı, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı

Kinetik üre modeli değerlendirmelerinden ortalama URR değeri $70,1 \pm 8,1$, ortalama Kt/V değeri $1,4 \pm 0,3$ idi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Kt/V ve URR değerleri

	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)
URR	$70,1 \pm 8,1$	70,7 (43,8-90,3)
Kt/V	$1,4 \pm 0,3$	1,5 (0,5-3,0)

Biyokimyasal ve kinetik üre modelleri ile HD kalitesi değerlendirildi. Kt/V'ye göre olguların %78,3'ünde, URR'ye göre %77,6'sında, potasyum seviyelerine göre %100'ü, SKB seviyelerine göre %75,7'si, DKB seviyelerine göre %96,1'inde HD yeterliydi (Tablo 7).

Tablo 7. Biyokimyasal belirteçler ve kinetik üre modellerine göre hemodiyaliz yeterliliği

Özellik	Hemodiyaliz yeterliliği N (%)
Kt/V ($>1,2$)	119 (78,3)
URR (>75)	118 (77,6)
Potasyum ($<5,5$ mmol/l)	152 (100)
SKB (<130 mmHg)	115 (75,7)
DKB (<90 mmHg)	146 (96,1)

*URR; Üre Düşüş Hızı, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

Olgular Kt/V seviyesine göre ayrıldı. Kt/V seviyesi 1,2'nin üzerinde olanlarda (Yeterli HD) kadın cinsiyet daha sık ($p=0,003$), median HD süresi daha uzundu ($p=0,004$). Ancak Kt/V seviyesi 1,2'nin üzerinde olan ve olmayan hastalar arasında yaş, DM varlığı ve sigara kullanımı açısından farklılık yoktu (Tablo 8).

Tablo 8. Kt/V seviyesine göre hemodiyaliz yeterliliği olan ve olmayan olguların tanımlayıcı özelliklerinin analizi

Özellik	Kt/V (≤1,2) (n=33)	Kt/V (>1,2) (n=119)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Yaş*	56,5 ± 10,0	58,8 ± 14,0	0,304 [†]
Cinsiyet			0,003^{††}
Kadın	8 (24,2)	63 (52,9)	
Erkek	25 (75,8)	56 (47,1)	
HD süresi (ay)	40 (5-154)	76 (3-165)	0,004^{†††}
DM	15 (45,5)	38 (31,9)	0,149 ^{††}
Sigara	11 (33,3)	28 (23,5)	0,254 ^{††}

*Ortalama ± SD, HD; hemodiyaliz, DM; diyabetes mellitus

[†]Student t test, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Mann Whitney U testi

Olgular URR seviyesine göre ayrıldı. URR seviyesi %65'in üzerinde olanlarda (Yeterli HD) kadın cinsiyet daha sık (p=0,003), median HD süresi daha uzun (p=0,004), DM (p=0,036) ve sigara kullanım sıklığı (p=0,019) daha azdı. Ancak URR seviyesi %65'nin üzerinde olan ve olmayan hastalar arasında yaş açısından farklılık yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. URR seviyesine göre hemodiyaliz yeterliliği olan ve olmayan olguların tanımlayıcı özelliklerinin analizi

Özellik	URR (≤%65) (n=34)	URR (>%65) (n=118)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Yaş*	58,5 ± 11,6	58,3 ± 13,8	0,938 [†]
Cinsiyet			0,022^{††}
Kadın	10 (29,4)	61 (51,7)	
Erkek	24 (70,6)	55 (48,3)	
HD süresi (ay)	50 (5-140)	77 (3-165)	0,005^{†††}
DM	17 (50,0)	36 (30,5)	0,036^{††}

Sigara	14 (41,2)	25 (21,2)	0,019^{††}
--------	-----------	-----------	---------------------------

*Ortalama $\pm$ SD, HD; hemodiyaliz, DM; diyabetes mellitus

[†]Student t test, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Mann Whitney U testi

Kt/V seviyesi 1,2'nin üzerinde olanlarda HD öncesi glukoz seviyesi daha düşüktü ($p=0,034$), HD sonrasında ise potasyum ($p=0,001$) ve BUN ($p<0,001$) seviyeleri daha düşüktü. İnflamatuvar belirteçler arasından sadece PLO'da anlamlı farklılık izlendi. Kt/V seviyesi 1,2'nin üzerinde olanların PLO seviyesi anlamlı derecede ($p=0,004$) daha yüksekti. Kt/V seviyesi 1,2'nin üzerinde olanlar ve olmayanlar arasında ESH, CRP, CAO ve NLO seviyeleri benzeri (Tablo 10).

Tablo 10. Kt/V seviyesine göre hemodiyaliz yeterliliği olan ve olmayan olguların laboratuvar sonuçları ve inflamatuvar belirteçlerinin analizi

Özellik	Kt/V ($\leq 1,2$) (n=33)	Kt/V ($> 1,2$) (n=119)	p değeri
HD öncesi	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
Glukoz (mg/dl)*	120 (70-304)	102 (70-390)	0,034^{††}
Albumin (g/dl)	38,3 $\pm$ 4,5	37,9 $\pm$ 4,8	0,720 [†]
Sodyum (mmol/l)	137 $\pm$ 3	138 $\pm$ 2	0,905 [†]
Ürik asid (mg/dl)	6,1 $\pm$ 1,4	5,7 $\pm$ 1,2	0,080 [†]
Trigliserid (mg/dl)	166 $\pm$ 102	141 $\pm$ 80	0,199 [†]
HDL kolesterol (mg/dl)	31,0 $\pm$ 9,1	34,1 $\pm$ 11,9	0,168 [†]
LDL kolesterol (mg/dl)	80,5 $\pm$ 35,9	80,7 $\pm$ 30,5	0,974 [†]
Total kolesterol (mg/dl)	144 $\pm$ 46	143 $\pm$ 39	0,908 [†]
Parathormon (ng/l)*	350 (98-1347)	424 (23-2000)	0,874 ^{††}
Kalsiyum (mg/dl)	8,7 $\pm$ 0,6	8,8 $\pm$ 0,7	0,336 [†]
Fosfor (mg/dl)	4,5 $\pm$ 1,6	4,6 $\pm$ 1,4	0,931 [†]
Hemoglobin (g/dl)	11,1 $\pm$ 2,1	10,8 $\pm$ 1,6	0,463 [†]
Platelet ($10^6/\mu$ l)	201 $\pm$ 61	214 $\pm$ 69	0,315 [†]
Nötrofil ($10^3/\mu$ l)	5,0 $\pm$ 2,4	4,7 $\pm$ 3,1	0,709 [†]
Lenfosit ($10^3/\mu$ l)	1,5 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,5	0,133 [†]
HCO ₃ (mEq/l)	20,3 $\pm$ 2,1	20,7 $\pm$ 2,5	0,484 [†]
Potasyum (mmol/l)	4,9 $\pm$ 0,7	4,7 $\pm$ 0,8	0,300 [†]
BUN (mmol/l)*	63 (37-150)	59 (20-150)	0,224 ^{††}
SKB (mmHg)	144 $\pm$ 19	144 $\pm$ 23	0,969 [†]
DKB (mmHg)	82,7 $\pm$ 11,2	81,7 $\pm$ 11,7	0,662 [†]
İnflamatuvar belirteçler			
ESH (mm/saat)*	38 (4-122)	32 (2-105)	0,060 ^{††}
CRP (mg/dl)*	13,1 (0,1-106)	8,0 (0,2-83,8)	0,197 ^{††}
CAO*	0,32 (0,01-3,22)	0,26 (0,01-3,35)	0,293 ^{††}
NLO	3,6 $\pm$ 1,7	4,0 $\pm$ 3,1	0,463 [†]
PLO	141 $\pm$ 52	177 $\pm$ 86	0,004[†]

HD sonrası			
Potasyum (mmol/l)	3,5 ± 0,4	3,2 ± 0,4	0,001[†]
BUN (mmol/l)*	23 (10-71)	16 (3-46)	<0,001^{††}
SKB (mmHg)	123 ± 17	122 ± 21	0,847 [†]
DKB (mmHg)	71,8 ± 8,4	70,6 ± 8,9	0,509 [†]

*Median (min-max), HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albumin oranı, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; platelet/lenfosit oranı, HCO₃; bikarbonat BUN; kan üre azotu, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, URR; üre düşüş hızı, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, [†]Student t test, ^{††}Mann Whitney U testi

URR seviyesi %65'in üzerinde olanların HD sonrası BUN seviyesi anlamlı derecede daha düşüktü (p<0,001). Ancak URR seviyesi %65'in üzerinde olanlar ve olmayanlar arasında inflamatuvar belirteç seviyeleri açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. URR seviyesine göre hemodiyaliz yeterliliği olan ve olmayan olguların laboratuvar sonuçları ve inflamatuvar belirteçlerinin analizi

Özellik	URR (≤%65) (n=34)	URR (>%65) (n=118)	p değeri
HD öncesi	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Glukoz (mg/dl)*	119 (74-390)	102 (70-332)	0,063 ^{††}
Albumin (g/dl)	37,7 ± 4,8	38,1 ± 4,7	0,644 [†]
Sodyum (mmol/l)	138 ± 3	137 ± 2	0,347 [†]
Ürik asid (mg/dl)	5,7 ± 1,5	5,8 ± 1,2	0,769 [†]
Trigliserid (mg/dl)	164 ± 118	141 ± 74	0,307 [†]
HDL kolesterol (mg/dl)	32,3 ± 11,6	33,8 ± 11,4	0,503 [†]
LDL kolesterol (mg/dl)	73,6 ± 27,3	82,6 ± 32,6	0,144 [†]
Total kolesterol (mg/dl)	138 ± 43	144 ± 39	0,408 [†]
Parathormon (ng/l)*	308 (98-1467)	446 (23-2000)	0,853 ^{††}
Kalsiyum (mg/dl)	8,7 ± 0,7	8,9 ± 0,7	0,196 [†]
Fosfor (mg/dl)	4,4 ± 1,7	4,6 ± 1,4	0,610 [†]
Hemoglobin (g/dl)	10,6 ± 1,9	10,9 ± 1,7	0,387 [†]
Platelet (10 ⁶ /μl)	209 ± 73	212 ± 66	0,838 [†]
Nötrofil (10 ³ /μl)	4,9 ± 3,4	4,7 ± 2,8	0,795 [†]
Lenfosit (10 ³ /μl)	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,989 [†]
HCO ₃ (mEq/l)	20,3 ± 2,8	20,7 ± 2,3	0,478 [†]
Potasyum (mmol/l)	4,7 ± 0,9	4,8 ± 0,7	0,573 [†]
BUN (mmol/l)*	57 (20-150)	60 (23-150)	0,712 ^{††}
SKB (mmHg)	145 ± 22	144 ± 22	0,796 [†]
DKB (mmHg)	83,8 ± 11,2	81,4 ± 11,6	0,285 [†]
İnflamatuvar belirteçler			
ESH (mm/saat)*	32 (4-93)	33 (2-122)	0,735 ^{††}
CRP (mg/dl)*	14 (0,1-79,0)	8,0 (0,3-106,1)	0,259 ^{††}
CAO*	0,34 (0,01-2,82)	0,26 (0,01-3,35)	0,300 ^{††}
NLO	4,1 ± 3,5	3,9 ± 2,7	0,694 [†]
PLO	164 ± 74	171 ± 83	0,665 [†]
HD sonrası			
Potasyum (mmol/l)	3,4 ± 0,4	3,2 ± 0,4	0,056 [†]

BUN (mmol/l)*	25 (7-71)	16 (3-46)	<0,001 ^{††}
SKB (mmHg)	126 ± 20	122 ± 20	0,267 [†]
DKB (mmHg)	72,6 ± 8,2	70,4 ± 8,9	0,195 [†]

*Median (min-max), HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albumin oranı, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; platelet/lenfosit oranı, HCO₃; bikarbonat BUN; kan üre azotu, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, URR; üre düşüş hızı, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı

[†]Student t test, ^{††}Mann Whitney U testi

4.3. ROC ANALİZLERİ

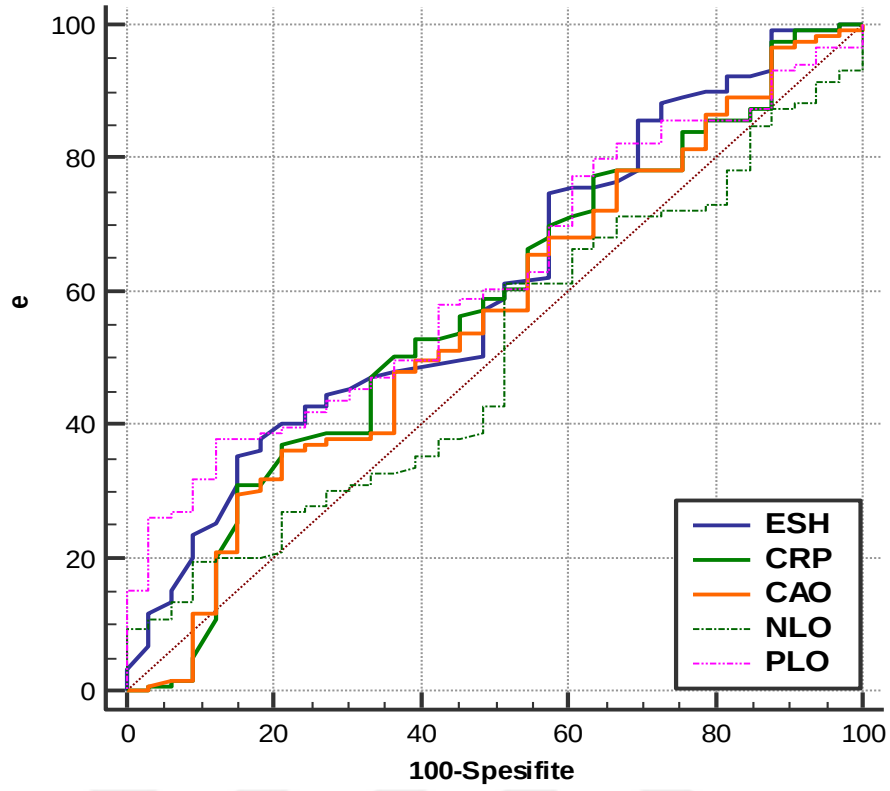
İnflamatuvar belirteçlerin HD yeterliliğindeki belirleyicilikleri ROC analizleri ile değerlendirildi. Hemodiyaliz yeterliliğinde Kt/V dikkate alındığında, ROC analizlerinde sadece PLO'nun HD yeterliliğinde tek başına belirleyici olduğu (AUC=0,617, p=0,022) izlendi (Tablo 12).

Tablo 12. İnflamatuvar parametrelerin yeterli hemodiyalizdeki (Kt/V) belirleyicilikleri

Parametre	AUC	%95 GA	p değeri
ESH (mm/saat)	0,607	0,525-0,685	0,052
CRP (mg/dl)	0,573	0,491-0,653	0,204
CAO	0,560	0,477-0,640	0,300
NLO	0,501	0,419-0,583	0,988
PLO	0,617	0,534-0,694	0,022

*ESH; eritrosit sedimentasyon hızı CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albumin oranı, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; platelet/lenfosit oranı,

İnflamatuvar belirteçlerin HD yeterliliğindeki belirleyicilikleri Şekil 7'de gösterildi.



Şekil 7. İnflamatuvar belirteçleri hemodiyaliz yeterliliğindeki (Kt/V) belirleyicilikleri

ROC analizleri sonrasında inflamatuvar belirteçlerin Youden İndeksi ile HD yeterliliği için tanısal performansları değerlendirildi. PLO değeri 195'in üzerinde olması yeterli HD'de %37,8 sensitivite, %87,8 spesifite göstermekteydi (Tablo 13).

Tablo 13. İnflamatuvar belirteçlerin hemodiyaliz yeterli hemodiyaliz (Kt/V) için tanısal performansları

Parametre	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
ESH (mm/saat)	≤18	35,2	84,8	89,4	26,7
CRP (mg/dl)	≤4,4	31,0	84,8	88,1	25,5
CAO	≤0,13	36,1	78,7	86,0	25,5
NLO	≤2,02	19,3	90,9	88,5	23,8
PLO	>195	37,8	87,8	91,8	28,2

*ESH; eritrosit sedimentasyon hızı CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albumin oranı, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; platelet/lenfosit oranı,

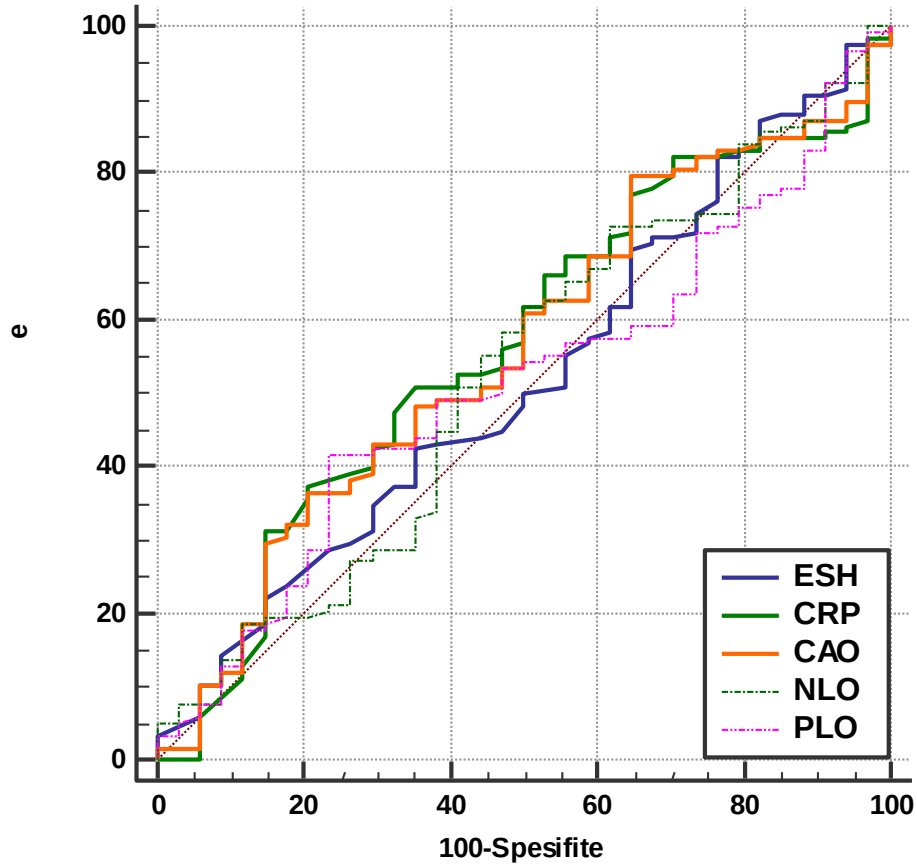
Hemodiyaliz yeterliliğinde URR dikkate alındığında, ROC analizlerinde inflamatuvar belirteçlerin hiçbirinin yeterli HD’de tek başına belirleyici olmadığı izlendi (Tablo 14).

Tablo 14. İnflamatuvar parametrelerin yeterli hemodiyalizdeki (URR) belirleyicilikleri

Parametre	AUC	%95 GA	p değeri
ESH (mm/saat)	0,519	0,437-0,601	0,731
CRP (mg/dl)	0,564	0,481-0,644	0,250
CAO	0,558	0,476-0,639	0,287
NLO	0,526	0,443-0,607	0,653
PLO	0,512	0,430-0,594	0,817

*ESH; eritrosit sedimentasyon hızı CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albumin oranı, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; platelet/lenfosit oranı,

İnflamatuvar belirteçlerin HD yeterliliğindeki belirleyicilikleri Şekil 8’de gösterildi



Şekil 8. İnflamatuvar belirteçleri hemodiyaliz yeterliliğindeki (URR) belirleyicilikleri

İnflamatuvar belirteçlerin Yeterli HD için URR dikkate alınarak hesaplanan tanısal performansları Tablo 15'te gösterildi.

Tablo 15. İnflamatuvar belirteçlerin hemodiyaliz yeterli hemodiyaliz (URR) için tanısal performansları

Parametre	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
ESH (mm/saat)	≤13	22,0	85,2	83,9	24,0
CRP (mg/dl)	≤5,9	37,2	79,4	86,3	26,7
CAO	≤0,13	36,4	79,4	86,0	26,5
NLO	≤3,58	61,8	50,0	81,1	27,4
PLO	>177	41,5	76,4	86,0	27,4

*ESH; eritrosit sedimentasyon hızı CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albumin oranı, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; platelet/lenfosit oranı,

4.4. KORELASYON ANALİZLERİ

Demografik özellikler, HD süresi, inflamatuvar belirteçler ve HD yeterliliği göstergeleri arasındaki korelasyon analiz edildi. Kt/V ile URR ($p<0,001$) ve HD süresi ($p<0,001$) arasında pozitif yönde, CRP ($p=0,008$) ve CAO ($p=0,011$) arasında negatif yönde korelasyon izlendi. URR ile HD süresi ($p=0,006$) arasında pozitif yönde, CRP ($p=0,027$) ve CAO ($p=0,032$) arasında negatif yönde korelasyon izlendi. ESH ile HD süresi arasında negatif yönde ($p=0,039$) korelasyon izlendi. CRP ile CAO ($p<0,001$) ve NLO ($p<0,001$), CAO ile NLO ($p<0,001$), NLO ile PLO ($p<0,001$) pozitif yönde koreleydi (Tablo 16).

Tablo 16. İnflamatuvar belirteçler, hemodiyaliz yeterliliği, hemodiyaliz süresi ve demografik özelliklerin korelasyonu

		Kt/V	URR	ESH	CRP	CAO	NLO	PLO	Yaş	HD Süre
Kt/V	Rho	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-
URR	Rho	0,665	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-
ESH	Rho	-0,119	-0,036	-	-	-	-	-	-	-
	p	0,143	0,664	-	-	-	-	-	-	-
CRP	Rho	-0,215	-0,180	0,084	-	-	-	-	-	-
	p	0,008	0,027	0,303	-	-	-	-	-	-
CAO	Rho	-0,207	-0,174	0,085	0,995	-	-	-	-	-

	p	0,011	0,032	0,301	<0,001	-	-	-	-	-
NLO	Rho	-0,098	-0,101	0,150	0,332	0,351	-	-	-	-
	p	0,231	0,218	0,065	<0,001	<0,001	-	-	-	-
PLO	Rho	0,112	0,051	0,092	0,137	0,150	0,598	-	-	-
	p	0,169	0,536	0,259	0,092	0,064	<0,001	-	-	-
Yaş	Rho	0,023	-0,047	0,064	0,044	0,061	0,101	0,073	-	-
	p	0,777	0,567	0,431	0,591	0,455	0,215	0,370	-	-
HD	Rho	0,297	0,223	-0,167	-0,078	-0,102	-0,036	-0,048	-0,098	-
Süre	p	<0,001	0,006	0,039	0,339	0,211	0,657	0,558	0,228	-

*ESH; eritrosit sedimentasyon hızı CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albumin oranı, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; platelet/lenfosit oranı, URR; üre düşüş hızı, HD; hemodiyaliz

5. TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında indoksil sülfat, ileri glikasyon son ürünleri ve spesifik kalsiyum-protein partikülleri gibi üremik toksinler, venöz kateter enfeksiyonları, biyo-uyumsuz diyaliz membranları, immün disfonksiyon, malnutrisyon ve barsak disbiyozisi gibi nedenler inflamatuvar aktivitenin artmasına yol açmaktadır. İnflamatuvar aktivitenin artışı morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır (117-120). Hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi arttıran bir diğer klinik sorun yetersiz hemodiyalizdir. Diyaliz yeterliliğinde Kt/V oranının 1,2'nin üzerinde olması temel alınmaktadır. Bu oranların altında üremi, anemi, sıvı yüklenmesi, pruritus, elektrolit bozuklukları artış göstermektedir (121). Üremi ile inflamasyon ilişkili olduğu için, hemodiyaliz yeterliliği ile inflamatuvar belirteçler arasında da muhtemel bir ilişki olabilir. Çalışmamızda bu nedenle, HD hastalarında inflamatuvar belirteçlerle HD yeterliliği arasında ilişki araştırılmıştır.

Çalışmamızda inflamatuvar belirteçler arasından ESH, CRP, CAO, NLO ve PLO'nun hemodiyaliz yeterliliği ile ilişkisi değerlendirildi. Bu belirteçler arasından PLO'nun hemodiyaliz yeterliliğinde belirleyici olduğu izlendi. Korelasyon analizlerinde, CRP ve CAO seviyelerinin Kt/V ve URR ile negatif yönde korele olduğu görüldü. Bulgularımız hemodiyaliz yeterliliği ile inflamasyonun ilişkili

olabileceğine işaret etmekteydi. Sınırlı sayıda çalışmada hemodiyaliz yeterliliği ile inflamasyon araştırılmış ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (122-126).

Birçok hastalıkta hastalık aktivitesi ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılan ESH seviyesi SDBH ve HD hastalarında artış göstermektedir (127). Bildiğimiz kadarıyla HD yeterliliği ile ESH ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ilk defa HD yeterliliği ile ESH ilişkisi değerlendirilmiş ve Kt/V 1,2'nin altında ve üzerinde olan hastalar arasında ESH seviyelerinin farklılık göstermediği izlenmiştir. İnflamasyonun göstergesi olmasına rağmen ESH çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Eritrosit şekli, büyüklüğü, kan viskozitesi, anemi varlığı, hematokrit seviyesi gibi çok sayıda faktör ESH seviyelerini etkilemektedir. Çalışmamızda bu nedenle diğer inflamatuvar belirteçleri de değerlendirildi.

Çalışmamızda yeterli ve yetersiz hemodiyaliz grupları arasında CPR ve CAO seviyeleri benzerdi, ancak Kt/V ve URR ile CRP ve CAO arasında negatif yönde bir korelasyon mevcuttu. Bu nedenle yetersiz hemodiyalizde CRP ve CAO'nun artma, yeterli hemodiyaliz durumunda azalma eğilimi gösterdiği düşünüldü. Bu nedenle hemodiyaliz yeterliliği ile inflamasyon seviyesinin ilişkili olabileceği düşünüldü. Benzer sonuçlar daha önce bildirilmişti.

Sarhan ve ark'nın(126) 2020 yılındaki çalışmasında 100 HD hastasında diyaliz yeterliliği ile hsCRP seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bulgularımıza benzer şekilde hsCRP seviyesi ile URR arasında negatif yönde bir korelasyon izlenmiştir. Çalışmada pruritus ile inflamasyon varlığının gösterilmesi hedeflenmiş olmasına rağmen, HD yeterliliği ile inflamasyonun da ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda CRP ile benzer bir ilişki gösterilmişti. CRP ile hsCRP'nin yakın korelasyon gösterdiği iyi bilinmektedir. Ayrıca CRP; hsCRP'ye kıyasla daha düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir bir yöntemdir (128,129).

Stolic ve ark'nın(130) çalışmasında 130 HD hastasında yetersiz HD dozunda CRP seviyesinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada bu nedenle yetersiz HD dozunun inflamasyonu arttırabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda yetersiz ve yeterli HD dozları arasında CRP seviyesi benzer izlenmişti, ancak korelasyon analizlerinde CRP ile Kt/V ve URR ilişkili bulunmuş, bu nedenle inflamasyon ile hemodiyaliz yeterliliğinin ilişkili olduğu düşünülmüştür.

HD yeterliliğine göre inflamasyonu değerlendiren çalışmalara benzer şekilde inflamasyon şiddetine göre hastaların ayrıldığı ve HD yeterliliğinin değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Valga ve ark'nın(131) 2022 yılında yaptığı çalışmada HD tedavisi altındaki 536 hastada CRP seviyeleri ile hemodiyaliz yeterliliği değerlendirilmiştir. Çalışmada median CRP seviyelerine göre yüksek ve düşük inflamasyon grupları oluşturulmuştur. Çalışmada yüksek inflamasyon grubunda Kt/V ortalamasının daha düşük olduğu ifade edilmiştir.

CRP seviyesinin HD yeterliliği ile ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Hemayati ve ark'nın 2015 yılındaki çalışmasında 38 HD hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada Kt/V ile değerlendirildiğinde yeterli ve yetersiz HD dozu arasında CRP seviyelerinin benzer olduğu bildirilmiştir. Korelasyon analizlerinde de benzer sonuçlar bulunmuştur. Ancak bu çalışmada yetersiz HD sıklığı yaklaşık %40 bildirilmiştir. Hasta sayısının az olması ve yanlış HD teknikleri bu çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Periton diyalizi hastalarında da inflamasyon ile diyaliz yeterliliği değerlendirilmiştir. Milan Manani ve ark'nın(122) 2016 yılındaki çalışmasında minimum 3 aydır diyaliz tedavisi altındaki 46 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada Kt/V ile belirlenen yeterli hemodiyaliz grubu ile yetersiz hemodiyaliz grubu arasında hsCRP seviyelerinin benzer olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada CRP'ye ek olarak proinflamatuvar sitokinler arasında olan IL-1 β ve IL-6 seviyeleri de değerlendirilmiştir. Ancak hemodiyaliz yeterliliği ile sadece IL-6 ilişkilendirilmiştir. Çalışmamıza kıyasla az sayıda hastanın değerlendirildiği bu çalışmada hemodiyaliz yeterliliğinde periton diyalizi hastaları dahil edildiği için Kt/V değeri 1,7'nin üzeri kabul edilmiştir (132). Çalışmamızda KT/V gruplarına göre CRP seviyeleri için benzer sonuçlar izlenmesine rağmen, çalışmamızda HD hastaları değerlendirilmiştir ve Kt/V değeri 1,2'nin üzeri dikkate alınmıştır.

CRP'nin inflamasyonla ilişkisi uzun zamandır bilinmesine rağmen, inflamasyonun gösterilmesinde CAO görece yeni bir belirteçtir. Daha önce akut pankreatit, ülseratif kolit ve septik şok hastalarında inflamasyon ve prognoz göstergesi olarak kullanılmıştır (133,135). Hemodiyaliz hastalarında da yüksek CAO seviyesinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (136). Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamızda hemodiyaliz yeterliliğinde inflamasyonun gösterilmesi için ilk defa

CAO tercih edilmiştir. Çalışmamızda Kt/V oranı 1,2'nin üzerinde ve altında olan hastalar arasında CAO seviyeleri benzer seviyede idi, ancak CAO ile Kt/V ve URR seviyelerinin negatif yönde ilişkili olması, hemodiyaliz yeterliliği ile inflamasyon düzeyinin ilişkili olabileceğine işaret etmekteydi. Ancak ilk defa tercih edilmesi nedeniyle CAO ile HD yeterliliği arasındaki ilişkinin gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon göstergesi olan NLO giderek daha fazla hastalıkta tanı, tedavi, takip ve sınıflandırma amacıyla kullanılmaktadır (137). Daha önce HD hastalarında prognoz tahmininde NLO seviyelerinin kullanışlı olduğu bildirilmiştir (138). Çalışmamızda ise HD yeterliliğinde NLO seviyelerinin belirleyiciliği değerlendirilmiş, ancak HD yeterliliğinde belirleyici olmadığı, yeterli ve yetersiz HD dozları arasında NLO seviyelerinin farklı olmadığı görülmüştür. HD yeterliliğinde NLO seviyesini değerlendiren bir çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir. Valga ve ark'nın(131) çalışmasında HD yeterliliği Kt/V ile değerlendirilmiş ve Kt/V seviyelerine göre hastalar dört gruba ayrılmıştır (25, 50 ve 75 persentil). Çalışmada Kt/V grupları arasında NLO seviyelerinin benzer olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada NLO seviyeleri benzer olmasına rağmen, CRP seviyesi yüksek olan hastalarda Kt/V'nin daha düşük olduğu bildirilmiştir.

NLO ile HD yeterliliği arasında bir ilişki gösterilememesi, ancak CRP ve CAO'nun Kt/V ile korele bulunmasında çeşitli faktörler etkili olmuş olabilir. ESH ve NLO gibi belirteçlerin CRP ve CAO'ya kıyasla inflamasyona daha az duyarlı olması, HD yeterliliği ile inflamasyon arasındaki ilişkinin çok güçlü olmaması, inflamatuvar göstergelerin çok sayıda faktörden etkilenmesi, HD hastalarında inflamasyonun çok sayıda etiyolojiye bağlı olması ESH ve NLO gibi belirteçlerin HD yeterliliği ile ilişkili bulunamamasına yol açmış olabilir.

Belirli hastalıklarda inflamasyon ve mortalitenin tahmininde kullanılan PLO rutin laboratuvar parametreleri üzerinden hızlı hesaplanan düşük maliyetli bir yöntemdir. Yüksek PLO seviyelerinin inflamasyon, ateroskleroz ve platelet aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (139). Hemodiyaliz hastalarında PLO inflamasyonun göstergesi olabilir (140,141). Ayrıca yüksek NLO ve PLO seviyesinin SDBH hastalarında mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (142). Çalışmamızda ise yetersiz HD hastalarında PLO'nun daha düşük, yeterli HD hastalarında daha yüksek

olduğu izlendi. Bu bulgular hemodiyaliz yeterliliğinden ziyade HD'nin platelet fonksiyonları üzerindeki etkisi ile ilişkili olabilir.

Son dönem böbrek hastalığı platelet fonksiyonlarını etkilemektedir. Üremik toksinlerin artması platelet disfonksiyonu ile sonuçlanmaktadır. Üremik toksinlere ek olarak, kan kaybı, sepsis ve heparin platelet seviyelerini azaltmaktadır. Diyaliz membranları platelet adezyonu, agregasyonu ve aktivasyonuna neden olarak trombositopeniye neden olabilmektedir. HD hastalarında platelet sayısının kontrollerden daha düşük seviyede olduğu daha önce ifade edilmiştir (143,144). Yetersiz hemodiyaliz dozunda ise platelet fonksiyonlarını etkileyen toksinlerin sistemik dolaşımdan yeterli düzeyde uzaklaştırılamaması benzer şekilde platelet sayı ve fonksiyonlarını etkileyebilir. Çalışmamızda yeterli hemodiyaliz grubunda ortalama platelet sayısı $214 \times 10^6/\mu\text{l}$, yetersiz hemodiyaliz grubunda ise $201 \times 10^6/\mu\text{l}$ idi. Ancak bu farklılık tek başına anlamlı değildi. Plateletlerin lenfositlere oranlanmasıyla birlikte bu farklılık anlamlı seviyeye ulaşmış olabilir.

İnflamatuvar belirteçlerin HD hastalarında prognostik önemi bulunmaktadır. Catabay ve ark'nın(145) çalışmasında NLO oranı arttıkça HD hastalarında mortalite riskinin artış gösterdiği bildirilmiştir. Ancak PLO ile mortalite ilişkisinin doğrusal olmadığı, PLO'nun 100'ün altında mortaliteyi arttırdığı, 100-150 arasında azalttığı, sonrasında tekrar arttırdığı ifade edilmiştir. Bu durum PLO'nun HD hastalarında bir inflamatuvar belirteçten ziyade platelet fonksiyonlarının bir göstergesi olmasıyla ilişkili olabilir. Çalışmamızda PLO'nun inflamatuvar belirteçler arasından ESH, CRP ve CAO ile ilişkili olmaması, PLO'nun HD hastalarında iyi bir inflamatuvar belirteç olmadığına işaret edebilir. Son dönem böbrek hastalarında platelet, lenfosit ve nötrofil seviyeleri çok sayıda faktörden etkilenmektedir (146,147). İnflamasyona daha spesifik belirteçlerin değerlendirildiği prospektif çalışmalarla HD yeterliliği ve inflamasyon arasındaki ilişki daha iyi aydınlatılabilir.

Çalışmamızda değerlendirilmeyen inflamatuvar belirteçlerin HD yeterliliği ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Silva ve ark'nın(123) 2021 yılındaki çalışmasında 48 HD hastasında HD yeterliliğine göre sitokin seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmada Kt/V seviyesi 1,2'nin altında olan hastalarda IFN- γ seviyesi daha yüksek, IL-4 ve IL-10 seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda düşük Kt/V'nin proinflamatuvar sitokin seviyesinin artışı, anti-

inflatuvar sitokin seviyesinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Milan Manani ve ark'nın(122) çalışmasında da hemodiyaliz yeterliliği ile pro-inflatuvar özellikteki IL-6 seviyesi ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda bu belirteçler değerlendirilmemişti, ancak bu bulgular inflamasyon ve HD yeterliliği arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda inflamatuvar belirteçlere ek olarak HD yeterliliği ile diğer laboratuvar parametrelerinin ilişkisi de analiz edildi. Kt/V değeri 1,2'nin altında ve üzerinde olan hastalar arasında albümin, glukoz, hemoglobin, nötrofil ve lenfosit seviyeleri açısından farklılık izlenmedi. Ancak Kt/V seviyesi 1,2'nin altında olanlarda glukoz ve HD sonrası potasyum ve BUN seviyelerinin daha yüksek olduğu izlendi. Benzer sonuçlar daha önce bildirilmiştir. Silva ve ark'nın(123) çalışmasında bulgularımıza benzer şekilde HD sonrası üre seviyesinin Kt/V 1,2'nin altında olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Stolic ve ark'nın(130) çalışmasında Kt/V 1,2'nin altında olan hastalarda potasyum seviyesinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada bulgularımıza benzer şekilde sistolik ve diastolik kan basınçları açısından HD yeterliliğine göre farklılık olmadığı belirtilmiştir. El-Sheikh ve ark'nın(148) çalışmasında stabil 100 HD hastasında bulgularımıza benzer şekilde Kt/V ile URR'nin yakın korelasyon gösterdiği ancak, Kt/V ile kan basıncı ölçümlerinin ilişkili olmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda Kt/V 1,2'nin üzerinde olanlarda HD süresi daha uzundu. Ayrıca, HD süresi ile Kt/V ve URR arasında bir korelasyon izlendi. Bulgularımız HD yeterliliğinin HD süresi ile doğru orantılı olduğuna işaret etmekteydi. Çok sayıda çalışmada HD süresi ile Kt/V'nin korele olduğu bildirilirken (130,149), çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir (150). Stolic ve ark'nın(130) çalışmasında yeterli HD dozundaki hastalarda HD süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Rocco ve ark'nın(149) çalışmasında 7092 HD hastasında HD süresi ile yeterliliği arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada HD süresi 0,5 yılın altında olanlarda ortalama Kt/V 1,21, HD süresi 0,5-1 yıl arasında olanlarda 1,36, 1-2 yıl arasında olanlarda 1,41, 2 yıldan fazla olanlarda ise 1,42 bildirilmiştir. HD süresi artış gösterdikçe HD yeterliliğinin arttığı ifade edilmiştir. HD süresi artış gösterdikçe, hasta uyumunun artması, uygun HD protokolünün daha iyi benimsenmesi ve yetersiz HD ile ilişkili faktörlerin ortadan kaldırılması ile birlikte HD yeterliliği artış göstermiş olabilir. Diyaliz süresi ile Kt/V arasındaki ilişki hakkında çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir.

Liu ve ark'nın(150) çalışmasında 835 hasta diyaliz sürelerine göre iki gruba ayrılmıştır (<3 yıl, >3yıl). Tedavi süresi 3 yılın altında olan hastaların Kt/V seviyesi 3 yılın üzerinde olanlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışma HD hastalarında değil, periton diyalizi hastalarında gerçekleştirilmiştir.

Kronik böbrek hastalığı sıklığı ve seyri cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Erkeklerde SDBH sıklığı daha fazla olmasının yanında KBH'nınSDBH'ya ilerleme hızı da erkeklerde daha yüksektir (21). Çalışmamızda HD tedavisi altındaki hastalarda erkek/kadın oranı 1,1/1 idi. Bununla birlikte, HD yeterliliği erkeklerde daha düşük, kadınlarda daha yüksekti. Kadınlarda HD yeterliliğinin daha yüksek olduğu daha önceki çalışmalarda ifade edilmiş, bu yüksekliğin daha çok Kt/V hesaplamasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Rytta ve ark'nın(151) çalışmasında 2180 hastada kadınlarda Kt/V seviyesinin erkeklerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmada kadınlarda erkeklere kıyasla üre dağılım volümünün daha düşük olmasının daha yüksek Kt/V ölçümüne neden olduğu bildirilmiştir. Debowska ve ark'nın(152) çalışmasında da erkekler ve kadınlar arasında vücut alanı ve vücut kompozisyonlarının farklı olduğu ve bu durumun Kt/V ölçümlerini etkilediği belirtilmiştir. Spalding ve ark'ı (153)Kt/V hesaplamasının bu nedenle kadınlarda HD dozunu olduğundan daha yüksek hesapladığını ifade etmiş ve kadınlarda HD yeterliliği için %16 daha yüksek eşik değerlerin dikkate alınması önerilmiştir. K-DOQI rehberleri tarafından da kadınlar ve küçük erkekler için minimum HD dozunun yükseltilmesi gerektiği ifade edilmiştir (73). Barzegar ve ark'ı (11) tarafından yapılan sistematik derlemede 21 çalışma ve 6677 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada kadınlarda HD yeterliliğinin daha yüksek bulunduğu ifade edilmiştir. Bunun muhtemel nedeni; kadınların daha az kilolu ve daha az üre dağılım hacmi olmasına rağmen, her iki cinsiyet için de aynı diyaliz membranlarının tercih edilmesi şeklinde belirtilmiştir. Cinsiyet ve HD yeterliliği hakkında benzer sonuçlar bildiren çalışmalar olmasına rağmen farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Weigert ve ark'nın(154) çalışmasında cinsiyetler arasında HD yeterliliği açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir

Çalışmamızda Kt/V ile değerlendirildiğinde hastaların %78,3'ünde URR ile değerlendirildiğinde %77,6'sında yeterli HD sağlandığı görüldü. Potasyum seviyesi veya kan basınçlarına göre değerlendirildiğinde daha yüksek oranlar da elde edilmekteydi. Çalışmamıza benzer oranlarda bildiren çalışmalar olmasına rağmen,

daha düşük oranlar bildiren çalışmalar da bulunmaktaydı. Somji ve ark'nın(155) çalışmasında 143 HD hastasında Kt/V ile değerlendirildiğinde HD yeterliliği %40,6, URR ile değerlendirildiğinde ise %34,3 bildirilmiştir. Bu çalışmada düşük HD yeterlilik oranları bildirilmesinde ülkenin sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi etkili olmuş olabilir. İran, Brezilya, Nijerya, Nepal ve Pakistan gibi gelişmekte olan ülkelerde benzer şekilde düşük oranlar bildirilmiştir (156-159). Gelişmemiş ülkelerde yüksek akımlı diyalizlerin kullanılamaması, hastaların HD'ye ulaşımının yeterli düzeyde olmaması, haftada üç defa olan tedavi seanslarının aksaması ve diyaliz teknolojilerinin eski olması HD yeterliliğini etkilemektedir (155).

Baharati ve ark'ı (160) tarafından yakın zaman önce yapılan sistematik derlemede HD yeterliliği global olarak değerlendirilmiştir. Araştırmada dünya genelinde HD yeterliliği oranları arasında oldukça büyük farklılıklar izlendiği ifade edilmiştir. Çalışmada Birleşik Devletler, Avrupa ülkeleri ve Avusturalya'da yeterli HD oranlarının %75'in üzerinde olduğu, Afrika ve Orta-Doğu ülkelerinde ise %75'in altında seyrettiği bildirilmiştir. Diyaliz kayıt sistemine bağlı Orta-Doğu ülkelerinde HD yeterliliğinin %66 olduğu, Avrupa Ülkelerinde ise bu oranın %79 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda izlenen HD yeterlilik oranları ise Orta-Doğu ülkelerinden daha iyi, Avrupa ülkelerine ise benzer düzeydeydi. Baharati ve ark'ı (160) nefroloji camiasının bağlılığı ve gelir düzeyinin HD yeterliliğinde etkili olduğu, ancak bir ülkedeki diyaliz bakımının büyük ölçüde hükümet sistemlerinin geri ödeme ve kamu sağlık harcamalarına ilişkin politikalarına bağlı olduğunu ifade etmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklara sahipti. Retrospektif dizayndaki çalışmamız neden-sonuç ilişkisinin araştırılabileceği bir çalışma dizaynı değildi. Bu nedenle çalışmamızda inflamasyon ile HD yeterliliğinin ilişkili olduğu söylenebilirken, yetersiz HD'nin inflamasyona yol açtığı veya yüksek inflamasyonun yetersiz HD'ye yol açtığı söylenemez. Ek olarak, çalışmamızda inflamasyon göstergesi olarak ESH, PLO veya NLO gibi spesifik olmayan belirteçler tercih edilmişti. Bu belirteçlerin seçilmesinde ucuz olması, hastaların rutin takibinde yer almaları önemli bir nedendi. Ancak inflamatuvar süreçler haricinde, SDBH ve HD ile ilişkili çok sayıda faktörün be inflamasyon belirteçlerini etkileme potansiyeline sahip olması sonuçlarımızı etki etmiş olabilir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Hemodiyaliz hastalarının önemli bir kısmında inflamatuvar belirteç seviyeleri artmıştır. Çok sayıda faktör hemodiyaliz hastalarında inflamasyona katkı sağlamaktadır. İnflamasyon seviyelerinin artması hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda kötü prognozla ilişkilidir. Hemodiyaliz hastalarında prognoz ve mortaliteyle ilişkilendirilen bir diğer faktör ise hemodiyaliz yeterliliğidir. Yetersiz hemodiyaliz çok sayıda komplikasyona neden olarak ve/veya hızlandırarak hastaların sağ kalımlarını azaltmaktadır. Ancak az sayıda çalışmada hemodiyaliz yeterliliği ile inflamasyon arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamızda hemodiyaliz yeterliliği ile inflamatuvar belirteçler arasında muhtemel bir ilişki olabileceği görüldü. CRP ve CRP/albumin oranlarının hemodiyaliz yeterliliği göstergesi olan Kt/V ile ilişkili olduğu izlendi. Ancak eritrosit sedimentasyon hızı ve nötrofil/lenfosit oranı gibi

diğer inflamatuvar belirteçlerin hemodiyaliz yeterliliğinden etkilenmediği görüldü. Bulgularımız hemodiyaliz yeterliliği ile inflamasyon arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmekteydi.

Yeterli hemodiyaliz için inflamasyon nedenleri tanımlanabilir. İnflamasyonun kontrol altına alınması hemodiyaliz yeterliliğine katkı sağlayarak hastaların prognozunu iyileştirebilir. Yapılacak olan prospektif çalışmalarla inflamasyona daha spesifik belirteçler kullanılarak, inflamasyon ile hemodiyaliz yeterliliği arasındaki ilişki daha kapsamlı gösterilebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Kampmann JD, Heaf JG, Mogensen CB, Mickley H, Wolff DL, Brandt F. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage 3-5 - results from KidDiCo. BMC Nephrol. 2023;24(1):17.
2. Hashmi MF, Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease. [Updated 2023 Feb 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499861/>.
3. Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? Semin Dial. 2018;31(4):388-97.
4. Santoro A, Mancini E. Is hemodiafiltration the technical solution to chronic inflammation affecting hemodialysis patients? Kidney Int. 2014;86:235-7.
5. Nassar GM. Preventing and treating inflammation: role of dialysis access management. Semin Dial. 2013;26:28-30.

6. Snaedal S, Heimbürger O, Qureshi AR, et al. Comorbidity and acute clinical events as determinants of C-reactive protein variation in hemodialysis patients: implications for patient survival. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:1024–33.
7. Herzig KA, Purdie DM, Chang W, et al. Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:814–21.
8. Madero M, Gul A, Sarnak MJ. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2008;21:29–37.
9. Hung AM, Ellis CD, Shintani A, Booker C, Ikizler TA. IL-1 β receptor antagonist reduces inflammation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:437–42.
10. Nowak KL, Hung A, Ikizler TA, et al. Interleukin-1 inhibition, chronic kidney disease-mineral and bone disorder, and physical function. *Clin Nephrol.* 2017;88:132–43.
11. Barzegar H, Moosazadeh M, Jafari H, Esmaeili R. Evaluation of dialysis adequacy in hemodialysis patients: A systematic review. *Urol J.* 2016;13(4):2744-9.
12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66:884.
13. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(1):3-9.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.
15. Abbasi MA, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. *BMJ Clin Evid.* 2010;2010:2002.
16. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):0158765.
17. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015;385(9981):1975-82.
18. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol.* 2021;52(2):98-107.
19. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of the 2019 Turkish Society of Nephrology Registry Report. *Turk J Nephrol* 2021; 30(2): 105-111 .
20. Gupta R, Woo K, Yi JA. Epidemiology of end-stage kidney disease. *Semin Vasc Surg.* 2021; 34(1):71-78.
21. Cobo G, Hecking M, Port FK, et al. Sex and gender differences in chronic kidney disease: progression to end-stage renal disease and haemodialysis. *Clin Sci.* 2016;130(14):1147-63.
22. US Renal Data System. End stage renal disease: hospitalization. In: 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Volume

- 2, Chapter 4. . National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2020.
23. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant* 2018;18:1168–76.
24. Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA, et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nat Med*. 2019;25(11):1753-60.
25. Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(2):193-202.
26. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-52.
27. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int*. 2013; 83: 1010–16.
28. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 863–70.
29. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin Pract*. 2014; 128: 303–11.
30. Eloot S, Schepers E, Barreto DV, et al. Estimated glomerular filtration rate is a poor predictor of concentration for a broad range of uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1266–73.
31. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 785–95.
32. Hoste L, Deiteren K, Pottel H, Callewaert N, Martens F. Routine serum creatinine measurements: how well do we perform? *BMC Nephrol*. 2015; 16: 21.
33. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64: 74–85.
34. Perazella MA. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 748–55.
35. Remer EM, Papanicolaou N, Casalino DD, et al. ACR appropriateness criteria® on renal failure. *Am J Med*. 2014; 127: 1041–48.
36. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60: 62–73.
37. Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(5):315-8.
38. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano R, Cremieux PY. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 1929–37.

39. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 121–32.
40. Di Leo C, Gallieni M, Bestetti A, et al. Cardiac and pulmonary calcification in a hemodialysis patient: partial regression 4 years after parathyroidectomy. *Clin Nephrol*. 2003; 59: 59–63.
41. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron*. 2002; 91: 103–11.
42. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, et al. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2: CD006023.
43. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease– mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009; 76: 1–130.
44. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011; 80: 93–104.
45. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 1162–69.
46. Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 3225–31.
47. Crawford PW, Lerma EV. Treatment options for end stage renal disease. *Prim Care*. 2008;35(3):407-32.
48. National Kidney Foundation. NKF K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations. 2006 Updates. Available at: http://www.kidney.org/Professionals/kdoqi/guideline_upHD_PD_VA/hd_rec1.htm. Accessed July 22, 2023.
49. Liew A. Perspectives in renal replacement therapy: Haemodialysis. *Nephrology*. 2018;23:95-9.
50. Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. *Am J Nephrol*. 1997;17(3-4):289-98.
51. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Renal Replacement Therapy. *F1000Res*. 2016;5:100-3.
52. Schytz PA, Mace ML, Soja AM, et al. Impact of extracorporeal blood flow rate on blood pressure, pulse rate and cardiac output during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(12):2075-9.

53. Wimmer J, Bachler I, Haditsch B, Stadlbauer V, Holzer H, Schneditz D. Device and technique for extracorporeal blood volume sequestration during hemodialysis. *ASAIO J.* 2006;52(6):662-9.
54. Elliott DA. Hemodialysis. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2000;15(3):136-48.
55. Thornley-Brown D, Saha M. Dialysate content and risk of sudden cardiac death. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(6):557-62.
56. Swift O, Vilar E, Farrington K. Haemodialysis. *Medicine.* 2023; 51(3): 201-8.
57. Friedrich JO, Wald R, Bagshaw SM, Burns KE, Adhikari NK. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16(4):146.
58. Maduell F. Hemodiafiltration versus conventional hemodialysis: Should "conventional" be redefined? *Semin Dial.* 2018;31(6):625-32.
59. Sands JJ, Usvyat LA, Sullivan T, et al. Intradialytic hypotension: frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome. *Hemodial Int.* 2014; 18:415.
60. Ahsen A. Hemodiyaliz akut komplikasyonları. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2011; 12: 54-60.
61. Prabhakar, Singh RG, Singh S, Rathore SS, Choudhary TA. Spectrum of intradialytic complications during hemodialysis and its management: A single-center experience. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2015; 26(1): 168-72.
62. Sousa Melo E, Carrilho Aguiar F, Sampaio Rocha-Filho PA. Dialysis Headache: A Narrative Review. *Headache.* 2017; 57:161.
63. Kaze FF, Ashuntantang G, Kengne AP, et al. Acute hemodialysis complications in end-stage renal disease patients: the burden and implications for the under-resourced Sub-Saharan African health systems. *Hemodial Int.* 2012;16(4):526-31.
64. Şanlıtürk D, Ovayolu N, Kes D. Hemodiyaliz Hastalarında Sık Karşılaşılan Problemler ve Çözüm Önerileri. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi* 2018;1 (13): 1-7.
65. Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH, et al. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Circulation.* 2000;102:2973-7.
66. Bardin T, Lebail-Darné JL, Zingraff J, et al. Dialysis arthropathy: outcome after renal transplantation. *Am J Med.* 1995;99:243-8.
67. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:1115-21 .
68. Fukagawa M, Akizawa T, Kurokawa K. Is aplastic osteodystrophy a disease of malnutrition? *Current Opin Nephrol Hypertens.* 2000; 9:363-7.
69. Habas E, Rayani A, Khammaj A. Long-term Complications of Hemodialysis. *Sebha Medical Journal.* 2012; 11(1):12-18.

70. Alavian SM, Einollahi B, Hajarizadeh B, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and related risk factors among Iranian haemodialysis patients. *Nephrology*. 2003; 8(5): 256-60.
71. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25:1897.
72. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:645.
73. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48(1): 2–90.
74. Çağlar M, Zedelenmez A. Hemodiyaliz hastalarında yeterli diyaliz en doğru nasıl değerlendirilir ?. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*. 2019; 14 (2): 70-74.
75. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*. 1993; 4:1205.
76. Daugirdas JT, Depner TA. A nomogram approach to hemodialysis urea modeling. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23:33.
77. Besarab A, Sherman R. The relationship of recirculation to access blood flow. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29:223.
78. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002; 347:2010.
79. Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC. Accuracy of the urea reduction ratio in predicting dialysis delivery. *Kidney Int*. 1995; 47:319.
80. Covic A, Goldsmith DJ, Hill K, et al. Urea kinetic modelling--are any of the 'bedside' Kt/V formulae reliable enough? *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13:3138.
81. Meyer TW, Sirich TL, Hostetter TH. Dialysis cannot be dosed. *Semin Dial*. 2011;24(5):471-9.
82. Owen WF Jr, Chertow GM, Lazarus JM, Lowrie EG. Dose of hemodialysis and survival: differences by race and sex. *JAMA*. 1998; 280:1764.
83. Cheng YL, Choi KS, Chau KF, et al. Urea reduction ratio that considers effects of ultrafiltration and intradialytic urea generation. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37:544.
84. Cheng YL, Shek CC, Wong FK, et al. Determination of the solute removal index for urea by using a partial spent dialysate collection method. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31:986.
85. Depner TA, Greene T, Gotch FA, et al. Imprecision of the hemodialysis dose when measured directly from urea removal. Hemodialysis Study Group. *Kidney Int*. 1999; 55:635.
86. Rees L. Assessment of dialysis adequacy: beyond urea kinetic measurements. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(1):61-9.
87. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1938–46.

88. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2015;39:84–92.
89. 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.
90. Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):49–55.
91. Rosengren BI, Sagstad SJ, Karlsen TV, Wiig H. Isolation of interstitial fluid and demonstration of local proinflammatory cytokine production and increased absorptive gradient in chronic peritoneal dialysis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304:198–206.
92. Tzanatos HA, Agroyannis B, Chondros C, et al. Cytokine release and serum lipoprotein (a) alterations during hemodialysis. *Artif Organs.* 2000;24:329–33.
93. Tarakcioglu M, Erbagci AB, Usalan C, Deveci R, Kocabas R. Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm.* 2003;12:15–19.
94. Friedrich B, Alexander D, Janessa A, Haring HU, Lang F, Risler T. Acute effects of hemodialysis on cytokine transcription profiles: evidence for C-reactive protein-dependency of mediator induction. *Kidney Int.* 2006;70:2124–30.
95. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2015;130:92–8.
96. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, et al. IL-6 levels, nutritional status, and mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2253–63.
97. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2002:99–102.
98. Monfared A, Salari A, Kazemnezhad E, et al. Association of left ventricular hypertrophy with high-sensitive C-reactive protein in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:1679–86.
99. Heine GH, Ulrich C, Seibert E, et al. CD14(++)CD16+ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney Int.* 2008;73:622–9.
100. Wang AY. Consequences of chronic inflammation in peritoneal dialysis. *Semin Nephrol.* 2011;31:159–71.
101. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation.* 1997;95:1247–52.
102. Pupim LB, Cuppari L, Ikizler TA. Nutrition and metabolism in kidney disease. *Semin Nephrol.* 2006;26:134–57.
103. Raj DS, Sun Y, Tzamaloukas AH. Hypercatabolism in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:589–94.

104. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, et al. Association between Physical Performance and All-Cause Mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:822–30.
105. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:295–302.
106. Johansen KL, Kaysen GA, Young BS, Hung AM, da Silva M, Chertow GM. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:842–6.
107. da Costa JA, Ikizler TA. Inflammation and insulin resistance as novel mechanisms of wasting in chronic dialysis patients. *Semin Dial*. 2009;22:652–7.
108. Griva K, Stygall J, Hankins M, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:693–703.
109. Montinaro V, Iaffaldano GP, Granata S, et al. Emotional symptoms, quality of life and cytokine profile in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2010;73:36–43.
110. Kaltsatou A, Kouidi E, Kimiskidis VK, et al. The impact of inflammation and autonomic nervous system activity on cognitive impairment during a hemodialysis session. *J Clin Exp Nephrol*. 2016;1:14–22.
111. Hung AM, Limkunakul C, Placido JS, et al. Administration of IL-1ra improves adiponectin levels in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2014;27:681–8.
112. Nowak KL, Chonchol M, Ikizler TA, et al. IL-1 Inhibition and Vascular Function in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:971–80.
113. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115:2390–97.
114. Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS, et al. OPPORTUNITY™: a large-scale randomized clinical trial of growth hormone in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:4095–103.
115. Daugirdas JT. Kt/V (and especially its modifications) remains a useful measure of hemodialysis dose. *Kidney Int*. 2015;88(3):466-73.
116. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(4):1061-6.
117. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(7):1549-57.
118. Vianna HR, Soares CM, Tavares MS, et al. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *J. Bras. Nefrol*. 2011; 33 (3):351–64. .
119. Sharif MR, Chitsazian Z, Moosavian M, Raygan F, Nikoueinejad H, Sharif AR, Einollahi B. Immune disorders in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(2):84-96.

120. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(3):35-40.
121. Amini M, Aghighi M, Masoudkabar F, et al. Hemodialysis adequacy and treatment in Iranian patients: a national multicenter study. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(2):103-9.
122. Milan Manani S, Virzì GM, Clementi A, et al. Pro-inflammatory cytokines: a possible relationship with dialytic adequacy and serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Clin Kidney J*. 2016;9(1):153-7.
123. Silva RE, Santos EC, Justino PBI, et al. Cytokines and chemokines systemic levels are related to dialysis adequacy and creatinine clearance in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;100:108154.
124. Malekmakan L, Malekmakan A, Sayadi M, et al. Association of high-sensitive C-reactive protein and dialysis adequacy with uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(5):890-5.
125. Hemayati R, Lesanpezeshki M, Seifi S. Association of dialysis adequacy with nutritional and inflammatory status in patients with chronic kidney failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(6):1154-60.
126. Sarhan II, Ibrahim MAH, Kamel NM, Teama NM. Association of high sensitive C reactive protein and dialysis adequacy with uremic pruritus in hemodialysis patients. *Alexandria Journal Of Medicine*. 2020; 56(1): 111-7.
127. Alsomaili MI, Yousuf M, Hejaili F, Almotairi W, Al-Sayyari AA. Erythrocyte sedimentation rate in stable patients on chronic hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(6):1149-53.
128. Han E, Fritzer-Szekeres M, Szekeres T, et al. Comparison of High-Sensitivity C-Reactive Protein vs C-reactive Protein for Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Cardiac Disease. *J Appl Lab Med*. 2022;7(6):1259-71.
129. Helal I, Zerelli L, Krid M, et al. Comparison of C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23(3):477-83.
130. Stolic R, Trajkovic G, Stolic D, Peric V, Subaric-Gorgieva G. Nutrition parameters as hemodialysis adequacy markers. *Hippokratia*. 2010;14(3):193-7.
131. Valga F, Monzón T, Vega-Diaz N, et al. Inflammation and hemodialysis adequacy: are C-reactive protein levels influenced by the dose of dialysis? *Nefrologia*. 2022;42(2):163-70.
132. Lew SQ. Maintaining Peritoneal Dialysis Adequacy: The Process of Incremental Prescription. *Adv Perit Dial*. 2018;34:10-4.
133. Zhao Y, Xia W, Lu Y, et al. Predictive value of the C-reactive protein/albumin ratio in severity and prognosis of acute pancreatitis. *Front Surg*. 2023;9:1026604.
134. Header DA, Aboelwafa RA, Elkeleny MR, Bedewy ES, Ellakany AI. C-reactive protein/albumin ratio (CAR) as a marker for detecting acute severe ulcerative colitis in Egyptian patients. *Rev Gastroenterol Mex*. 2022;87(4):447-54.

135. Kim MH, Ahn JY, Song JE, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS ONE*. 2015;10:0132109.
136. Sant'Ana M, Gameiro J, Costa C, et al. C-reactive protein-to-albumin ratio and six-month mortality in incident hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2023;45(1):2182615.
137. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-88.
138. Li H, Lu X, Xiong R, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9327136.
139. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680-1.
140. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail*. 2012; 34:155–9.
141. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2013; 17:391–6.
142. Yaprak M, Turan MN, Dayanan R, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil-to-lymphocyte ratio in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(8):1343-8.
143. Zupan IP, Sabovic M, Salobir B, Ponikvar JB, Cernelc P. Utility of in vitro closure time test for evaluating platelet-related primary hemostasis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):746-51.
144. Escolar G, Cases A, Vinas M, et al. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): Influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999;84:614–9.
145. Catabay C, Obi Y, Streja E, et al. Lymphocyte Cell Ratios and Mortality among Incident Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2017;46(5):408-16.
146. Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Kidney Int*. 2012;82(2):147-57.
147. Mohamed Ali MS, Babiker MA, Merghani LB, Ali FA, Abdulmajeed MH. Hematological changes post-hemo and peritoneal dialysis among renal failure patients in Sudan. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19(2):274-9.
148. El-Sheikh M, El-Ghazaly G. Assessment of hemodialysis adequacy in patients with chronic kidney disease in the hemodialysis unit at Tanta University Hospital in Egypt. *Indian J Nephrol*. 2016;26(6):398-404.
149. Rocco MV, Bedinger MR, Milam R, et al. Duration of dialysis and its relationship to dialysis adequacy, anemia management, and serum albumin level. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4):813-23.

150. Liu Y, Zhang H, Zhang K, et al. Metabolic status and personality affect the prognosis of patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):440-7.
151. Ryta A, Chmielewski M, Debska-Slizien A, et al. Impact of gender and dialysis adequacy on anaemia in peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(5):903-8.
152. Debowska M, Paniagua R, Ventura MD, et al. Dialysis adequacy indices and body composition in male and female patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2014;34(4):417-25.
153. Spalding EM, Chandna SM, Davenport A, Farrington K. Kt/V underestimates the hemodialysis dose in women and small men. *Kidney Int*. 2008;74(3):348-55.
154. Weigert A, Drozd M, Silva F, et al. Influence of gender and age on haemodialysis practices: a European multicentre analysis. *Clin Kidney J*. 2019;13(2):217-24.
155. Somji SS, Ruggajo P, Moledina S. Adequacy of Hemodialysis and Its Associated Factors among Patients Undergoing Chronic Hemodialysis in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Nephrol*. 2020;2020:9863065.
156. Teixeira Nunes F., de Campos G., Xavier de Paula S. M., et al. Dialysis adequacy and nutritional status of hemodialysis patients. *Hemodialysis International*. 2008;12(1):45–51.
157. Locatelli F. Optimizing dose and mode of renal replacement therapy in anaemia management. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(5):60–65.
158. Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD, et al. Nutritional status in the HEMO study cohort at baseline. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2):245–56.
159. Kuhlmann M, Konig J, Riegel W, Kohler H. Gender-specific differences in dialysis quality (Kt/V): “big men” are at risk of inadequate haemodialysis treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14(1):147–53.
160. Bharati J, Jha V. Achieving dialysis adequacy: A global perspective. *Semin Dial*. 2020;33(6):490-8.