



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PERİTON DİYALİZ HASTALARINDA DİYALİZ İLE
SODYUM DEĞİŞİMİNİN VE DİYALİTİK
LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KAN BASINCINA,
ARTERİYEL SERTLİK VE ENDOTELYAL
FONKSİYONLARA OLAN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hafsa KORKAR

KAYSERİ-2018



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PERİTON DİYALİZ HASTALARINDA DİYALİZ İLE
SODYUM DEĞİŞİMİNİN VE DİYALİTİK
LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KAN BASINCINA,
ARTERİYEL SERTLİK VE ENDOTELYAL
FONKSİYONLARA OLAN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hafsa KORKAR

**Danışman
Prof. Dr. Bülent TOKGÖZ**

KAYSERİ-2018

TEŞEKKÜR

Hekimliği, bilim adamlığı ve kişiliği ile örnek aldığım, gerek tez sürecimde gerekse de hekimlik hayatımda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Bülent Tokgöz'e;

Tez dönemimin her aşamasında bilgi ve tecrübeler ile katkıda bulunan Doç. Dr. İsmail Koçyiğit'e;

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde emeği geçen bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1 Tanım ve evre	3
2.2. Periton Diyalizi	4
2.2.1. Peritonun Anatomisi	4
2.2.2. Periton Diyalizinin Fizyolojisi	5
2.2.3 Kronik Periton Diyalizi Tipleri	7
2.2.4. Periton Diyalizi Solüsyonları	8
2.2.5. Peritoneal Eşitleme Testi (PET)	10
2.2.6. Periton Diyalizinde Diyaliz Yeterliliği	11
2.2.7. Periton Diyalizinde Volüm Dengesi	12
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar	12
2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri	14
2.4. Arteriyel Sertlik, PWV	15
2.4.1. Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler	17
2.5. Hipertansiyon	17
2.5.1. Hipertansiyonun patofizyolojisi	17
2.5.2. Kan basıncı ölçümü	19
2.6. Pro BNP	19
3. GEREÇLER ve YÖNTEM	22
3.1. Hasta seçimi	22
3.2. Biyokimyasal Ölçümler	23
3.3. Peritoneal Eşitleme Testi (PET)	23

3.4. Kinetik Testler (Diyaliz Yeterliliği, Rezidüel Renal Fonksiyon ve Sodyum Atılımı)	23
3.5. Kan Basıncı Ölçümü	24
3.6. Ekokardiyografi.....	24
3.7. PWV Ölçümü (Arteriyel Sertlik Ölçümü)	24
3.8. İstatistik	25
4. BULGULAR	26
4.1 Demografik Veriler	26
4.2. Periton Diyaliz Ölçütleri	27
4.3. Kan Basıncı Ölçümü ve Biyokimya Sonuçları	27
4.4. Sodyum Atılımına Göre Karşılaştırma	28
4.5. Sağkalım Analizi.....	33
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	34
KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

AKBÖ	: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü
APD	: Aletli Periton Diyalizi
CAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KY	: Kalp Yetmezliği
LA	: Sol Atriyum Çapı
LVDD	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
PD	: Periton Diyalizi
PET	: Peritoneal Eitleme Testi
PTH	: Parathormon
PWV	: Pulse Wave Velocity (Nabız Dalga Hızı)
RRF	: Rezidüel Renal Fonksiyon
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	: Sistolik Kan Basıncı

TABLO LİSTESİ

Şekil 1.	Aortik basınç trasesi ve ana bileşenleri.	16
Şekil 2.	Total sodyum atılımı ile PWV ölçümü arasındaki ilişki.	30
Şekil 3.	Total sodyum atılımı ile NT- pro BNP arasındaki ilişki.	31
Şekil 4.	Total sodyum atılımı ile sol ventrikül diyastol sonu çapı arasındaki ilişki. ..	31
Şekil 5.	Sodyum atılımı ile sol atriyum çapı arasındaki ilişki.	32
Şekil 6.	Sodyum atılımına göre sağkalım analizi.	33



ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri	4
Tablo 2.2. Standart periton diyalizi solüsyonlarının içeriği	10
Tablo 2.3. Kronik böbrek hastalığında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler hastalık risk faktörleri	14
Tablo 4.1. Hastaların SDBY etyolojisine göre dağılımı.....	26
Tablo 4.2. Periton diyaliz ölçütleri.	27
Tablo 4.3. Hasta popülasyonunda kan basıncı, PWV değerleri ve biyokimyasal ölçümler.....	28
Tablo 4.4. Total sodyum atılımı ile biyokimyasal, ekokardiyografik bulguların ve ambulator kan basıncı ölçümü ve PWV değerlerinin karşılaştırılması.	29
Tablo 4.5. Total sodyum atılımı, Pro-bnp, net ultrafiltrasyon miktarı, PWV ve PET arasındaki korelasyonlar.....	32

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada PD hastalarında sıvı ve sodyum atılımının kan basıncı, ekokardiyografik parametreler ve arteriyel sertlik ile ilişkisinin incelenmesi ve sodyum atılımının sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Bu tekmerkezli ve prospektif çalışmaya 70 PD hastası dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, kan biyokimyaları, İdrar ve peritoneal ultrafiltrasyon volümleri, peritoneal eşitlenme testi kaydedildi. Hastalara ambulator kan basıncı ölçümü ve ekokardiyografik inceleme yapıldı. Hastaların total sodyum atılımı belirlendi. PWV ölçümleri yapıldı. Hastalar total sodyum atılımına göre düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında demografik özellikler, biyokimya sonuçları ve kardiyak parametreler yönünden karşılaştırma yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar 3 yıl süreyle takip edildi.

Bulgular: İki grup arasında demografik veriler ve biyokimyasal değerler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu. Total sodyum atılımı düşük olan grupta NT-pro BNP düzeyi, sistolik kan basıncı ve ortalama arteriyel basınç anlamlı olarak yüksek tesbit edildi (sırasıyla $p:0.02$, $p:0.031$, $p:0.05$). Total sodyum atılımı yüksek olan grupta net ultrafiltrasyon miktarı anlamlı olarak yüksekti ($p:0.03$). Sodyum atılımı yüksek olan hastalarda PWV ölçümü yüksek olarak tesbit edildi ($p:0.001$). Sodyum atılımı ile net ultrafiltrasyon, NT-Pro BNP ve PWV arasında negatif korelasyonlar saptandı.

3 yıllık takip sonucunda total sodyum atılımı düşük olan grupta sağkalım süresinin daha kısa ve ölüm oranının daha yüksek olduğu tesbit edildi ($p:0.042$).

Sonuç ve tartışma: Periton diyalizi hastalarında sıvı durumu hem direkt olarak hem de neden olduğu hipertansiyon yoluyla arteriyel sertliği etkileyebilir. Hipervoleminin düzeltilmesi, sadece hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisini önleme potansiyelinin yanı sıra, iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörü olan arteriyel sertliği de iyileştirme potansiyeline sahiptir.

Periton diyalizi yapan hastalarda total sodyum atılımı düşük olan grupta ölüm oranının daha yüksek olması nedeniyle bu hastalar volüm kontrolünün sağlanması için daha yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Periton diyalizi, sodyum atılımı, sıvı atılımı, NT-proBNP, Arteriyel sertlik

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to investigate the association of fluid and sodium excretion with blood pressure, echocardiographic parameters and arterial stiffness in patients with peritoneal dialysis and also to evaluate the effect of sodium excretion on survival of these patients.

Method: This single center observational prospective study included 70 patients with PD. Demographic characteristics, biochemical parameters, urine and peritoneal ultrafiltration volumes, peritoneal equilibration test of patients were recorded. Ambulatory blood pressure measurement and echocardiographic examination were also performed to all patients. Total sodium excretions of the patients were measured. Pulse wave velocity (PWV) measurements were performed. Patients were divided into two groups as low sodium excretion group and high sodium excretion group according to total sodium excretion. The two groups were compared in terms of demographic characteristics, biochemical and cardiovascular parameters. The included study patients were followed for 3 years.

Results: There were no significant differences in demographic characteristics and biochemical parameters between the two groups. NT-pro BNP levels, systolic blood pressure and mean arterial pressure levels were significantly higher in the low total sodium excretion group (p: 0.02, p: 0.031, p: 0.05, respectively). The net ultrafiltration amount was significantly higher in the high total sodium excretion group (p: 0.03). PWV measurements were significantly higher in patients with high sodium excretion group (p: 0.001). There was negative correlation between sodium excretion and net ultrafiltration, NT-Pro BNP and PWV levels. After 3 years follow-up, it has been showed that survival was lower and the mortality rate was higher in the low total sodium excretion group (p: 0.042).

Conclusions: Fluid status can affect arterial stiffness both directly or by increasing of blood pressure in patients with peritoneal dialysis. Improvement of hypervolemia may provide to prevent hypertension and left ventricular hypertrophy occurrence and also a well-known cardiovascular risk factor, arterial stiffness development. Patients with peritoneal dialysis should be closely followed-up to maintain volume control since PD patients with low total sodium excretion have higher mortality rate.

Key Words: Peritoneal dialysis, sodium excretion, fluid excretion, NT-proBNP, arterial stiffness

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), en az 3 aydır devam eden böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormalliği olarak tanımlanır ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile albüminüri miktarına göre sınıflandırılır. Glomerüler filtrasyon hızının 15 mL/dk/1.73 m²'nin altına düşmesi son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olarak adlandırılır (1). Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalara renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulanması gerekir. İdeal RRT seçeneği böbrek naklidir (2). Ancak, böbrek nakli olanağındaki kısıtlılıklar nedeniyle hastaların büyük bölümü hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) ile yaşamını sürdürmek zorundadır. RRT'nin daha iyi korunduğu bilinmesine rağmen ülkemizde PD halen yeterli oranda uygulanmamaktadır (2).

Diyaliz teknolojisi ve olanağındaki gelişmelere rağmen, diyaliz hastalarında mortalite riski genel popülasyondan yaklaşık 10 kat yüksek olmaya devam etmektedir (3,4). Ölümlerin yaklaşık yarısından kardiyovasküler hastalıklar sorumludur (3,4). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olay gelişme riski normal popülasyona kıyasla 3.5-50 kat artmıştır (5,6). Bu hastalarda yaş, diabetes mellitus, sigara içimi, hipertansiyon, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği ve fiziksel inaktivite gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri yaygındır. Bu da daha çok SDBH hastalarının sıklıkla yaşlı, diyabetik, hipertansif ve vasküler hastalığı olan popülasyondan oluşmasından kaynaklanmaktadır (7). SDBH'nde kardiyovasküler hastalık (KVH) riskindeki bu artış sadece geleneksel risk faktörleri ile değil, aynı zamanda kronik hipervolemiye bağlı hipertansiyon, anemi, kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları, hiperkatabolizma, hiperhomosisteinemi ve artmış oksidatif stres ile ilişkili kronik mikroişinlatuar durum gibi üremiye özgül, geleneksel olmayan

risk faktörleri ile de ilişkilendirilmektedir (8). SDBY’nde en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan bu kardiyovasküler hastalıklar ateroskleroz ile ilişkilidir (9). Aterosklerozun bir belirteci olan aort sertliği kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür (10). SDBY hastalarında mortalite oranları Blacher tarafından analiz edildiğinde, aortik sertliğin kardiovasküler mortalitede diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (11).

Periton diyalizi hastalarında yaş, ırk, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gibi eşlik eden hastalıklar, beslenme durumu, inflamasyon, rezidüel renal fonksiyon (RRF), periton membranının geçirgenlik özelliği, diyaliz yeterliliği gibi birçok faktör prognozu etkileyebilmektedir.

Ateş ve arkadaşlarının PD hastalarında yaptığı 3 yıllık prospektif gözlemsel çalışmada, total Kt/V üre ve total kreatinin klirens ile değerlendirilen küçük molekül ağırlıklı solüt klirensinin prognozu etkilemediği, oysa RRF ile birlikte total sıvı ve sodyum atılımının mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu gösterilmiştir (12). Yine bu çalışmada total sıvı ve sodyum atılımı ile sistolik kan basıncı arasında gözlenen anlamlı negatif korelasyonlar daha fazla sıvı ve sodyum atılımının daha iyi volüm kontrolü anlamına gelebileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada PD hastalarında sıvı ve sodyum atılımının kan basıncı, ekokardiyografik parametreler ve arteriyel sertlik ile ilişkisinin incelenmesi ve sodyum atılımının sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1 Tanım ve evre

Kronik böbrek hastalığı, en az 3 aydır devam eden böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormalliği olarak tanımlanmakta ve böbreğin fonksiyonel durumunun göstergesi olan glomerüler filtrasyon hızı ve albüminüri miktarına göre kategorilere ayrılmaktadır. Vücut yüzey alanına göre normalize edilen GFH'na göre KBH 5 evreye sınıflandırılmakta, evre 3 ise son kılavuzlarda ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2.1).

Glomerüler filtrasyon hızının 60 mL/dk/1.73 m²'nin üzerinde olduğu evre 1 ve 2'de böbrek hasarı, idrar tetkikindeki değişiklikler, görüntüleme testlerindeki anormallikler ya da böbrek biyopsisindeki patolojik bulgular ile ortaya çıkarılabilir (1).

Kronik böbrek hastalığının tedavisinde temel basamaklar; böbreklerin rezervini saptamak, geri döndürülebilir faktörleri düzelterek hastalığın ilerlemesini durdurmak ya da yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak ve doğru zamanda RRT hazırlıklarına başlamak olarak sıralanabilir.

Tablo 2.1.Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri (1).

GFH Kategorisi	GFH (ml/dk/1,73 m²)	İsimlendirme
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre 2015 yılında Türkiye’de RRT gerektiren SDBH’nın nokta prevalansı milyon nüfus başına 935, insidansı ise milyon nüfus başına 147 olarak hesaplanmıştır (13).

Ülkemizde SDBH’na yol açan en sık etyolojik nedenler diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerülonefritir ve SDBH’lı hastaların % 77.3’ü HD, % 5.3’ü PD ve % 17.4’ü böbrek nakli tedavileri altındadır (13).

2.2. Periton Diyalizi

Periton diyalizi, periton boşluğu ve periton membranından yararlanılarak gerçekleştirilen bir diyaliz yöntemi olup; SDBH’lı hastalarda kullanılan RRT yöntemlerinden biridir. İlk olarak 1923 yılında Ganter tarafından, uterus-karsinomu nedeniyle bilateral üreter obstrüksiyonu bulunan ve üremik tabloda olan bir hastaya uygulanmasıyla klinik kullanıma girmiştir (14). Maxwell ise 1959 yılında peritonealkaviteye yerleştirdiği kateter ve uygun diyaliz solüsyonu ile gerçekleştirdiği aralıklı peritoneal sıvı değişimi ile günümüz PD diyalizi uygulamalarına öncülük etmiştir (15).

2.2.1. Peritonun Anatomisi

Periton, karın boşluğundaki organları çevreleyen visseral ve karın duvarına komşu olan pariyetal bölümlerden oluşan mezankimal kökenli seröz bir zardır. Peritonun yaklaşık % 80’ini visseral ve % 20’sini pariyetal periton oluşturur. Yüzey alanı erişkin bir insanda yaklaşık 1-2 m² arasındadır (16).

Histolojik olarak periton membranı mezotel, interstisyum ve peritoneal kapillerlerden oluşmaktadır. Mezotel, periton boşluğunun yüzeyini kaplayan tek katlı bir epitel tabakasıdır. İnterstisyum, bağ doku elemanlarından zengin olup kapillerler, lenfatikler ve diğer bağ doku hücrelerini barındırır.

Visseral periton yüzeyi ayrıca mikrovilluslarla kaplı olup, yüzey alanını artıran bu hücresel uzantılar PD sırasındaki madde alışverişinde önemli role sahiptir (17).

Pariyetal ve visseral periton yaprakları arasında potansiyel bir boşluk oluşur. Bu boşlukta yaklaşık 100 mL sıvı bulunur. Ancak, bu potansiyel boşluk 2500 mL sıvıyı rahatsızlığa yol açmadan tolere edebilecek özelliktedir (17).

Visseral ve pariyetal peritonun kan akımları farklı kaynaklardan sağlanmaktadır. Visseral yaprak süperiormezenterik arter, çölyak arter ve inferiormezenterik arterden beslenir, venleri portal sisteme boşalır; buna karşılık pariyetal yaprak interkostal ve lomberepigastrik arterlerden beslenir ve vena kava inferiora boşalır. Toplam peritoneal kan akımını doğrudan ölçmek çok zor, hatta olanaksızdır; ancak dolaylı ölçümlerden dakikalık kan akımının 50-100 mL arasında olduğu varsayılmaktadır. Periton boşluğunun lenfatik drenajı başlıca diyafragmatik stomata'da bulunan lenfatik kanallardan sağlanır. Periton boşluğundan sıvının ve molekül ağırlığı 20.000 daltonun üzerinde olan solütlerin emilimi lenfatikler aracılığıyla gerçekleşir (17).

2.2.2. Periton Diyalizinin Fizyolojisi

Periton diyalizinde temel amaç, yeterli üremik toksin ve sıvı atılımının sağlanmasıdır. Solütlerin ve suyun periton membranındaki transportunu tanımlamak için geliştirilen kavramsal modellerden en çok kabul göreni por modelidir (18).

Bu modelde, peritoneal kapillerlerde solüt ve sıvı transportunun gerçekleştiği üç tip por tanımlanmıştır. Sayıca az olan büyük porlar 100-200 angström çapındadır ve protein gibi makromoleküllerin transportunu sağlar. Çapı 40-60 angström arasındaki küçük porlar sayıca fazla miktardadır ve küçük molekül ağırlıklı solütler ile su bu porlardan geçer. Çapı 4-6 angström olan çok küçük porlar hücre içinde yerleşiktir. Aquaporin 1 denilen bu su kanalları sadece suya karşı geçirgendir. Peritoneal kapillerler interstisyum içinde dağınık olarak yerleşmiştir ve kapillerlerin mezotel tabakasına uzaklıkları da

transportu etkiler. Kapillerler mezotel tabakasına ne kadar yakınsa peritoneal transporta katılmaları o kadar fazla, ne kadar uzaksa o kadar azdır (17).

Periton diyalizinde solütlerin transportu difüzyon ve konveksiyon olmak üzere iki mekanizma ile gerçekleşir. Hakim mekanizma olan difüzyonun belirleyicileri, konsantrasyon gradienti ile kütle transfer alan katsayısıdır. Kütle transfer alan katsayısı, efektif peritonealmembran yüzey alanı ile periton membranının solüt için intrinsik difüziv özelliğinin bir ürünüdür. Peritonun difüziv özelliği kişiler arasında farklılık gösterir. Solütlerin kütle transfer alan katsayıları karmaşık formüller kullanılarak hesaplanabilirse de, pratikte peritonun difüziv özelliğini belirlemek için peritoneal eşitleme testi (PET) ile hesaplanan diyalizat/plazma (D/P) oranları kullanılır. Üre ve kreatinin gibi küçük molekül ağırlıklı solütler için difüzyon değişimin ilk saati içinde en fazladır. Daha sonra kan ile diyalizat arasındaki konsantrasyon gradienti azaldıkça difüzyon giderek yavaşlar. Dört saatlik bekletme sonunda ürenin % 90'dan fazlası, kreatininin ise yaklaşık 2/3'ü dengelenir. Daha fazla difüzyon için değişim sıklığını veya volümünü arttırmak gerekir. Konveksiyon ise en basit şekliyle 'su hareketine eşlik eden solüt hareketi' olarak tanımlanır, dolayısıyla konvektif transport ultrafiltrasyon miktarı ile doğru orantılıdır. Konvektif transportun toplam solüt transportuna katkısı difüzyona göre daha azdır, ancak özellikle büyük molekül ağırlıklı toksinlerin temizlenmesi için daha önemli olabilir (17).

Net ultrafiltrasyon, transkapiller ultrafiltrasyon ile peritoneal sıvı emiliminin bir ürünüdür. Transkapiller ultrafiltrasyonu membran yüzey alanı, membranın suya karşı geçirgenliği ve transmembranöz basınç gradienti belirler. Hidrostatik, kristaloid ozmotik ve kolloid ozmotik basınç gradientleri transmembranöz basınç gradientinin belirleyicileridir. Hemodiyalizde ultrafiltrasyon esas olarak hidrostatik basınç gradienti ile gerçekleşirken, PD'de ultrafiltrasyonun temel belirleyicisi ozmotik basınç gradientidir. Böyle bir basınç gradientinin oluşturulması için ise diyaliz solüsyonuna ozmotik bir ajanın eklenmesi gerekir. Periton diyalizinde ultrafiltrasyonun yaklaşık % 60'ı küçük porlardan kolloid ozmotik basınç gradienti, % 40'ı ise çok küçük porlardan kristaloid ozmotik basınç gradienti ile gerçekleşir (17).

Ultrafiltrasyon için en önemli faktör ozmotik gradienttir. Ozmotik ajanların gücü refleksiyon katsayısı ile belirlenir. İdeal bir ozmotik ajanın refleksiyon katsayısı 1'e eşit

olmalıdır. Bunun anlamı, ozmotik ajanın periton boşluğundan kana emilmemesi ve bu şekilde bekletme süresi boyunca ozmotikgradientin korunmasıdır. Periton diyalizinde en yaygın kullanılan ozmotik ajan glukozdur. Ancak refleksiyon katsayısı 0.02 olan glukoz ideal bir ozmotik ajan değildir. Dört saatlik bir bekletme sırasında glukozun yaklaşık % 40'ı emilir ve ozmotikgradient kayboldukça transkapillerultrafiltrasyon giderek azalır. Refleksiyon katsayısı 1'e yakın olan ikodekstrin ise ideale yakın bir ozmotik ajandır (17).

Peritoneal sıvı absorpsiyonu ise net ultrafiltrasyonu azaltan bir işlevidir. Sıvı peritoneal lenfatiklerle direkt olarak emildiği gibi, aynı zamanda daha sonra lenfatiklere ve kapillerlere geçmek üzere karın ön duvarındaki dokular içine de absorbe olabilir. Peritoneal sıvı emiliminin miktarını hesaplamak güçtür, ancak 1-2 mL/dk olduğu tahmin edilmektedir. Bu şekilde, 4 saatlik bir bekletme sırasında yaklaşık 250-500 mL sıvı bu yolla emilebilir ve net ultrafiltrasyonu ve klirensi anlamlı olarak azaltabilir. İntraperitoneal basınç artışı, peritoneal sıvı emilimini arttırabilir (17).

2.2.3 Kronik Periton Diyalizi Tipleri

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi = SAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis = CAPD): Günde dört kez altı saatte bir 2-2,5 lt lik değişimlerin yapıldığı en yaygın kronik periton diyalizi tipidir. Solüsyon değişimi 30 dakika sürer ve aralarda hasta günlük aktivitesine devam ederken periton boşluğundaki sıvı plazmadaki üremik toksinlerle ozmotik eşitlenmeye gider. Kullanılan solüsyonların glukoz konsantrasyonları hastaların ultrafiltrasyon özelliklerine göre seçilir. Özellikle gece değişimlerinde %3.86'lık glukoz konsantrasyonlu solüsyonlar seçilerek uzun süre içinde glukozun absorbe olarak ozmotik gradientin kaybolması ve absorbe edilmiş olan sıvının vücuda geri dönmesi engellenmiş olur. Hastada glukozun hızlı absorbe edilmesine bağlı ultrafiltrasyon yetersizliği var ise ek bir değişim gündüz saatlerine eklenebilir(19,20).

Otomatik Periton Diyalizi (Automated Peritoneal Dialysis = APD): Beş litrelik diyaliz solüsyonu torbalarının özel otomatik periton diyalizi araçlarına (cycler) takılarak ev veya hastane şartlarında programlandığı sıklıkta ve volümde hastanın periton boşluğuna doldurulup boşaltılması ile yapılır. Bu araçlar aynı zamanda diyaliz sıvısını vücut sıcaklığına yükseltirler, verilen ve alınan sıvı miktarlarını ölçerler ve

mikroişlemcileri aracılığı ile ultrafiltrasyon miktarını hesaplarlar. İlâveten solüsyonun dışa veya içe akımında sorun var ise alarm vererek kullanıcıyı uyarırlar. Olumlu yönleri solüsyon değişimi saatlerinin hastanın gereksinimlerine göre günün aktif olmayanözelliikle uyku saatlerine kaydırılabilmesi, hastanın bu işleme kişisel katkısının en aza indirilebilmesiyle peritonit sıklığının en az, sağlanan klirensin en yüksek olduğu periton diyalizi tipidir. Hastanın eve ve diyaliz makinesine bağımlılığının tekrar ortaya çıkması,araca bağlı iken uyku kalitesini düşürebilmesi ise olumsuz yönleridir (19,20).

Otomatik periton diyalizinin en yaygın kullanılan tipi sürekli dönüşümlü peritondiyalizi (continuous cyclic peritoneal dialysis = CCPD) dir. Bu tipte hasta geceyatmadan önce kateterini özel bir set ile araca bağlar, gece boyunca iki-üç litrelik dörtbeş değişim yapılır, son olarak iki litrelik bir volum ertesi geceye kadar periton boşluğunda kalmak üzere hastaya verilir ve hasta kendisini araçtan ayırarak ek birdeğişim yapma gereği duymadan günlük yaşantısını sürdürebilir. Gece boyunca iki-üç litrelik sekiz-on değişim yapılan ve hastanın peritonboşluğunun gün boyu boş bırakıldığı bir diğer tipi de gece periton diyalizi (nightly peritoneal dialysis = NPD) dir.

Dalgasal periton diyalizi (tidalperitonealdialysis=TPD) gece peritondiyalizinin bir modifikasyonudur. Bir, bir buçuk litrelik bir volüm gece boyunca peritonboşluğunda bırakılır ve kalan yaklaşık yarım litrelik kısım sık aralıklarla değiştirilir.Klirens ve ultrafiltrasyon kapasitesi açısından olumlu yönleri olduğu kabuledilmektedir.

Aralıklı periton diyalizi (intermittent peritoneal dialysis = IPD) haftanın belligünlerinde sürekli ve düzenli olarak periton diyalizi görmesini gerektiren bir otomatik periton diyaliz tipidir. Yeterli klirensi sağlayabilmek için en az haftada 48 saatlik diyaliz gerektirdiğinden patrikte uygulaması zordur(19,20).

2.2.4. Periton Diyalizi Solüsyonları

Periton diyaliz solüsyonları, şeffaf, yumuşak plastik torbalarda korunur. Erişkin hastalar için SAPD solüsyonları 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 litrelik torbalar halinde bulunmaktadır.

Periton diyalizi solüsyonları su, elektrolitler, tampon madde ve ozmotik ajan içermektedir. Standart PD solüsyonlarının bileşimi Tablo 2.2’de görölmektedir. Ancak, standart PD solüsyonları asidik pH, yüksek ozmolalite, yüksek glukoz konsantrasyonu

ve glukoz yıkım ürünü içeriği nedeniyle biyo-uyumlu değildir. Bu biyo-uyumsuz özellikler zamanla peritonda yapısal ve işlevler değişikliklere yol açarak PD'nin kullanım süresinin kısılmasına neden olurlar. Üstelik, ozmotik ajan olarak kullanılan glukozun peritondan vücuda emilmesi hem ultrafiltrasyon için gerekli ozmotik gradientin kaybolmasına, hem de bazı komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, alternatif solüsyonların geliştirilmesine gereksinim doğmuştur. Osmotik ajan olarak gliserol, dekstran ve polipeptidler denenmişse de, klinik kullanıma ikodekstrin ve amino asit solüsyonları girmiştir (21).

İkodekstrin: Molekül ağırlığı yaklaşık 20.000 dalton olan ikodekstrin suda eriyen bir glukoz polimeridir. Periton membranındaki küçük porları kullanarak kolloidozmotik basınç gradienti ile ultrafiltrasyon sağlar. Daha az glukoz yıkım ürünü içerdiğinden ve ozmolalitesi düşük olduğundan periton membranı için daha biyo-uyumludur. İkodekstrin'in 8-12 saatlik bekletmede yaklaşık % 20'si vücuda absorbe olur. Bu nedenle, yavaş ve uzun süre devam eden bir ultrafiltrasyon sağlar. Yeterli ultrafiltrasyon için periton boşluğundan en az 8 saat bekletilmesi gerektiğinden SAPD hastalarında gece, APD hastalarında ise gün içi uzun değişimde kullanılması önerilir. Ayrıca, peritonite eşlik eden veya aquaporinlerin kaybına bağlı ultrafiltrasyon yetersizliklerinde de tercih edilmelidir. İkodekstrin, % 2.27'lik glukozlu solüsyona göre daha fazla üremik toksin klirensi sağlar (21).

Amino asit içeren solüsyonlar: Hastaların beslenme durumunun düzeltilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Glukoz içermediği, ozmolalitesi düşük ve pH'sı daha fizyolojik olduğu için daha biyo-uyumludur. Günde bir kez kullanılması ve solüsyonun periton içinde yaklaşık 4 saat bekletilmesi önerilir. Ultrafiltrasyon ve klirens etkileri % 1.36'lık glukozlu solüsyona eş değerdir. Özellikle malnütrisyonlu hastalar, diyabetik hastalar ve sık peritonit geçiren hastalarda kullanılması önerilir. Üre düzeyinde artma ve metabolikasidozda derinleşme gibi istenmeyen etkileri olabilir (21).

Nötral pH'lı solüsyonlar: Düşük pH, periton membranı için zararlı olan glukoz yıkım ürünlerinin ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna neden olur. Bunu önlemek için geliştirilen nötral pH'lı solüsyonlar iki torba içerir; bir torbada glukoz, kalsiyum klorür ve magnezyum klorür, diğer torbada ise bikarbonat, laktat gibi tampon maddeler ile sodyum klorür bulunur. Bu solüsyonlar peritoneal skleroz gelişimini önleyebilir ve

rezidüel renal fonksiyonun korunması bakımından yararlı olabilir (22,23). Ayrıca, asit-baz dengesinin daha iyi kontrolü ve daha az infüzyon ağrısı gibi avantajları da vardır. Bu nedenle, günümüzde nötral pH'lı solüsyonların standart olarak kullanılması önerilmektedir (21).

Tablo 2.2. Standart periton diyalizi solüsyonlarının içeriği

Bileşen	Konsantrasyon
Sodyum	132-134 mmol/L
Potasyum	0-2 mmol/L
Klor	95-106 mmol/L
Magnezyum	0,25-0,75 mmol/L
Kalsiyum	1,0-1,75 mmol/L
Laktat/Bikarbonat	35-40 mmol/L
Glukoz (dextroz)	1,36-3,86 (1,5-4,25) gr/dL

2.2.5. Peritoneal Eşitleme Testi (PET)

Periton membranının geçirgenliği bireyler arasında önemli değişkenlik gösterir. Geçirgenlik özelliği hastanın PD'ne uygunluğunu, uygulanması gereken PD rejimini belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Twardowski ve arkadaşları tarafından 1987'de tanımlanmış olan PET, 2 litre % 2.27'lik diyalizat kullanılarak yapılan 4 saatlik tek bir değişim ile periton membranının geçirgenlik özelliğinin belirlenmesini sağlar (24). Test sonucunda, 4. saat diyalizat kreatinin konsantrasyonunun plazma kreatinin konsantrasyonuna oranı (D/P kreatinin) hesaplanır ve bu orana göre periton membran geçirgenliği düşük (D/P kreatinin<0.50), düşük-orta (D/P kreatinin 0.50-0.65), yüksek-orta (D/P kreatinin 0.66-0.81) ve yüksek (D/P kreatinin>0.81) şeklinde sınıflandırılır (25). Düşük peritoneal geçirgenlikli olgularda ozmotik gradientin değişim süresince korunması nedeniyle mükemmel ultrafiltrasyon sağlanır, ancak üremik toksin atılımı yetersiz kalabilir. Yüksek peritoneal geçirgenlikli olgularda ise yeterli solütklirensi sağlanmasına karşın, ozmotik gradientin hızlı kaybolması sonucu ultrafiltrasyon yetersizliği görülebilir (25). Yüksek peritoneal geçirgenlik durumu, kötü prognostik bir göstergedir (26).

Özellikle ultrafiltrasyon yetersizliği olan olgularda, periton membranındaki çok küçük porlardan (su kanalları-aquaporin-1) su transportunu değerlendirmek için, % 3.86'lık diyalizat kullanılarak modifiye PET yapılması ve diyalizat örneklerinde sodyum konsantrasyonunun da ölçülmesi önerilmektedir (27).

2.2.6. Periton Diyalizinde Diyaliz Yeterliliği

Yeterli diyaliz en basit şekliyle böbrek yetmezliğine ve diyalize eşlik eden morbidite ve mortalitenin azaltılması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması olarak tanımlanabilir. Diyaliz yeterliliği sadece yeterli üremik toksin atılmasını değil, aynı zamanda yeterli volüm ve kan basıncı kontrolü, yeterli beslenme sağlanması, asit-baz dengesinin, aneminin ve böbrek yetmezliğine eşlik eden diğer komplikasyonların yeterli kontrolünü kapsar.

Periton diyalizi hastalarında diyaliz yeterliliği geleneksel olarak Kt/V üre ve kreatininklirens gibi küçük molekül ağırlıklı solütklirensi ile değerlendirilmektedir. Önceleri PD hastalarında diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde Kt/V üre ve kreatinin klirens birlikte kullanılmaktaydı. Ancak, 2006 yılı KDOQI kılavuzunda kreatinin klirens ölçümünün ilave prognostik bilgi sağlamadığı ve bu nedenle diyaliz yeterliliğinin tek başına Kt/Vüre ölçümü ile değerlendirilebileceği önerilmiştir (28).

Üre dağılım volümüne göre normalize edilen fraksiyonel üre klirensi olan Kt/V üre'nin hesaplanması için 24 saatlik diyalizatın ve idrar volümü 100 mL/gün'ün üzerinde olan hastalarda 24 saatlik idrarın toplanması gerekir. Kan, diyalizat ve idrarda üre düzeylerinin ölçülmesinden sonra aşağıdaki formüller kullanılarak Kt/V üre değeri hesaplanır (29):

$$\text{DiyalitikKt/Vüre} = [(D/P_{\text{üre}}) \times \text{Diyalizat drenaj volümü (L)}] / \text{Total vücut suyu}$$

$$\text{RenalKt/Vüre} = [(I/P_{\text{üre}}) \times \text{İdrar volümü (L)}] / \text{Total vücut suyu}$$

$$\text{Haftalık total Kt/Vüre} = (\text{DiyalitikKt/Vüre} + \text{RenalKt/Vüre}) \times 7$$

D: Diyalizat, P: Plazma, İ: İdrar üre konsantrasyonu

Kreatinin klirensi için benzer şekilde önce diyalitik ve renalkreatininklirenslerin hesaplanması ve daha sonra bunların toplanması gerekir. Kt/V üre'nin aksine

rezidüelrenal katkı, renal üre ve kreatininklrenslerin aritmetik ortalaması alınarak belirlenir. Bulunan değer, vücut yüzey alanına göre normalize edilir (29).

2006 yılında yeniden gözden geçirilen K/DOQI kılavuzunda, yeterli diyaliz için haftalık total Kt/V üre değerinin PD yönteminden bağımsız olarak 1.7'nin üzerinde tutulması önerilmiştir (28). Diyaliz yeterlilik göstergeleri PD'nebaşlandıktan sonra ilk ay içinde hesaplanmalı ve daha sonra ölçümler her 4-6 ayda bir tekrarlanmalıdır.

2.2.7. Periton Diyalizinde Volüm Dengesi

Periton diyalizinin sürekli doğası nedeniyle, HD'e göre daha iyi volüm kontrolü sağlanması beklenir. Ancak, özellikle RRF'un kaybindan sonra uzun süreli PD hastalarında yeterli volüm kontrolü sağlanması güçleşmektedir (30,31). Volüm durumunun biyoelektriksel impedans ile değerlendirildiği EuroBCM çalışmasında, hastaların yalnızca % 40'ının normovolemik olduğu, % 25'inde ise ciddi volüm yükü bulunduğu saptanmıştır (32).

Nötral bir volüm dengesi için ne kadar sıvı atılımı gerektiği tartışmalıdır. Ancak, hastaların çoğu için peritoneal ve üriner1.5 litrelik bir sıvı atılımı yeterli olabilir. Periton diyalizi hastalarında hipervoleminin başlıca nedenleri şunlardır:

1. Kalp yetersizliği, hipoalbuminemi, hiperglisemi gibi eşlik eden patolojiler
2. Aşırı tuz ve sıvı alımı
3. Yetersiz sıvı-sodyum atılımı (RRF kaybı, uygunsuz diyaliz reçetesi, hasta uyumsuzluğu, mekanik ve anatomik sorunlar, ultrafiltrasyon yetersizliği).

2.3.Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar

KBH olan bireylerde kardiyovasküler hastalıkların daha sık görüldüğü ve bu hastaların yaşam sürelerinin kısaldığı bilinmektedir (33). Hafif böbrek işlev bozukluğu bile kardiyovasküler risk artışına yol açan bir tıbbi durum olarak değerlendirilmektedir (33). Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara kullanımı, kalp yetmezliği (KY), endokrin ve metabolik bozukluklar gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri kronik böbrek hastalarında normal popülasyona göre daha fazla bildirilmektedir. Bunun dışında KBH'na ait çeşitli faktörleri de kardiyovasküler hastalık sıklığının artmasına

katkıda bulunmaktadır. Erken ve hızlanmış ateroskleroz bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler mortalite için oldukça önemli bir sebeptir. KBH'nın erken evrelerinden itibaren başlayarak giderek artan inflamatuvar süreç, prokoagülan bir durum oluşturmakta ve trombosit aktivasyonuna neden olarak ateroskleroz sürecini hızlandırmaktadır (34). KBH'da artmış olan bu inflamatuvar süreç diğer yandan koroner arter hastalığında artmış olan arteriyel kalsifikasyon, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu sürecine katkıda bulunmakta ve kardiyovasküler mortalitenin artışında önemli rol oynamaktadır (35).

Kardiyovasküler mortalite riskindeki artış genç KBH'lı hastalarda dahi belirgin olarak göze çarpmaktadır ve böbrek hastalığı olmayan 70, 80'li yaşlardaki insanların riskine benzer mortalite oranları görülmektedir. Bu yüzden KBH'lı hastalar KVH için yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir ve kronik böbrek hastalığının varlığı koroner arter hastalığı gibi bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (33,36).

KBH'da kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riski renal replasman tedavisi gerektirme riskinden daha fazladır. KBH'nın evresi arttıkça mortalite oranı da artmaktadır. GFH 90 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan yaklaşık 30.000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar 5 yıl süreyle izlenmiş. Evre 2, 3, 4 hastalarda renal replasman tedavisi gereksinimi sırasıyla %1.1, %1.3, %19.9 olarak bulunmuş. Mortalite oranı ise sırasıyla %19.5, %24.3 ve %45.7 olarak bulunmuştur. Ölen hastalarda koroner arter hastalığı (KAH), KY, DM ve anemi insidansı daha yüksek tespit edilmiştir (37).

Diyalize giren hastalardaki erken ölümlerin yaklaşık %50'sinden sorumlu olan kardiyovasküler hastalıklar bu hastaların 5 yıllık sağ kalımlarının kanser hastalarınınkinden daha kötü olmasına yol açmaktadır (33). Renal replasman tedavisi (hemodiyaliz/periton diyalizi) uygulanan hastalar kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı ölümler için en büyük riske sahip kronik böbrek hastalarıdır. Bu hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi, volüm yüklenmesi, ani kardiyak ölüm, aritmiler, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ve perikardit gibi kardiyovasküler hastalıkların sıklığı belirgin olarak artmıştır (33). Tüm bu sonuçlar, özellikle SDBY hastalarında genel popülasyona göre kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riskindeki 1000 kat artışı açıklamaktadır (38-39).

2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık, KBH'nın oldukça erken evrelerinde gelişmeye başlamaktadır. DM, yaşlılık, dislipidemi ve HT gibi KAH risk faktörlerine ek olarak KBH'na özgü bir takım risk faktörleri nedeniyle bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalık prevalansının yüksek olması beklenen bir durumdur (40). KBH oluşumu ile ortaya çıkan ve hastalığa özgü risk faktörleri arasında; albüminüri/proteinüri, inflamasyon, artmış volüm yükü, üremik toksinler, protrombotik faktörler, anemi, sekonder hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, oksidatif stres, sempatik aktivasyon ve hiperhomosisteinemi yer almaktadır (41-44).

KBH'nda arter duvarında kalınlaşma ve aortta sertleşme gibi kardiyovasküler hastalık bulguları renalreplasman tedavisinin başlamasından çok daha önce gelişmeye başlar. KBH'nın ikinci ya da üçüncü evresindeki yaşlı hasta grubunda kardiyovasküler hastalık için geleneksel risk faktörleri kardiyovasküler sebepli ölümlerin temel katkı sağlayıcılarıdır (33). KBH'nın özellikle dördüncü evresi ise hem geleneksel hem de geleneksel olmayan risk faktörleri ile ilgili iken, diyaliz hastalarına ait çalışmalar geleneksel olmayan risk faktörlerinin bu hasta popülasyonunda normal sağlıklı nüfusa göre çok daha fazla etkisini gösterdiğini desteklemektedir (33). Geleneksel risk faktörleriyle geleneksel olmayan risk faktörleri genellikle iç içe geçmiştir, ayrımları zordur ve aralarındaki önem farkı büyük oranda bilinmemektedir (33) (Tablo 2.3)

Tablo 2.3.Kronik böbrek hastalığında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler hastalık risk faktörleri (41,45)

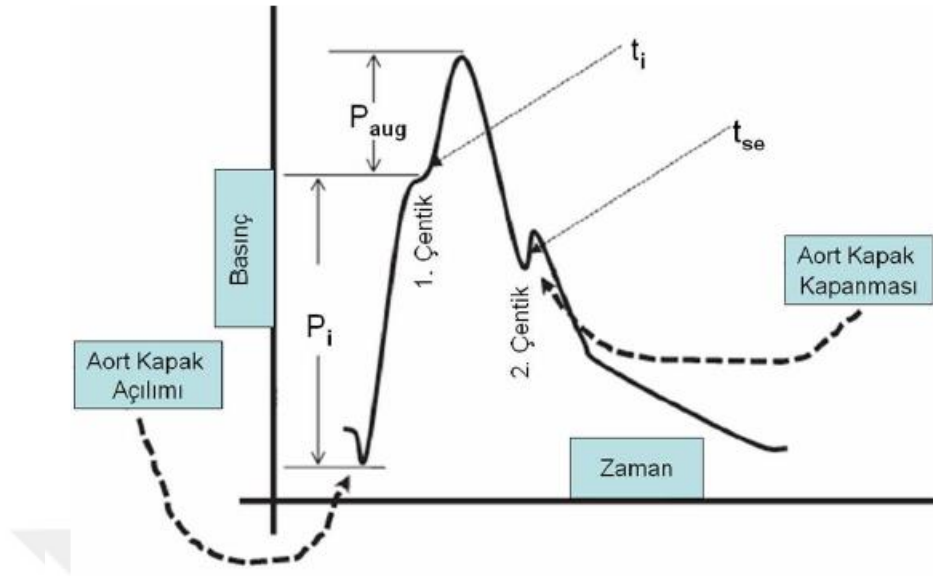
Geleneksel Risk Faktörleri	Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri
Yaşlılık	Albüminüri
Erkek cinsiyet	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Anormal kalsiyum/fosfor metabolizması
DM	Volüm Yüklenmesi/Elektrolit bozukluğu
Yüksek LDL	Oksidatif stres
Düşük HDL	İnflamasyon
Sol ventrikülHipertrofisi	Malnütrisyon
Sigara	Trombojenik faktörler
Hareketsizlik	Uyku bozukluğu
Menopoz	Bozuk Nitrit oksit/Endotelin dengesi
Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü	Lp(a) Lipoprotein
	Anemi

Bu risk faktörlerine ek olarak kronik böbrek hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirildiği çalışmalarda GFH azalmasının kardiyovasküler hastalık gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olması ile ilgili giderek artan kanıtlar mevcuttur (41).

2.4. Arteriyel Sertlik, PWV

Arteriyel sertlik esnek bir doku olan damar duvarının genişlemeye karşı direncini gösterir. Genişleyebilme özelliği olan arteriyel sistem, kalbin sistolü ile iletilen kanı içine alarak elastik özelliği sayesinde genişlemekte ve böylece kanın dokulara düzgün bir akımla ulaşmasını sağlamaktadır. Sol ventrikül kontraksiyonlarına rağmen dokulara oksijen ve besin gereksinimlerinin sürekli sağlanmasının temini açısından arteriyel sertlik kardiyovasküler fizyoloji için çok önemli bir role sahiptir. Sol ventrikül kontrakte olduğunda büyük arterlerde basınç artar. Bu sırada büyük arterlerde elastisite sayesinde genişleme olmakta ve sistol sırasında kalpten pompalanan kan aortada vücuttaki bütün damarlara iletilen basınç dalgası oluşturmaktadır (P_i). Nabız dalga davranışı ventriküler kontraksiyon ve arterlerin elastisitesinden etkilenir. Basınç büyük arter bifurkasyonları ve yüksek dirençli arterler tarafından rezorbe edilir ve basıncın arteriyollere iletilmesi engellenir, geç sistol veya erken diyastolde aort köküne geri yansiyarak burada basınç artışına ve dolayısıyla koronerlerin perfüzyonuna katkıda bulunur. Bu basınç artışına augmentasyon basıncı (P_{aug}) denmektedir (46).

Normal gençlerde, yani elastisitesi normal olanlarda pik sistolik kan basıncı sadece ileri yayılan basınç dalgası tarafından oluşturulur. Bu dalga yayılım hızı elastik arterlerde yavaş olduğundan distalden geri yansıdığında aort köküne diyastolde ulaşarak diyastolik basınç artışı oluşur ve böylece koroner perfüzyon desteklenir. Geç sistolde aortik kan azalmasıyla aortik nabız basıncı azalmaya başlar. Bu azalma aort kapağının kapanmasıyla oluşan 2. çentiğe kadar devam eder. Aort kapağı kapanınca hafif bir basınç artışı olup daha sonra diyastolik seviyelere geriler (şekil 1) (46) .



Şekil 1. Aortik basınç trasesi ve ana bileşenleri. P_i ; İleriye dalga'nın basıncı, P_{aug} ; Yansıyan dalga'nın erişmesiyle oluşan basınç artışı, t_i ; yansıyan basınç dalgasının Aort köküne geri gelme zamanı, t_{se} ; sistolik ejeksiyon zamanı (46)

Arteriyel sertlik artışı aterosklerozdan önce ortaya çıkar ve ateroskleroz için risk faktörü olarak değerlendirilir (47). Klasik risk faktörleri ateroskleroz hakkında dolaylı olarak bilgi verir oysaki arteriyel sertlik doğrudan damar yapısı hakkında bilgi verir. Bu nedenle arteriyel sertliğin sadece klinik durumlarda değil asemptomatik hastalarda da kardiyovasküler riski belirlemede kullanımının yararlı olduğu düşünülmektedir. Arteriyel sertliğin sol ventrikül fonksiyonları ve koroner sirkülasyon üzerine olumlu etkileri vardır. Yaşla birlikte arterlerde elastin parçalanarak azalır ve yerini kollajen alır (48,49,50). Bu süreç zamanla aortik sertlikte ve santral augmentasyon basıncında artışa neden olur. Bu değişikliğin klinik yansıması ise sistolik kan basıncı ve nabız basıncı artışı şeklinde görülür (46).

Sistoldeki yüksek basınç sol ventrikül hipertrofisi, oksijen gereksiniminin artması, diyastolik fonksiyon bozukluğu ve tüm bunların sonucunda sol ventrikül yetersizliğine neden olur. Diyastoldeki basınç düşüklüğü ise koroner perfüzyon azalması ve miyokardiyal iskemiye neden olur. Ayrıca kan basıncı ve nabız basıncı yüksekliği büyük arterlerde artmış shear stres sonucu ateroskleroz gelişimine, plak rüptürüne ve akut arter tıkanıklığına neden olmaktadır.

Arteriyel sertliğin birçok göstergesi vardır. Klinikte arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde en önemli testler PWV ve A_i ölçümüdür. PWV nabız basınç

dalgasının arter içerisinde yayılım hızı demektir. Arteriyel sertliğin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve palpe edilebilen arterler üzerine yerleştirilen basınç tonometreleri ile sürekli nabız sinyallerinin kaydedilmesiyle ölçülür (51). Arteriyel sistemde iki nokta arasında, örneğin karotis arterle femoral arter arasındaki mesafenin, basınç dalgasının bu mesafeyi kat etme süresine bölünmesiyle elde edilir (52). PWV ölçümü en yaygın, basit, tekrarlanabilir ve noninvazif sertlik değerlendirme yöntemi olarak kabul edilmektedir (53).

2.4.1. Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler

Aort sertliğini etkileyen faktörler üç ana gruba ayrılır.

I- Fizyolojik özellikler: Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kan basıncı

II- Çevresel faktörler: Beslenme, sigara, egzersiz kapasitesi

III- Hastalıklar: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik (54).

2.5. Hipertansiyon

Hipertansiyona kronik böbrek hastalıklarında oldukça sık rastlanmakta olup renal fonksiyonlardaki ilerleyici azalma hipertansiyon prevalansında artışa yol açmaktadır (55). Son dönem böbrek yetmezliğinde kronik volüm yüklenmesi HT'nun en önemli nedenidir (56). Üremik hastaların büyük kısmı diyaliz tedavisine başlandıktan ve fazla sıvı uzaklaştırıldıktan sonra normotansif olurlar. Ancak buna rağmen diyaliz hastalarında yüksek HT prevalansına rastlanmaktadır.

2.5.1. Hipertansiyonun patofizyolojisi

Diyaliz hastalarında HT'nun patogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır.

a. Volüm yüklenmesi; Diyaliz hastalarında volüm yüklenmesi HT'nun en önemli nedenidir. Periton diyalizi hastalarında kuru ağırlığa ulaşılması, diyaliz tedavisinin yeterliliğinin belirlenmesinde en önemli göstergelerden biridir. Periton diyalizi hastalarında, tedavinin erken döneminde hemodiyaliz (HD) hastalarına göre daha iyi

kan basıncı kontrolünün sağlanması, daha iyi volüm kontrolü, rezidüelrenal fonksiyon ile idrar çıkışı olması ve vazokonstriktör madde klirensi ile ilişkilendirilmiştir. Periton diyalizi tedavisinin geç döneminde ortaya çıkan bozulmuş kan basıncı kontrolünden ise; esansiyel HT'nin varlığı, EPO tedavisi, RRF'de ilerleyici azalma, hiperparatiroidizm, dijital benzeri maddelerin birikmesi gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler arasında periton zarı geçirgenliğinin azalmasıyla ultrafiltrasyonun (UF) azalması ve RRF'nin ortadan kalkması volüm yüklenmesinde önemli yere sahiptir (57). Slingeneyer ve ark. PD tedavisine başladıktan 2 yıl sonra UF'nin ilerleyici olarak gerilediğini göstermişlerdir (58). Bu nedenle kuru ağırlık belirlenerek övoleminin sağlanması tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Övoleminin sağlanmasında ozmotik (glukoz) ve kolloidozmotik (*icodextrin*) solüsyonlar kullanılmaktadır. Diyabetik ve diyabetik olmayan PD hastalarında, glukoz yerine *icodextrin* içeren solüsyonların kullanımı ile ultrafiltrasyonunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (59). *İcodextrin*, yüksek molekül ağırlığı sayesinde transkapiller UF'de ve kolloid ozmozda artışa yol açarak, PD hastalarının volüm kontrolünde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Makromolekül içeren diyaliz solüsyonları, periton zarındaki küçük porlar aracılığıyla gerçekleşen su transportunda artışa yol açar. Sodyum, aquaporinlerden ozmotik stimülasyonla atılır. Ultrafiltrasyon, diyaliz sıvısının periton boşluğunda yeterli süre tutularak, sodyumun periton zarındaki küçük porlardan diyalizat sıvısına geçmesiyle gerçekleşir.

b.Endotel hücre fonksiyon bozukluğu; Kronik böbrek hastalığında vazokonstriktörlerin sentezinde artma (endotelin-1) (60,61), vazodilatör sentezinde azalma görülür (62).

c.Eritropoetin; Renalyetmezlikli hastalarda eritropoetin (EPO) tedavisi ile birlikte kan basıncında 10 mm Hg veya daha fazla artış görülmektedir. Kan basıncındaki yükselme, hematokrit ve eritrosit kitlesindeki artış ile paralellik gösterir. Bu durum EPO ilişkili kan basıncı yüksekliğinin, tedavi sonrası hematokrit ve eritrosit kitlesindeki artışa bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkiyi destekleyen birkaç mekanizma bulunmaktadır; kan viskozitesinde artış, hipoksik vazodilatasyonun ortadan kalkması, hemoglobinin nitrik oksitidüz kas hücrelerinden uzaklaştırarak sistemik vasküler dirençte artışa yol açması bu mekanizmalardan bazılarıdır. Suçlanan diğer faktörlerden bir tanesi de EPO tedavisinin endotelin düzeyini arttırarak kan basıncında yükselmeye

yol açmasıdır. Ancak, eritropoetin tedavisinin endotelin düzeyi üzerindeki etkisi ile ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Eritropoetin endotelin düzeyini arttırdığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, bu etkinin gösterilmediği çalışmalar da bulunmaktadır (63, 64).

d.Hiperparatiroidizm; İntraselüller kalsiyum artışına yol açar (65), böylece arter duvar kalsifikasyonu ile hem HT'ye hem de SVH'ye yol açar.

e.Daha önceden eşlik eden esansiyel hipertansiyon varlığı diyaliz hastalarında görülen HT'nin diğer bir nedenidir.

2.5.2. Kan basıncı ölçümü

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBÖ), beyaz önlük hipertansiyonunu, sistolik kan basıncı yükünü, kan basıncındaki anlık değişiklikleri ve dipping fenomenini göstermesi bakımından konvansiyel kan basıncı ölçümüne göre daha üstündür. AKBÖ, gözlemcinin yanlılığını ortadan kaldırmakta ve yaklaşık olarak gün boyu yapılan ölçümlerin %90'dan fazlasının ortalama kan basıncı değerini göstermektedir. Periton diyalizi hastalarında HT prevalansı %29-88 arasında değişmektedir (66). *ESRD CoreIndicators Project* çalışmasında, 1219 PD hastasının değerlendirilmesinde hastaların %73'ünde gündüz AKBÖ verilerine göre kontrolsüz HT saptanmıştır. Bu çalışmada SVH ile SKB ve DKB arasında güçlü ilişki saptanmıştır. SVH ve kan basıncı ilişkisi AKBÖ'de saptanırken, bu ilişki konvansiyonel kan basıncı ölçümünde saptanmamıştır. Ayrıca AKBÖ'nün hedef organ hasarı ile daha iyi kolerasyon gösterdiği saptanmıştır (67).

2.6. PRO BNP

ANP, BNP ve CNP olmak üzere üç çeşit natriuretik peptid myokard tarafından salgılanmaktadır. ANP'nin yarı ömrü, preload ve afterloada olan etkileri BNP'den daha azdır. CNP'nin ise kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi minimaldir(68,69). Bu moleküllerin biyolojik etkileri içerisinde GFR'nin artırılması, natriürez, diürez, sağladığı vasodilatasyon ile kardiyak preload ve afterloadın azaltılması, RAA sisteminin supresyonu, vasküler düz kas hücrelerindeki mitogenezin inhibisyonu, growth hormon

bağımlı kardiyak fibroblastlardaki hipertrofinin inhibisyonu ve kardiyak remodelling vardır(70).

BNP'nin 17 aalık kısmı bütün natriuretik peptidlerde ortak olan halka yapısını içeren 32 aminoasitlik bir polipeptiddir (71). Temel depolanma yeri atriyum olan ANP'den farklı olarak temel kaynağı kalp ventrikulleridir. Bu nedenle diğer natriuretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir parametre olarak kabul edilmektedir. Sol ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılır.

Plazma BNP düzeyi konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sistolodiyastolik fonksiyon bozukluğu ile orantılı olarak artmaktadır(72).

Akut miyokard iskemisi sonrası artan NT-proBNP düzeyi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu sol ventrikül hipertrofisi veya böbrek yetmezliğinden ayırmada yararlı olabilmektedir(73). BNP hemodiyaliz hastalarında mortalite tahmininde kullanılabilir(74).

NT-pro-BNP'nin periton diyalizi yapan hastalarda çok güçlü prognostik öneme sahip olan sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyon ile korele olduğu düşünülmektedir(75).

Dolaşımdan uzaklaştırılması ANP'ye benzer şekilde gerçekleştirilmektedir. Natriuretik klirens reseptörü olarak bilinen C tipi reseptörler BNP ile kompleks oluşturunca hücre içine reseptör-peptid kompleksi olarak fagosite edilir. Ardından içerisinde çinko ihtiva eden ve daha çok böbrek tübüllerinde ve damar endotel hücrelerinde bulunan endopeptidazlar tarafından parçalanırlar(71). BNP'nin plazma seviyesi ANP'den daha fazla ve yarılanma ömrü de daha uzundur. BNP sentez yan ürünü olan NT pro-BNP, BNP'den daha kararlı bir molekül olup yarı ömrü de daha uzundur(76).

C-tip natriuretik peptid natriuretik peptid ailesinin üçüncü üyesi olup, orijinal olarak domuz beyninden izole edilmekle beraber esas olarak endotel hücreleri ile ilişkilidir(77). Vasodilatör özelliği gösterilmiş olmakla beraber esas etkisinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansif ve normotansif hastalarda serum düzeylerinde belirgin fark saptanmamıştır(71).

Kalp kası hücreleri dolaşımdaki BNP'nin temel kaynağıdır. Güncel bilgiler kalpteki fibroblastların da BNP üretebildiklerini göstermiştir(71). Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin dolaşımdaki BNP düzeyine ne oranda katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Hem ANP hem de BNP salgılanması için asıl uyarıcı olan kalp kası duvar gerilimidir(78). Artmış duvar gerilimi pek çok kalp hastalığının ortak özelliği olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların klinik göstergesi olarak kabul edilebilir. BNP'nin kan düzeyinin ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir(79).

ANP ile BNP depolanması ve salgılanması arasında farklılıklar mevcuttur. ANP atriyal granüllerde depolanır ve atriyal gerilme ile ANP granülleri hızla boşalır. ANP geni göreceli olarak daha yavaş aktive olmaktadır(71). Bunun tersine BNP hücrelerde sadece granüllerde az miktarda depolanır ve peptid salgılanmasının artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. ANP ile karşılaştırıldığında BNP gen aktivasyonu daha hızlı oluşmaktadır(71).

İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro BNP" şeklinde anisalinışlar şeklinde üretilmektedir. Metabolizması sonucu biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasitten oluşan BNP molekülü salınmaktadır. Molekülün biyolojik etkileri diürez, vazodilatasyon, renin ve aldosteron üretimi ile kalp ve vasküler kas hücre büyümesinin inhibisyonudur. Santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile sıvı elektrolit dengesini sağlar. Özellikle volüm fazlalığı durumunda BNP'nin damar gevşetici etkisi belirginleşmekte ve kan basıncında belirgin düşme sağlamaktadır. BNP sempatik tonusu, RAA (renin anjiotensin aldesteron) sistemini, katekolamin ve endotelin gibi vazokonstriktör moleküllerin sentezini inhibe eder. Renal etkileri arasında glomerül filtrasyon hızı ve sodyum atılımını artırması sayılabilir(80,81).

3. GEREÇLER ve YÖNTEM

Çalışma öncesi Tıp Fakültesi Dekanlık lokal etik kurul onayı alındı (Etik kurul onay numarası: 2015/440) ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak yöntemler hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi, fizik muayenelerin yapılabilmesi için gerekli yazılı izin belgesi alındı. Tüm hastaların isim, soy isim, yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri kaydedildi.

3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Periton Diyalizi Ünitesi'nde SDBY ile PD tedavisi uygulanan 27'si kadın, 43'ü erkek olmak üzere toplam 70 hasta dahil edildi.

Rutin poliklinik kontrolüne gelen hastaların demografik özellikleri, tam kan sayımı, kan biyokimyası, İdrar ve peritoneal ultrafiltrasyon volümleri kaydedildi. Peritoneal eşitleme testi (PET), RRF tayini yapıldı. Ekokardiyografik inceleme ve ambulator kan basıncı ölçümleri yapıldı. Renal ve diyalitik sodyum atılımları belirlendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, SDBH etyolojisi, önceki RRT öyküsü, RRT süresi, PD süresi hasta dosyalarından elde edildi.

Vücut ağırlığı ve uzunluk ölçümleri, diyaliz sıvısı drene edildikten sonra karın boş iken yapıldı. Vücut kitle indeksi, $[\text{ağırlık (kg)} / \text{uzunluk (m)}^2]$ formülü ile; vücut yüzey alanı, DuBois nomogramlarından hesaplandı.

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Hastalardan testlerin yapıldığı gün sabah aç karnına alınan kan örneğinde hemoglobin, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, total kolesterol, LDL, parathormon, ferritin ve NT-ProBNP düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı sonuç sistemi üzerinden öğrenildi.

3.3. Peritoneal Eşitleme Testi (PET)

Periton membranının geçirgenlik özelliği, 4 saatlik PET ile değerlendirildi. Dördüncü saat diyalizat kreatinin konsantrasyonunun plazma kreatinin konsantrasyonuna oranı (D/P kreatinin) ve 4. saat diyalizat glukoz konsantrasyonunun 0. saat diyalizat glukoz konsantrasyonuna oranı (D_4/D_0 glukoz) hesaplandı. Bu sonuçlara göre hastanın peritoneal geçirgenlik özelliği belirlendi.

D/P kreatinin < 0.50	Düşük
D/P kreatinin 0.50-0.65	Düşük-orta
D/P kreatinin 0.66-0.81	Yüksek-orta
D/P kreatinin > 0.81	Yüksek

olarak kabul edildi.

3.4. Kinetik Testler (Diyaliz Yeterliliği, Rezidüel Renal Fonksiyon ve Sodyum Atılımı)

Rezidüel renal fonksiyon, Kt/V üre (renal, diyalitik ve total), kreatinin klirens (renal, diyalitik ve total) ve sodyum atılımını (renal, diyalitik ve total) hesaplamak için 24 saatlik diyalizat ve idrar örnekleri toplandı. Haftalık total Kt/V üre, renal ve diyalitik üre klirenslerinin toplamı olarak hesaplandı ve total vücut suyuna (üre dağılım volümü) göre normalize edildi. Total vücut suyu, Watson formülleri ile hesaplandı (82). Haftalık total kreatinin klirensi, diyalitik kreatinin klirensine rezidüel renal fonksiyonun eklenmesi ile belirlendi. Total sodyum atılımı, renal ve diyalitik sodyum atılımlarının toplamı olarak belirlendi. Diyalitik sodyum atılımı, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Diyalitik sodyum atılımı} = (V_{dr} \times C_{dr}) - (V_{in} \times C_{in}) \quad (12)$$

V_{dr}: Drene edilen diyalizat volümü (L/24 saat)

C_{dr}: Drene edilen diyalizatta sodyum konsantrasyonu (mmol/L)

V_{in}: İnfüze edilen diyalizat volümü (L/24 saat)

C_{in}: İnfüze edilen diyalizatta sodyum konsantrasyonu (132 mmol/L)

Rezidüel renal fonksiyon, diyalitik ve total kreatinin klirens, renal, diyalitik ve total sodyum atılımları 1.73 m² vücut yüzey alanına göre normalize edildi.

3.5. Kan Basıncı Ölçümü

AKBÖ ile kan basıncı profilinin değerlendirilmesi amacı ile davet edilen hastalar, normalde bir günlerini nasıl geçiriyorlarsa benzer aktivitelerde bulunmaları konusunda uyarılarak, sabah saat 10:00'da AKBÖ cihazı takıldı. WatchBP 03 cihazı ve bu cihaza ait bilgisayar programı çalışma için kullanıldı. Uygun ölçüdeki manşon dominant olmayan kola yerleştirildi. Cihaz 08.00 ile 23:00 saatleri arası her 20 dakikada bir, 23:00-08:00 saatleri arasında ise saatte bir kan basıncı kaydı yapacak şekilde programlandı. Çalışmaya dahil edilen bütün bireyler 23:00 - 07:00 saatleri arası uyumaları veya dinlenmeleri, bu saatlerde aktif olmamaları konusunda uyarıldı. Ölçümlerden gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama SKB, DKB ve OKB ile kalp hızı değerleri elde edildi.

3.6. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme, periton boşluğundaki diyalizat boşaltıldıktan sonra VIVID S6 cihazı kullanılarak aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol atriyum çapı ve ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü.

3.7. PWV Ölçümü (Arteriyel Sertlik Ölçümü)

PWV (Micro Medical Pulse Trace, Rochester, UK) arteriyograf cihazı kullanılarak ölçüldü. Bu cihaz ossilometrik yöntemle üst ekstremiteden, brakial arter üzerinden tüm arteriyel sertlik parametrelerinin ölçülmesini sağlamaktadır. Hastalar çalışma için ayrılmış sessiz, dış uyaranlardan uzak bir odada en az 5 dk istirahatte bekledikten sonra

ölçümleri yapıldı. İşlem öncesinde hastaların yarım saat süre ile tütün ve kahve gibi stimülanları almadığına dikkat edildi.

3.8. İstatistik

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri için SPSS 15.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) olarak verildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım ortanca (%25-%75) olarak tanımlandı. Normal dağılıma uygunluğu 'Kolmogorov-Smirnov' testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılığı değerlendirmede One Way Anova (Tukey testi) kullanıldı. Nonparametrik testler için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Korelasyon için Pearson korelasyon analizi uygulandı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Sodyum atılımının sağkalım sürelerine etkisini belirlemek için basit ve çoklu lineer regresyon analizi yapıldı ve ilişkiyi modellemek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sodyum grupları arasındaki sağkalım olasılıklarını karşılaştırmak için log rank testi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Çalışmaya 27'si kadın (%38,6), 43'ü erkek (%61,4) olmak üzere toplam 70 PD hastası alındı. Bu hastaların yaş ortalaması $54,8 \pm 12,02$ yıl (22-82 yıl) olup, median PD süresi 31,5 ay (20-56,2 ay) idi. Hastalardan 50'si (%71,4) CAPD; 20'si (% 28,6) APD yapmaktaydı. En sık etyolojik neden %28,5'lik oranla Tip II Diyabetes Mellitus idi. Hastaların SDBY göre dağılımı Tablo 4.1 de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların SDBY etyolojisine göre dağılımı.

	Sayı	Yüzde
Hipertansiyon	10	14.3
DiyabetesMellitus (tip2)	20	28.5
DiyabetesMellitus (tip1)	1	1.4
PKBH	7	10
Glomerulonefrit	1	1.4
Obstrüktif Üropati	1	1.4
Bilinmeyen	30	42.8
Toplam	70	100

PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı

4.2. Periton Diyaliz Ölçütleri

Hastaların boy ortalaması $1,65 \pm 0,089$ m (1,47-1,86 m) , kilo ortalaması $75,5 \pm 16,7$ kg (39-122 kg), ortalama BMI $28,2 \pm 5,6$ kg/m² (17,3-44,3 kg/m²), VYA ortalaması $1,80 \pm 0,22$ m² (1,20-2,45 m²) olarak belirlendi.

Diyalizat volüm infüzyon ortalaması $8971 \pm 2609,7$ ml/gün , ortalama diyalizat drenaj volümü $9939 \pm 2726,26$ ml/gün idi.

Toplam 3 hasta (%4,3) low, 27 hasta (%38,6) low average, 30 hasta (%42,9) high average, 10 hasta (%14,3) high peritoneal geçirgenlik olarak hesaplandı. Hastaların 48'inin (%68,5) idrar volümü 200 ml/günün üzerindeydi.

Hasta popülasyonunda periton diyaliz ölçütleri tablo 4.2 de verilmiştir.

Tablo 4.2. Periton diyaliz ölçütleri.

		Sınırlar
İdrar Volüm (ml/24saat)	575 (0-1125)	0-3250
Net Ultrafiltrasyon (ml/24saat)	1696.9 ± 823.9	200-3970
Total Kreatinin klirens (L/hafta/1,73m ²)	64.4 (54-12.8)	19-363
Diyalitik Kreatinin klirens(L/hafta/1,73m ²)	44.8 ± 10.8	15-72.9
Renal KT/V üre	0.35 (0-1)	0-3.1
Diyalitik KT/V üre	1.53 ± 0.32	0.89-2.3
Total KT/V üre	1.99 (1.7-2.52)	1.26-4.8
İdrar Sodyum (mmol/L)	39.8 ± 31.6	0-102
Diyalitik Sodyum (mmol/L)	132.1 ± 4.58	122-144
Total Sodyum Removal (mmol/24 saat/1,73 m ²)	154.7 ± 72.9	7.6-414

Veriler Ortalama $\pm$ SS ve Median (percentil 25-75) olarak verilmiştir.

4.3. Kan Basıncı Ölçümü ve Biyokimya Sonuçları

Hastaların çalışma sırasında alınan biyokimyasal değerleri, Ambulatuvar Kan Basıncı ölçümü ve PWV ölçümü sonuçları tablo 4.3 de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.Hasta popülasyonunda kan basıncı, PWV değerleri ve biyokimyasal ölçümler.

		Sınırlar
BUN (mg/dL)	49.2 ±16.2	10-88
Kreatinin (mg/dL)	7.9±3.4	1.3-15
Sodyum (mmol/L)	137.2±4.1	124-145
Potasyum (mmol/L)	4.3±0.6	2.8-5.7
Kalsiyum (mg/dL)	8.6±0.7	6.8-10
Fosfor (mg/dL)	4.3±1.2	1.8-8.2
Kalsiyum x Fosfor	37.3±10.8	15.1-77
Total kolesterol (mg/dL)	193.2±50.5	35-352
LDL (mg/dL)	115±40.9	43-244
Total Protein (gr/dL)	6.67±0.62	4.8-7.9
Albumin (gr/dL)	3.70±0.41	2.3-4.3
Hemoglobin (gr/dL)	11.4±1.63	6.9-14.9
Parathormon (pg/mL)	339.5 (186-531)	27.5-1768
Ferritin (ng/mL)	294(131.7-536.5)	14-1618
PRO-BNP (pg/mL)	6625 (2118.2-4.865)	1025-35000
PWV (m/s)	10.3±1.8	7.1-13.8
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132.3±23.78	67-176
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	78.3±13.8	41-104
Ortalama arterial basıncı (mmHg)	95.3±16.3	50-133

Ölçülebilen veriler Ortalama ± SS ve Median (percentil 25-75) olarak verilmiştir.

4.4. Sodyum Atılımına Göre Karşılaştırma

Hasta popülasyonunda median total sodyum atılımı 155,7 mmol/24 saat/1,73m² (98,1-202,7) olarak hesaplandı. Hastalar normalize sodyum atılımına göre düşük (<155,7 mmol/24 saat/1,73m²) ve yüksek (>155,7 mmol/24 saat/1,73m²) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmada CAPD yapan grupla APD yapan grup arasında anlamlı fark tesbit edilmedi (p:0,064). Periton geçirgenlik özelliği ile sodyum atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,605).

Sodyum atılımı düşük ve yüksek olan hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, LDL, Total kolesterol, Total protein, albumin, Hemoglobin, ferritin, parathormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi. ($p>0,05$)

Yapılan analizde NT-Pro BNP düzeyi Sodyum atılımı düşük olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tesbit edildi ($p:0,02$). Yine sodyum atılımı düşük olan grupta Net ultrafiltasyon miktarı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,05$).

İki grup arasında ekokardiyografik parametreler yönünden yapılan karşılaştırmada EF sodyum atılımı düşük olan grupta yüksek tesbit edildi ($p<0,05$). Sol atriyum çapı ve sol ventrikül diyastol sonu çapı ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$)

Ambulatuvar kan basıncı değerlendirmesinde sistolik kan basıncı ve ortalama arteriel basınç sodyum atılımı yüksek olan grupta anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Ancak diyastolik kan basıncı arasında anlamlı fark saptanmadı.

Total sodyum atılımı düşük olan grupta PWV değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak ölçüldü ($p<0,01$).

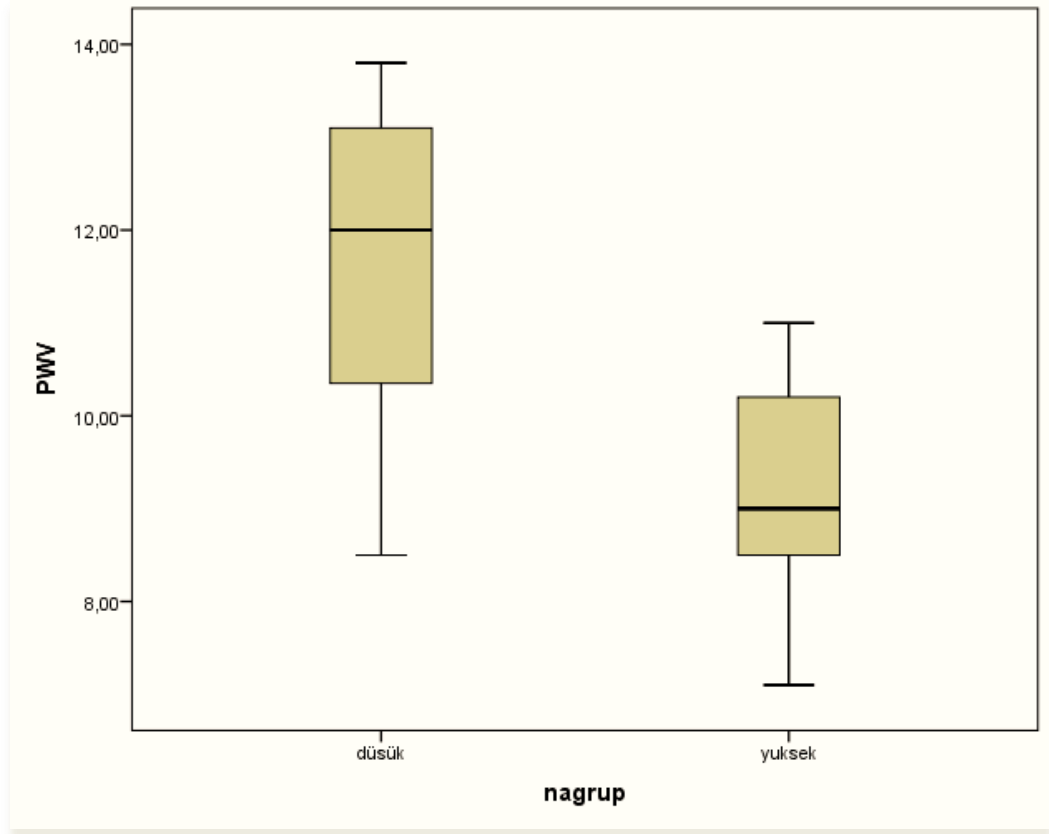
Hasta grupları arasında yapılan biyokimyasal, ekokardiyografik, kanbasınçları ve PWV ölçümleri arasındaki karşılaştırma tablo 4.4 de verilmiştir.

Tablo 4.4. Total sodyum atılımı ile biyokimyasal, ekokardiyografik bulguların ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü ve PWV değerlerinin karşılaştırılması.

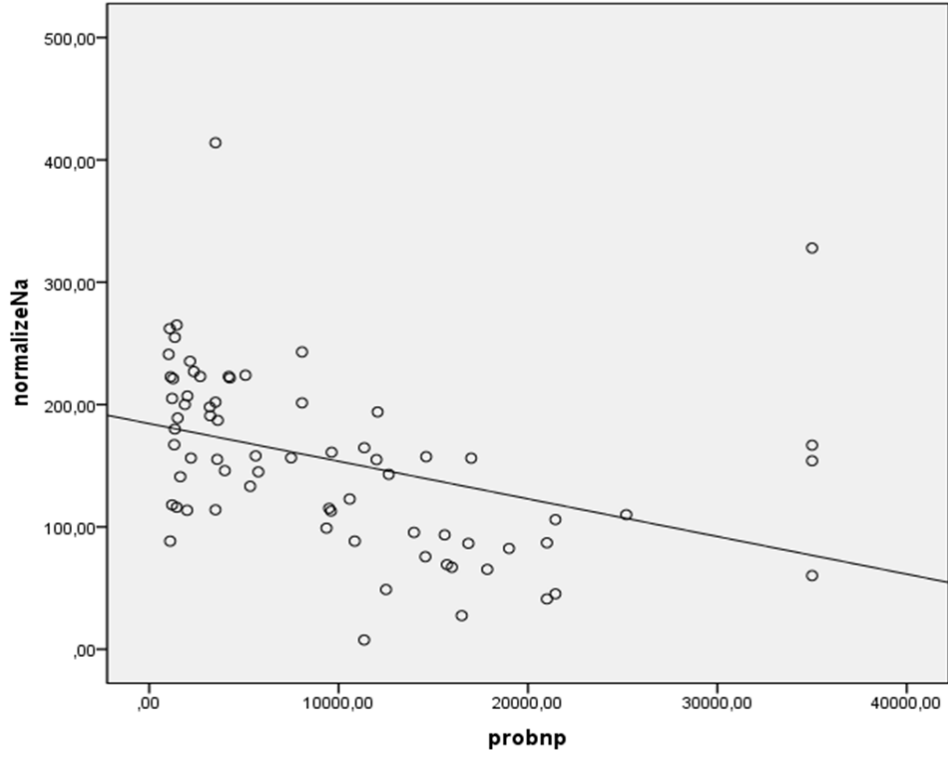
	Düşük grup	Yüksek grup	p
Cinsiyet (kadın)	14 (%40)	13(37.1)	0.999
Yaş (yıl)	54.2±12.0	55.51±12.1	0.651
Sodyum (mmol/L)	136.7±4.8	137.6±3.2	0.341
Potasyum (mmol/L)	4.31±0.66	4.44±0.53	0.338
Kalsiyum (mg/dL)	8.58±0.67	8.62±0.75	0.791
Fosfor (mg/dL)	4.38±1.17	4.31±1.25	0.798
Kalsiyum×Fosfor	37.44±10.1	37.23±11.5	0.935
LDL (mg/dL)	111.5±43.1	119.3±38.8	0.433
Total kolesterol(mg/dL)	186 (163-207)	194 (165-226)	0.267
Total Protein (gr/dL)	6.68±0.63	6.66±0.61	0.906
Albumin (gr/dL)	3.7 (3.5-4.0)	3.7 (3.5-4.1)	0.944
Hemoglobin (gr/dL)	11.09±1.56	11.74±1.65	0.096

Ferritin (ng/mL)	359 (192-565)	232 (96-422)	0.082
PTH (pg/mL)	322 (185-431)	361 (185-575)	0.194
PRO-BNP (pg/mL)	12974.45±8723.53	6298.62±8251.76	0.02
Net ultrafiltrasyon (mL)	1411.42±790.6	1982.37±764.6	0.03
İdrar Volümü (mL)	789.4±718.5	669.08±825.6	0.518
EF (%)	57.9±7.0	53.5±9.3	0.031
SKB (mmHg)	138.4±21.5	126.2±24.6	0.031
DKB (mmHg)	80.57±12.18	76.20±15.15	0.188
MAP (mmHg)	99.05±14.80	91.68±17.25	0.050
LVDD (cm)	4.79±0.47	4.78±0.47	0.960
LA (cm)	3.47±0.46	3.39±0.41	0.464
PWV (m/s)	12 (10.2-13.2)	9.0 (8.5-10.2)	0.001

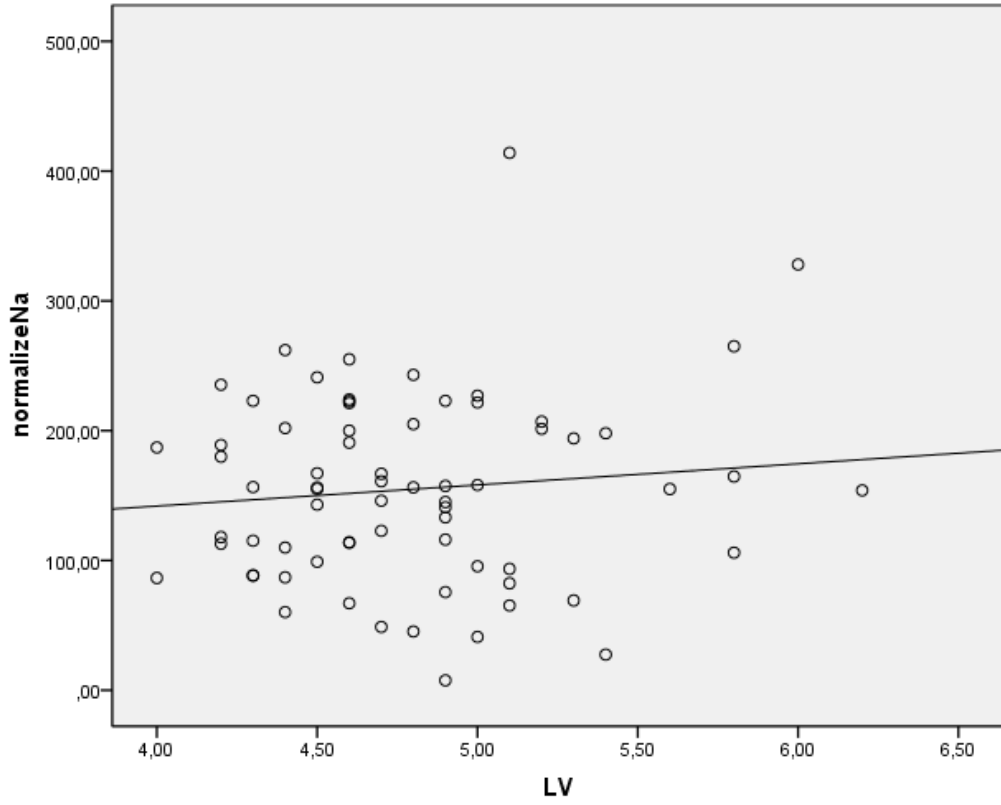
Ölçülebilen veriler Ortalama ± SS ve Median (percentil 25-75) olarak verilmiştir.



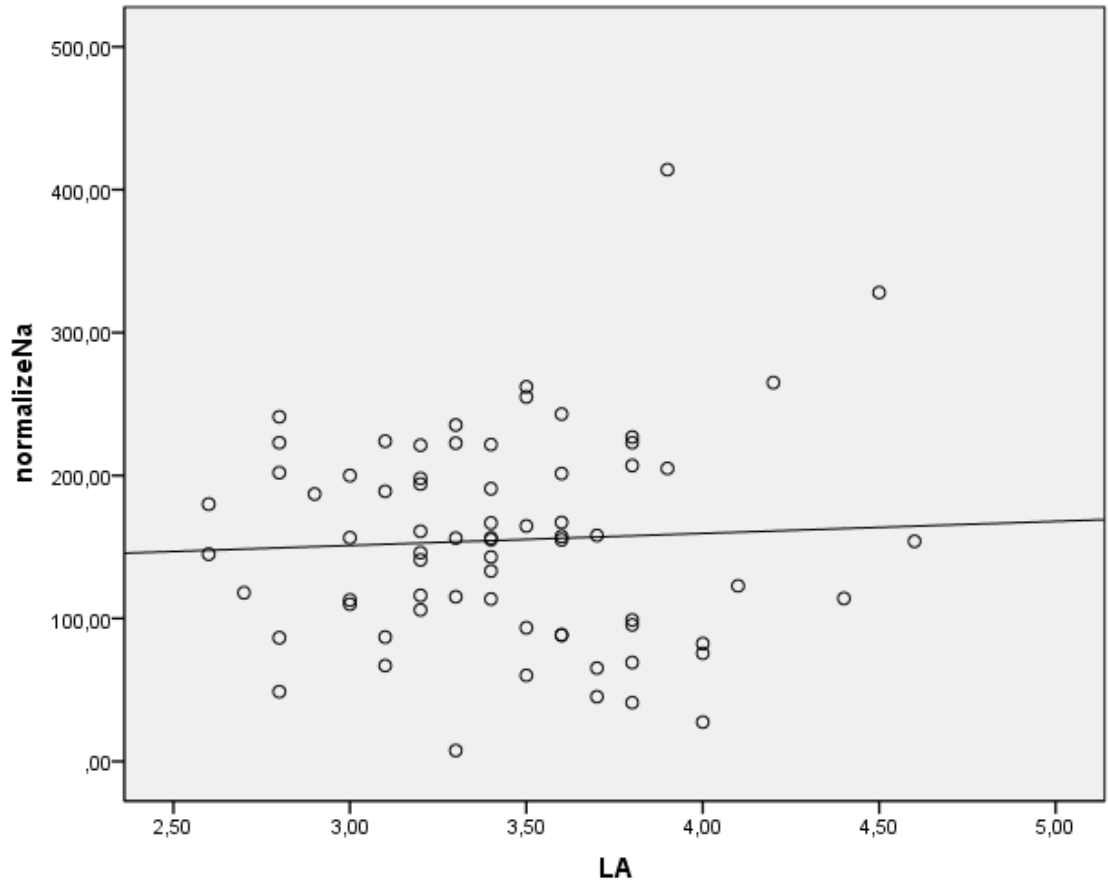
Şekil 2. Total sodyum atılımı ile PWV ölçümü arasındaki ilişki.



Şekil 3. Total sodyum atılımı ile NT- pro BNP arasındaki ilişki.



Şekil 4. Total sodyum atılımı ile sol ventrikül diyastol sonu çapı arasındaki ilişki.



Şekil 5. Sodyum atılımı ile sol atriyum çapı arasındaki ilişki.

Total sodyum atılımı ile PWV değeri ve Pro-BNP arasında negatif korelasyon saptandı. Total sodyum atılımı Net ultrafiltrasyon miktarı ile pozitif korele idi. Net Ultrafiltrasyon miktarı PWV değeri ve Pro-BNP düzeyi ile negatif korele idi. PWV ile Pro-BNP düzeyi arasında da negatif korelasyon saptandı.

Tablo 4.5. Total sodyum atılımı, Pro-bnp, net ultrafiltrasyon miktarı, PWV ve PET arasındaki korelasyonlar.

	PWV	NNA	PRO-BNP	NET UF	PET
PWV	1.000	-	-	-	-
NNA	-0.760*	1.000	-	-	-
PRO-BNP	0.668*	-0.570*	1.000	-	-
NET UF	-0.444*	0.615*	-0.409*	1.000	-
PET	-0.97	-0.035	0.035	-0.74	1.000

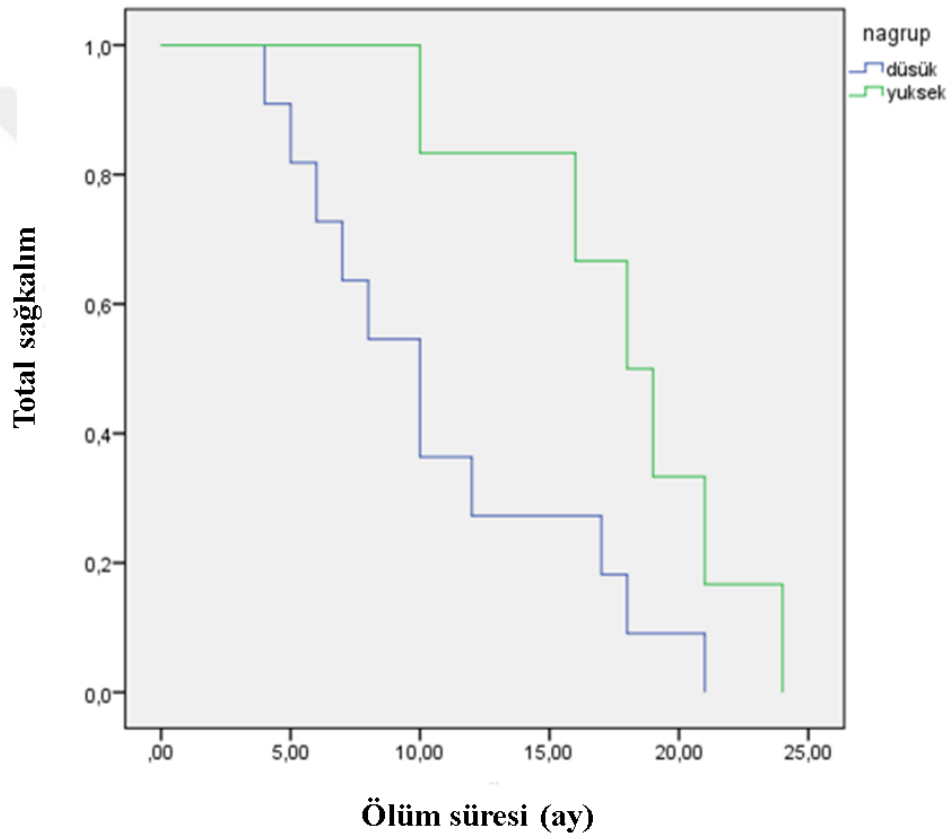
* p<0.05

NNA: Normalize sodyum atılımı

NET UF: Net ultrafiltrasyon miktarı

4.5. Sağkalım Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan toplam 17 kişi (% 24.2) takip süresi içinde exitus oldu. Bu hastaların 11 tanesi (%64.7) total sodyum atılımı düşük olan grubun içindeydi. Ortalama exitus süresi sodyum atılımı düşük olan grupta 10.7 ± 5.67 ay ; yüksek olan grupta 18 ± 4.77 ay olarak bulundu. Yapılan analizde sodyum atılımı düşük olan grupta ölüm süresinin daha kısa olduğu tespit edildi.



P:0.042

Şekil 6. Sodyum atılımına göre sağkalım analizi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Son evre böbrek yetmezliği hastalarında beklenen yaşam süresi ilk evre olarak saptanan çoğu kanser hastasından daha kısadır ve ölüme sıklıkla kardiyovasküler komplikasyonlar neden olmaktadır. Hastaların % 50-60'ı kardiyovasküler nedenlerle kaybedilmektedir. Kardiyovasküler komplikasyonların etiyolojisinden üremik toksinler, kalsiyum, fosfat ve diğer minerallerin dengesindeki bozukluklar, hipervolemi, hormonal bozukluklar, sitokinlerin artması gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Vasküler kalsifikasyon ve hipervolemi diyaliz hastalarında oldukça yaygın olup kardiyovasküler hastalığın ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (83,84). Periton diyalizinin sürekli doğası nedeniyle, HD'e göre daha iyi volüm kontrolü sağlaması beklenir. Ancak, özellikle RRF'un kaybindan sonra uzun süreli PD hastalarında yeterli volüm kontrolü sağlanması güçleşmektedir (30,31). Periton diyalizi hastalarında prognozu etkileyebilen faktörden birisi de diyaliz yeterliliğidir. Diyaliz yeterliliği geleneksel olarak Kt/V üre ve kreatinin klirens gibi küçük molekül ağırlıklı toksinlerin klirensi ile değerlendirilmektedir (29). Ancak ADEMEX ve Hong Kong çalışmalarında daha yüksek Kt/V üre değeri hedeflenmesinin sağkalımı iyileştirici etkisi gözlenmemiştir (85,86). Bu nedenle iyi klinik sonuçlar elde etmek için yeterli solüt atılımının yanında sıvı atılımının da sağlanması gerekmektedir. Ateş ve arkadaşlarının 125 PD hastasında yaptığı prospektif gözlemsel çalışma sıvı ve sodyum atılımının önemine dikkati çekmiştir (12). Bu çalışmada, Kt/V üre ve kreatinin klirens ile değerlendirilen küçük molekül ağırlıklı solüt klirensinin prognozu etkilemediği, oysa total sıvı ve sodyum atılımının mortalite ve hospitalizasyonun bağımsız belirleyicileri

olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, total sıvı atılımı ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu arasında da anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (12).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda NT-proBNP düzeylerindeki yüksekliğin kardiyovasküler hastalığın, sistodiastolik fonksiyon bozukluğunun ve mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. BNP ventriküler miyositlerden salınan duvar gerimi, kalp yetmezliği, kardiyak hipertrofi ve disfonksiyonunda artan bir moleküldür (72,87). NT-pro-BNP'nin periton diyalizi yapan hastalarda çok güçlü prognostik öneme sahip olan sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyon ile korele olduğu bildirilmiştir (80).

Arteriyel sertlik ölçümleri, kardiyovasküler hastalık riski açısından daha iyi risk sınıflaması yapılmasında ve erken koruyucu tedavi başlanmasında önemli rol oynayabilir(88). Aort sertliğini yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kan basıncı, beslenme, sigara, egzersiz kapasitesi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik etkilemektedir (54). SDBY hastalarında artan arteriyel sertlik, major arterlerin duvar kalınlığı artışı ve dilatasyonu ile sonuçlanan hızlanmış arteriyel yaşlanmayla ilişkilidir (88). Arnett ve arkadaşları, aterosklerozun bir belirteci olan arteriyel sertliğinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (10). Koçyiğit ve arkadaşlarının 60 periton diyalizi hastası üzerinde yaptığı çalışmada hipervolemik olan hasta grubunda serum NT-proBNP düzeyi yüksek bulunmuştur. Hastalarda PWV ölçümü ile volüm durumu ve NT-proBNP arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiştir(94).

Adrian Covic ve arkadaşlarının 41 HD ve 41 PD hastası ile yaptıkları çalışmada PD hastalarında HD hastalarına göre arteriyel sertliğin daha fazla olduğu tespit edilmiş ve arteriyel esneklikteki bu farklılık uygulanan RRT yöntemi arasındaki farklılığa bağlanmıştır (89). Yine yapılan bazı çalışmalarda benzer şekilde PD hastalarında artmış arteriyel sertlik ile ilişkili olan sol ventrikül hipertrofisi, HD hastalarına göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (30,90). Bu durum PD'inde vücutta fazla volüm birikmesi ile ilişkilendirilmiştir (30,91). Volüm durumu, kan basıncı ve arteriyel sertlik/distensibilite ardyük ve önyükün üç major belirleyicisidir. Normal kişilerde veya diyaliz hastalarında

artmış arteriyel sertlik ve endotel bağımlı vazorelaksasyon bozukluğu veya devamlı bir volüm fazlalığı sol ventrikül kitle artışına neden olmaktadır (92,93).

Periton diyalizi yapan hastalarda yeterli sıvı ve solüt atılımının sağlanması hipervoleminin önlenmesini ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasını sağlamaktadır. Ancak RRF kaybindan sonra PD hastalarında hipervolemi önemli bir sorun haline gelmektedir. PD hastalarında sadece klinik değerlendirme ile kuru ağırlığın belirlenmesi güç olabilir. Volüm durumunu bio-empedans yöntemiyle değerlendirilen EuroBCM çalışmasında , PD hastalarının yalnızca % 40'ının normovolemik olduğu, % 25'inde ise ciddi volüm yükü bulunduğu saptanmıştır (32).

Çalışkan ve arkadaşlarının 37 PD hastası üzerinde yaptığı çalışmada aortik PWV nin RRF ile negatif korele olduğu tesbit edilmiştir (95). Nakahigashi ve arkadaşlarının 46 PD hastası üzerinde yaptığı çalışmada arteriyel sertliği etkileyen faktörler incelendiğinde; yüksek PWV nin sistolik kan basıncı ve hemoglobin A1c ile pozitif korele olduğu tesbit edilmiştir (96).

Periton diyalizi yapan hastalarda volüm durumu hem doğrudan hem de hipervoleminin oluşturduğu hipertansiyon yoluyla PWV yi etkileyebilir. Hipervoleminin düzeltilmesi, sadece hipertansiyonu ve LVH'yi önlemenin yanı sıra, arteriyel sertliği de düzeltme potansiyeline sahiptir. Biz de çalışmamızda total sodyum atılımının iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörü olan arteriyel sertliğe etkisini ve mortalite ile ilişkisini incelemeyi hedefledik.

Bu çalışmada periton diyalizi yapan 70 hasta incelendi. Hastalar sodyum atılımına göre düşük ve yüksek olarak gruplandırıldığında iki grup arasında periton diyaliz tipi, PET, biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark tesbit edilmedi. Yine iki grup arasında sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol atriyum çapı ölçümünde fark tesbit edilmedi. Ancak total sodyum atılımı yüksek olan grupta sistolik kan basıncı, Nt-ProBNP düzeyi ve PWV düzeyi anlamlı olarak düşük tesbit edildi. Total sıvı atılımı (net ultrafiltrasyon miktarı) sodyum atılımı düşük olan grupta düşük olarak saptandı.

Wang L ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli çalışmada toplam 254 periton diyalizi hastası incelenerek başlangıç PWV ölçümü yapılmış ve 3 yıllık takip sonrasında bazal

PWV değerindeki her 1 m/s lik yüksekliğin toplam mortalite için %7 daha yüksek risk oluşturduğu belirlenmiştir (97).

Çalışmamızda hastaların 3 yıllık takibi sonrasında total sodyum atılımı düşük olan grupta PWV değerleri daha yüksek ölçüldü. Bu hastalarda exitus süresinin daha kısa olup ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu tesbit ettik.

Periton diyalizine başlanan hastalarda daha iyi sağkalım elde edilmesi için uzun süreli tedavi algoritması planlanırken total sodyum atılımının dikkate alınması ve yaşam şekli, diyet alışkanlıkları, kardiyovasküler belirteçler açısından takibinin daha sıkı yapılması göz önünde bulundurulabilir.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları; hastalardaki sıvı ve sodyum atılımının total olarak değerlendirilmesi, rezidüel renal fonksiyonun ayrıca incelenmemiş olması ve oral sodyum alımının standardize edilmemiş olmasıdır. Ayrıca sodyum atılımının değerlendirilmesinde bir başka parametre olan sodyum eleklenmesinin değerlendirilmesi yapılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. 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: 1-150.
2. Tokgöz B, Clinical advantages of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2009. 29 Suppl 2: p. S59-61.
3. United States Renal Data System: 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2016.
4. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1782-1789.
5. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis.* 1998; 32:853-906.
6. Brunner FP, Selwood NH on behalf of the EDTA Registry Committee. Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney Int* 1992; 42 [Suppl 38]:S4-S15.
7. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Di Filippo S. Changes in the clinical condition of haemodialysis patients. *J Nephrol* 1999; 12 [Suppl 2]:S82-S91.
8. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:454-7.
9. Locatelli F, Marcelli D, Conte F et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]:S69-S80.
10. Arnett DK, Evans GW, Levy WA. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol.* 1994 ; 40 (8):669-682.

11. Blacher J, Guerrin A, Pannier B, et al. Arterial remodelling and its impact on mortality in uremic patients. Third International Workshop Structure and Function of Large Arteries, Versailles 1998, abstract.
12. Ateş K, Nergizoğlu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Ertürk S, Duman N, Karatan O, Ertuğ AE. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2001 Aug;60(2):767-76.
13. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon – Registry2015. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2016.
14. Ganter G. Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse. *Munch Med Wochschr* 1923; 70: 1478-1480.
15. Maxwell MH, Rockney RE, Kleeman CR, Twiss MR. Peritoneal dialysis. 1. Technique and applications. *J Am Med Assoc* 1959; 170: 917-924.
16. Nagy JA. Peritoneal membrane morphology and function. *Kidney Int Suppl.* 1996; 56: S2-S11.
17. Çamsarı T. Periton Anatomisi, İnce Yapısı, İşlevleri ve Peritonun Bağışıklık Düzeni. F. Fevzi Ersoy (Ed.), *Periton Diyalizi Başvuru Kitabı* içinde. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 29-36.
18. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int* 2004; 24: 10-27.
19. Gokal R, Khanna Ramesh, Krediet R, Nolph K, Editörler. *Textbook of Peritoneal Dialysis*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2000
20. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *New Engl J Med* 1994;331:1338
21. Taşkapan H. Periton Diyalizi Solüsyonları ve Biyouyumluluk Konuları. F. Fevzi Ersoy (Ed.), *Periton Diyalizi Başvuru Kitabı* içinde. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 73-78.
22. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J. The Euro-Balance Trial: The effect of a new biocompatible

- peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004; 66: 408-418.
23. Montenegro J, Saracho RM, Martinez IM, Munoz RI, Ocharan JJ, Valladares E. Long-term clinical experience with pure bicarbonate peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 2006; 26: 89-94
 24. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 138-147.
 25. Akpolat T. Peritoneal Geçirgenlik ve Klinik Önemi. F. Fevzi Ersoy (Ed.), *Periton Diyalizi Başvuru Kitabı* içinde. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 123-126.
 26. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1285-1292.
 27. Van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, Rippe B, La Milia V, Covic A, Vanholder R. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: a clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; 25: 2052-2062.
 28. Peritoneal Dialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for peritoneal adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 Suppl 1: S91-S97.
 29. Akpolat T. Periton Diyalizinde Diyaliz Yeterliliği. F. Fevzi Ersoy (Ed.), *Periton Diyalizi Başvuru Kitabı* içinde. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 137-144.
 30. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, Panuccio V, Parlongo S, Cutrupi S, Giaccone G, Cottini E, Tripepi G, Malatino LS, Zoccali C. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1459-1464.
 31. Menon MK, Naimark DM, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2207-2213.
 32. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, Verger C, Steiger J, Schoder V, Wabel P, Gauly A, Himmele R.

- Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. PLoS One 2011; 6: e17148.
33. Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology 3rd Edition Türkçe. Mosby Elsevier 2007; 839-40.
 34. Landray M, Wheeler D, Lip GY, Nwman DJ, Blann AD, McGlynn FJ. Inflammation, endothelial dysfunction, and latelet activation in patients with chronic kidney disease: The Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Study. Am J Kidney Dis 2004; 43: 244– 53.
 35. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 2000;15: 218–23
 36. Chobanian, AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52.
 37. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med 2004;164:659.
 38. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1998;9:16–23.
 39. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ. Mortality and causes of death of end-stage renal disease: A Dutch cohort study. Kidney Int 2002;61:621– 9.
 40. Shioi A, Nishizawa Y. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Clinical Implications. Journal of Renal Nutrition 2009;19:78–81.
 41. Edgar VL, Jeffrey SB, Allen RN. Current Diadnosis and Treatment: Nephrology and Hypertension 1st Edition Türkçe. McGraw-Hill 2009; 160-63.

42. Keough-Ryan T, Hutchinson T, MacGibbon B, Senecal M. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological statistical critique. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1196-205.
43. Jaradad MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002;22(6):459-73.
44. MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4 Suppl 1):117-31.
45. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992;19(6):505-13.
46. Yazıcı R. Soliter böbrekli ve tek taraflı küçük böbrekli hastalarda arteriyel kan basıncı monitörizasyonu ve arteriyel sertlikle böbrek fonksiyonlarının ilişkisi, Konya: Sağlık Bakanlığı Konya EAH Nefroloji Kliniği, Nefroloji Uzmanlık Tezi, 2012.
47. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens.* 2003;21(3):463-72.
48. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005;45:652-8.
49. Kass DA. Age-related changes in ventricular-arterial coupling: pathophysiologic implications. *Heart Fail Rev* 2002;7:51-62.
50. Santhanam L, Christianson DW, Nyhan D, Berkowitz DE. Arginase and vascular aging. *J Appl Physiol* 2008;105:1632-42.
51. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:647-651.
52. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis.* 2011;218(2):263-71.
53. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity

- measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485–490.
54. Breithaupt-Grögler K. , Belz G.G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie*. 1999, 47:604-613.
 55. Mailloux, L.U., Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol*, 2001. 21(2): p. 146-56.
 56. Agarwal, R., et al., Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension*, 2009. 53(3): p. 500-7.
 57. Menon, M.K., et al., Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(11): p. 2207-13.
 58. Slingeneyer, A., B. Canaud, and C. Mion, Permanent loss of ultrafiltration capacity of the peritoneum in long-term peritoneal dialysis: an epidemiological study. *Nephron*, 1983. 33(2): p. 133-8.
 59. Tan, B.K., C. Chan, and S.J. Davies, Achieving euvolemia in peritoneal dialysis patients: a surprisingly difficult proposition. *Semin Dial*, 2010. 23(5): p. 456-61.
 60. Shichiri, M., et al., Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension*, 1990. 15(5): p. 493-6.
 61. Koyama, H., et al., Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *Lancet*, 1989. 1(8645): p. 991-2.
 62. Vallance, P., et al., Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 1992. 339(8793): p. 572-5.
 63. Lai, K.N., et al., Effect of subcutaneous and intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin on blood pressure and vasoactive hormones in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*, 1991. 57(4): p. 394-400.
 64. Carlini, R.G., et al., Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) increases endothelin-1 release by endothelial cells. *Kidney Int*, 1993. 43(5): p. 1010-4.

65. Raine, A.E., et al., Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1993. 43(3): p. 700-5.
66. Cocchi, R., et al., Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. 14(6): p. 1536-40.
67. Cheigh, J.S. and H. Kim, Hypertension in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: what do we know and what can we do about it? *Perit Dial Int*, 1999. 19 Suppl 2: p. S138-43.
68. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C -type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992;130:229 70
70. Raine AE, Erne P, Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide ve atrial pressures in patients with kongestive heart failure. *N Engl J Med*. 1986;315:533 –7
71. Skorecki KL, Winaver J, Abassi ZA: Extracellular fluid and adema formation. In: Brenner and Rector's The Kidney, 8th Ed., edited by Brenner BM, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008, pp 398–458
72. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29:707–69
73. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jongasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM: Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 28: 988–994, 1996
74. Luchner A, Hengstenberg C, Loewel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S: N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: A marker of cardio-renal function. *Hypertension* 39: 99–104, 2002
75. Madsen LH, Ladefoged S, Correll P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D: Nterminal pro-brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with endstage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 71: 548–554, 2007

76. Wang AY, Lam CW, Yu CM et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 321–330
77. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:341–56
78. Chen HH, Burnett JC, Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardio vasc Pharmacol*. 1998;32:22–8
79. Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology*. 1994; 134:2505 –15
80. Wei CM, Heublein DM, Perella MA, et al. Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation*. 1993;88:1004–9
81. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and Nterminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 1996; 77:828 –31
82. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*. 1992; 86:1081–8
83. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 27-39.
84. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195–203
85. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152–1155

86. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307-1320.
87. Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW, Ng FS, Cheng IK. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003 64: 649-656.
88. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59:1559–1566
89. Jacques Blacher, MD; Alain P. Guerin, MD; Bruno Pannier, MD; Sylvain J. Marchais, MD; Michel E. Safar, MD; Ge'rrard M. London, MD Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease. *Circulation*. 1999;99:2434-2439.
90. Adrian Covic, David J.A. Goldsmith, Laura Florea, Paul Gusbeth-Tatomir, and Maria Covic The Influence of Dialytic Modality on Arterial Stiffness, Pulse Wave Reflections, and Vasomotor Function. *Perit Dial Int* 2004; 24:365–372
91. Takeda K, Nakamoto M, Hirakata H, Baba M, Kubo M, Fujishima M. Disadvantage of long-term CAPD for preserving cardiac performance: an echocardiographic study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:482–7.
92. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Dammers R, Cheriex E, Palmans Meulemans AP, et al. Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22:477–87.
93. Covic A, Goldsmith DJ, Panaghiu L, Covic M, Sedor J. Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int* 2000; 57:2634–43.
94. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1):29–36.
95. Kocyigit I, Sipahioglu MH, Orselik O, Unal A, Celik A, Abbas SR, Zhu F, Tokgoz B, Dogan A, Oymak O, Kotanko P, Levin NW. The association between

arterial stiffness and fluid status in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2014 Nov-Dec;34(7):781-90.

96. Caliskan Y, Ozkok A, Akagun T, Alpay N, Guz G, Polat N, Tufan F, Ecder T, Bozfakioglu S. Cardiac biomarkers and noninvasive predictors of atherosclerosis in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(5):340-8.
97. Nakahigashi M, Tsukaguchi H, Morimoto S, Nakano C, Ueda H, Someya K, Kusabe M, Kikuchi S, Imada T, Shiojima I. Determinants of the Change in Arterial Stiffness in Peritoneal Dialysis Patients. *Int Heart J.* 2017 Dec 12;58(6):915-925.
98. Wang L, Luo Q, Zhu B, Zhou F. Brachial-ankle Pulse Wave Velocity Could Be A Predictor of Mortality in Patients on Peritoneal Dialysis. *perit dial int.* 2018 jan 31. pii: pdi.2017.00137.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hafsa Korkar' a ait "Periton diyaliz hastalarında diyaliz ile sodyum değişiminin ve diyalitik laboratuvar değerlerinin kan basıncına, arteriyel sertlik ve endotelial fonksiyonlara olan etkisinin değerlendirilmesi" adlı uzmanlık tezi, aşağıdaki jüri tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:02/04/2018

İmza

Başkan : Prof. Dr. Bülent TOKGÖZ



Üye : Doç. Dr. İsmail KOÇYİĞİT



Üye : Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR

