



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYALİZ HASTALARINDA EPİKARDİYAL
YAĞ DOKUSU KALINLIĞI İLE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Hümeyra AKAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ

DİYARBAKIR-2017





T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYALİZ HASTALARINDA EPİKARDİYAL
YAĞ DOKUSU KALINLIĞI İLE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Hümeysra AKAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ

DİYARBAKIR-2017

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd. Doç. Dr.Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Yrd. Dr. Zafer PEKKOLAY, Yrd. Dr. Abdullah KARAKUŞ, Yrd. Doç. Dr. Emre AYDIN, Uzm. Dr. Hikmet SOYLU, Uzm. Dr. Belma BALSAK, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Ali Veysel KARA, Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzm. Dr. Fatma Yılmaz AYDIN, Uzm. Dr. Berat EVİK, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN ve tezimde büyük katkıları olan Kardiyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Aziz KARABULUT'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ'a ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs Hastalıkları A.B.D, Radyoloji A.B.D öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme ve hayat arkadaşım eşim Zeynel Abidin ve canım oğlum Mustafa'ya teşekkürlerimi sunarım.

Diyarbakır -2017

Dr.Hümeysra AKAR

ÖZET

Diyaliz hastalarında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), kalbin etrafını saran, miyokardiyum ve viseral perikardiyum arasında yerleşmiş bir viseral yağ dokusu kompartmanıdır. EYD toplumda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risk için güçlü bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. EYD inflamatuvar adipositokinler için bir kaynak görevi görmektedir. İnflame EYD ile koroner arterler arasında herhangi bir bariyer olmamasından dolayı direkt parakrin etkilerle aterosklerotik değişikliklere sebep olmaktadır. Epikardiyal yağ dokusunun, diyaliz uygulanan hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) riski üzerine etkili faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız; hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi uygulanan son dönem böbrek hastalarında (SDBH) epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ilişkili risk faktörlerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji kliniği diyaliz ünitesinde en az altı aydır hemodiyaliz (HD) veya sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulanan son dönem böbrek hastaları dahil edilmiştir. Çalışmaya kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonu (EF)<%50), iskemik kalp hastalığı, obez (vücut kitle indeksi (VKİ)>35), malignite tanısı olan, serebrovasküler olay (SVO) öyküsü bulunan, 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük hastalar dahil edilmedi. Hastaların boy ve kilo ölçümü yapılarak VKİ hesaplandı, hastaların bel çevresi ölçümü yapıldı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülerek ortalama arteryel basınç (MAP) hesaplanıp kayıt edildi. Hastaların rezidü idrar volümleri ve diyaliz süreleri not edildi. Hastaların vücut kompozisyonlarının belirlenmesi amacıyla diyaliz sonrası biyoimpedans analiz yapıldı. Bu analizle vücut yağ kitlesi (FTM), FTM yüzdesi, adipoz doku kitlesi (ATM), yağsız doku kitlesi (LTM), LTM yüzdesi, yağ doku indeksi (FTI), yağsız doku indeksi (LTI), toplam vücut suyu (TBW), ekstrasellüler su (ECW), intrasellüler su (ICW), sıvı fazlası (OH) değerlendirildi. Hastaların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ekokardiyografik yöntemlerle ölçüldü.

Bulgular

Diyaliz tedavisi gören 83 SDBH hastası (62 HD,21 SAPD) çalışmaya dahil edildi. Hastaların 49'u kadın (%59), 34'ü erkek (%41) idi. Hastaların yaş ortalaması $46,09 \pm 17,17$ idi. Ortalama MAP $106,09 \pm 100,21$ mmHg, ortalama diyaliz süresi $70,01 \pm 51,19$ ay, ortalama FTM $18,89 \pm 11,23$ kg, ortalama LTM, $33,85 \pm 11,54$ kg, ortalama EF(%) $60,1 \pm 5,34$, ortalama EYD kalınlığı $4,99 \pm 1,68$ mm idi. Ortalama EYD kalınlığı HD hasta grubunda, SAPD hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p < 0.05$). EYD kalınlığı ile yaş, VKİ, bel çevresi, sistol ve diyastol sonu inter ventriküler septum kalınlığı (IVST), FTM, FTM yüzdesi, ATM, FTI, VLDL ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu, buna karşın EYD kalınlığı ile LTM, LTM yüzdesi ve OH arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu.

Sonuç

KVH'dan yüksek oranda etkilendikleri bilinen kronik böbrek hastalarında EYD nin pratik ve non invaziv yöntemlerle ölçülmesi yararlı olabilir. EKO ile EYD ölçümünün bu hastalarda kardiyovasküler riski belirlemede önemli bilgi sağladığını düşünmekteyiz. Diyaliz hastalarında EYD kalınlığını arttıran faktörlerin düzeltilmesinin bu hasta popülasyonunda olumlu sonuçlara yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Periton Diyalizi, Epikardiyal Yağ Dokusu

ABSTRACT

Assesment of risk factors associated with epicardial adipose tissue thickness in dialysis patients

Introduction

Epicardial adipose tissue is, a visceral fat tissue compertment between myocardium and visceral pericardium, surrounding the heart. Epicardial Fat Tissue (EFT) has begun to used as a strong marker for cardiovascular risk in community. EFT acts as a source for inflammatory adipocytokines. Because of the absence of any barrier between the inflamed EFT and the coronary arteries, atherosclerotic changes are caused by direct paracrin effects. Epicardial fat tissue is thought to be one of the effective factors on cardiovascular disease (CVD) risk in patients undergoing dialysis. In this study, we aimed to asses the risk factors associated with EFT in patients with end stage renal disease (ESRD) undergoing dialysis treatment.

Meterial and Method

Patients, diagnosed as ESRD and ndergoing one of the dialysis programme at least for six months, admitted to Dicle University Medical Faculty Hospital Nephrology Department dialysis unit between January 2016 and December 2016 included in this study. Patients; aged <18 years, > 80 years old, obesity (Body Mass Index (BMI)>35), history of heart failure (EF<%50), ischemic heart disease, malignancy, cerebrovascular event were excluded. Patients' BMI were calculated by measuring height and weight, also waist circumfarence was measured. Patients' mean arterial pressure (MAP) was determined by measuring systolic and diastolic blood pressure. Patients' residual urine volume and dialysis duration were noted. Bioimpedance analysis was performed after dialysis programme to determine the body composition of the patients. In this analysis fat tissue mass (FTM), fat tissue mass percent, adipose tissue mass (ATM), lean tissue mass (LTM), lean tissue mass percent, fat tissue index (FTI), lean tissue index (LTI), total body water (TBW), extracellular water (ECW), intracellular water (ICW), over hidration (OH) were assessed. EFT was measured by echocardiographic examination.

Results

83 ESRD patients (62 hemodialysis (HD), 21 Continious Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)) who underwent dialysis treatment were included in the study. 49 of the patients were female (59%) and 34 were male (41%). The mean age of the patients was 46,09±17,17. The mean Mean Arterial Pressure was 106,09±100,21 mmHg, mean duration of

dialysis was $70,01 \pm 51,19$ months, mean FTM was $18,89 \pm 11,23$ kg, mean LTM was $33,85 \pm 11,54$ kg, mean EF (%) $60,1 \pm 5,34$, and mean EFT thickness was $4.99 \pm 1,68$ mm. The mean EFT thickness was significantly higher in the HD patient group than in the CAPD patient group ($p < 0.05$). There was a positive correlation found between EFT and age, BMI, waist circumference, end systolic and diastolic inter ventricular septum thickness (IVST), FTM, FTM percent, ATM, FTI, VLDL and CRP while a negative correlation was found between EFT and LTM, LTM percent and OH.

Conclusion

It may be useful to measure EFT with practical and non-invasive methods in chronic kidney disease (CKD) patients known to be highly affected from cardiovascular disease. We think that measurement of EFT thickness by echocardiography provide important information about cardiovascular mortality in these patients. We suggest that correcting factors that increase the EFT thickness in dialysis patients may lead to positive results.

Key words: Hemodialysis, Peritoneal dialysis, Epicardial fat tissue

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
GENEL BİLGİLER	1
Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	1
Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi	3
Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi	4
Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi	6
Kronik Böbrek Hastalığının Fiziopatoloji	7
Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Semptom ve Bulgular	8
Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi ve Başlama Zamanı	9
Hemodiyaliz	10
Periton diyalizi	11
Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları	12
Hipertansiyon	12
Anemi	12
Dislipidemi	13
Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları	14
Metabolik Asidoz	15
Malnutrisyon	16
Sodyum ve Su Retansiyonu	16
Hiperpotasemi	17
Endokrin Anormallikleri	17
Nörolojik Komplikasyonlar	18
Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları	18
Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar	19
Kardiyovasküler Hastalık, Etyoloji ve Risk Faktörleri	20
Geleneksel Risk Faktörleri	20
Diyabetes Mellitus	20
Hipertansiyon	20
Dislipidemi	21
İnsülin Rezistansı	21

Geleneksel Olmayan ve Üremik Spesifik Risk Faktörleri	21
Oksidatif Stres	21
İnflamasyon	22
Endotel Disfonksiyonu	22
Anemi	22
Sekonder Hiperparatiroidizm ve Mineral Metabolizması	23
Kardiyovasküler Kalsifikasyon	23
İleri Glikolizasyon Son Ürünler (AGEs)	23
Hiperhomosisteinemi	23
Kronik Böbrek Hastalığında Görülen Kardiyak Bulgular	24
Sol Ventrikül Hipertrofisi	24
Kalp Yetmezliği	26
Koroner Arter Hastalığı	27
Kapak Hastalıkları ve Kapak Kalsifikasyonları	30
Kardiyak Aritmiler	31
Perikardiyal Hastalık	32
Epikardiyal Yağ Dokusu (EYD) Anatomi ve Fizyolojisi	33
Epikardiyal Yağ Dokusunun Patofizyolojisi	335
EYD'nun Klinik Olarak Değerlendirilmesi	377
MATERYAL ve METOD	399
Biyoopedans Analiz	399
Biyokimyasal ve Serolojik Ölçümler	40
Epikardiyal Yağ Dokusunun Ölçümü	40
İstatistik Yöntemi	40
BULGULAR	41
TARTIŞMA	49
SONUÇ	53
KAYNAKLAR	54

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) Kriterleri	1
Tablo-2: Kronik Böbrek Hastalığında GFH Kategorisi	3
Tablo-3: Kronik Böbrek Hastalığında Albüminüri Kategorisi	4
Tablo-4: Kronik Böbrek Hastalığının Sebebe Göre Sınıflaması	6
Tablo-5: Kronik HD programına alınan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı	7
Tablo 6: Kronik böbrek hastalığında anemi sebepleri	13
Tablo-7: Kardiyovasküler Risk Faktörleri	20
Tablo-8: Renal replasman tedavisi başlangıcındaki hastalar arasında KVH prevalansı	25
Tablo-9: Diyaliz hastaları ve genel popülasyonda KVH'ların yaklaşık prevelansları	26
Tablo-10: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri(n=83)	41
Tablo-11: HD ve SAPD gruplarının klinik parametreler açısından karşılaştırılması	43
Tablo-12: HD ve SAPD gruplarının EKO parametreleri açısından karşılaştırılması	444
Tablo-13: HD ve SAPD gruplarının biyoimpedans parametreleri açısından karşılaştırılması	455
Tablo-14: HD ve SAPD gruplarının hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması	466
Tablo-15: Epikardiyal Yağ Dokusu ile Klinik Parametreler Arasındaki Korelesyon Analizi	466
Tablo-16: Epikardiyal Yağ Dokusu ile EKO Parametreleri Arasındaki Korelesyon Analizi	477
Tablo-17: Epikardiyal Yağ Dokusu ile Biyoimpedans Parametreleri Arasındaki Korelesyon Analizi	488
Tablo-18: Epikardiyal Yağ Dokusu ile Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi	488

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü	34
Şekil-2: EYD'nun ekokardiyografik görüntüsü	38
Şekil-3: Çalışmaya alınan hastaların etyolilerine göre dağılımı	42
Şekil-4: Her iki grubun VKİ yönünden karşılaştırılması	43

KISALTMALAR

EYD	:Epikardiyal Yağ Dokusu
EFT	:Epicardial Fat Tissue
HD	:Hemodiyaliz
SAPD	:Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
CAPD	:Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
ESRD	:End Stage Renal Disease
CKD	:Chronic Kidney Disease
KBH	:Kronik Böbrek Hastalığı
GFH	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
BMI	:Body Mass Index
VKI	:Vücut Kitle İndeksi
SVO	:Serebrovasküler Olay
KVH	:Kardiyovasküler Hastalık
CVD	:Cardiovascular Disease
SDBH	:Son Dönem Böbrek Hastalığı
MAP	:Mean Arterial Pressure
FTM	:Fat Tissue Mass
LTM	:Lean Tissue Mass
FTI	:Fat Tissue Index
LTİ	:Lean Tissue Index
ATM	:Adipose Tissue Mass

TBW	:Total Body Water
ICW	:Intracellular Water
ECW	:Extracellular Water
LVEDD	: Left Ventricular End Diastolic Diameter
LVESD	: Left Ventricular End Sistolic Diameter
LPWT	: Left Ventricular Posterior Wall Thickness
LVM	:Left Ventricular Mass
LVMi	:Left Ventricular Mass Index
IVST	:Inter Ventricular Septum Thickness
VLDL	:Very Low Density Lipoprotein
HDL	:High Density Lipoprotein
LDL	:Low Density Lipoprotein
FFA	:Free Fatty Acid
KDIGO	:Kidney Disease Improving Global Outcome

GENEL BİLGİLER

Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

Kronik böbrek hastalığı böbreğin yapı veya fonksiyonundaki 3 aydan uzun süren ve sağlığa etkisi olan anormallik olarak tanımlanır (1). Süre, akut böbrek hastalığı ve akut böbrek hasarı da dahil, kronik böbrek hastalığından ayırt etmek için önemlidir. Çünkü akut böbrek hastalığının etyolojisi, tedavisi ve sonuçları tamamen farklıdır (2).

Böbrek hasarı ise yapısal veya işlevsel anormalliklerin idrar, kan yada görüntüleme yöntemleri ile saptanmasıdır. Üremi, kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta kronik böbrek yetmezliği ile eş anlamlı kullanılmaktadır (3).

Tablo-1: Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) Kriterleri

KBH kriterleri (en az birisi > 3 aydır var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AER ≥ 30 mg/gün; ACR ≥ 30 mg/gr)
	İdrar sediment anormallikleri
	Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
	Histolojik olarak saptanmış anormallikler
	Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler
	Böbrek nakil hikayesi
GFH azalması	GFH < 60 ml/dk/1,73 m ² (GFH kategorisi G3a-G5)

KBH: Kronik böbrek hastalığı, AER: İdrar albümin ekskresyon hızı, ACR: İdrar albumin/kreatinin oranı,GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI (GFH): Böbrek, hormon üretimi, idrar oluşturma ve asit baz dengesini sağlama gibi bir çok fonksiyona sahiptir. GFH ekskresyon fonksiyonunun iyi bir göstergesi olmasına rağmen, hastalıkta ve sağlıkta böbreğin tüm fonksiyonlarını göstermede de en iyi test olduğu kabul edilir. Çünkü GFH genellikle yaygın yapısal hasar sonrasında azalır. Genç erişkinlerde normal GFH, yaklaşık olarak 125 ml/dk/1.73 m²'dir. GFH < 15 ml/dk/1.73 m² (GFH kategorisi G5) böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. Azalmış GFH, serum kreatinin (SCr) ya da sistatin C'yi temel alan GFH hesaplama yöntemleri ile saptanmalıdır. Tek başına SCr yada sistatin C kullanılmamalıdır (1).

ALBUMİN:Albuminüri idrarda albüminin anormal kaybı anlamına gelir. Sağlıklı bireylerde de idrarda bir miktar bulunabilen serum proteini olan albumin, böbrek hastalarının idrarında önemli miktarda tespit edilebilir bu yüzden hem KBH tanımında hem de sınıflandırmada yerini almış olup, artmış glomerüler geçirgenliğin bir belirticidir. İdrar albümin ekskresyon hızı (AER) sınıflandırmada temel olarak kullanılsa da eş değeri olarak idrar albumin/kreatinin oranı (ACR) da kullanılabilir. $AER \geq 30$ mg/gün yaklaşık olarak $ACR \geq 30$ mg/gr'a eşittir (1).

İDRAR SEDİMENT ANORMALLİKLERİ: Böbrek hasarının göstergesi olarak taze idrarın mikroskop ile incelenmesi de önemlidir:

- Glomerüler bazal membran (GBM) bozukluklarında izole, anormal eritrosit (RBC) morfolojisine sahip (anizositoz) mikroskobik hematüri
- Proliferatif glomerülonefritte eritrosit ve silendirleri Piyelonefrit ya da interstisyel nefritte lökosit ve silendirleri
- Proteinürlü hastalarda oval yağ cisimcikleri ya da yağlı silendirler
- Çoğu parankimal hastalıkta granüler silendirler yada renal tübüler epitelyal hücreler (non-spesifik) (1).

TÜBÜLER BOZUKLUKLARA BAĞLI ANORMALLİKLER: Renal tübüllerden geri emilim ve sekresyon bozuklukları elektrolit ve asit baz anormalliklerine neden olabilir. Böbreğin nadir fakat patogonomik olan bu hastalıkları çoğunlukla genetik olup, edinsel sebeplerde ilaçlar ve toksik ajanlar vardır(1).

- Renal tübüler asidoz
- Nefrojenik diyabetes insipidus
- Renal magnezyum kaybı
- Renal potasyum kaybı
- Fanconi sendromu
- Non-albumin proteinüri
- Sistinüri

HİSTOLOJİK OLARAK SAPTANMIŞ ANORMALLİKLER: Böbrek biyopsisindeki renal parankimal anormallikler, GFH veya böbrek hasarının diğer belirteçlerine bakılmaksızın, böbrek hasarını tanımlamada önemli bir parametre olarak kabul

edilmelidir. Renal parankim hastalıklarının patolojik sınıflandırılması hastalığın glomerül (diyabet, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplaziler), tübül ve intertisyum (idrar yolu enfeksiyonları, taşlar, obstrüksiyon, ilaç toksisitesi) veya damar (aterosklerozis, hipertansiyon, iskemi, vaskülit, trombotik anjiyopati) gibi kaynağını tanımlar (1).

GÖRÜNTÜLEMEYLE SAPTANMIŞ YAPISAL ANORMALLİKLER: Manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi, ultrason gibi görüntüleme teknikleri böbreğin yapısal (Polikistik böbrek hastalığı, displastik böbrekler), damarsal (renal arter stenozu) veya toplayıcı sisteme dair hastalıkların (vezikoüreteral reflü) teşhisine imkan vermektedir. Önemli yapısal bozukluğu 3 aydan daha uzun süren hastalar KBH olarak kabul edilir (1).

BÖBREK NAKLİ HİKAYESİ: Böbrek nakli olan kişiler GFH veya böbrek hastalığının diğer parametrelerine bakılmaksızın KBH olarak kabul edilir. Bunun gerekçesi çoğu böbrek nakli alıcısındaki böbrek biyopsileri, GFH >60 ml/dk/1,73 m² (GFH kategorileri G1-G2) ve ACR <30 mg/gr olsa bile, histopatolojik anormalliklere sahiptir. Böbrek nakli alıcıları böbrek hastalığı olmayan popülasyonlarla karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği ve mortalite için artmış riske sahiptir (4).

Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi

KBH; sebebi, GFH kategorisi ve albüminüri kategorisi temel alınarak sınıflandırılmalıdır (CGA; Cause, GFH, Albuminuria) (1). Daha önceki rehberlerde sadece GFH'na göre bir derecelendirme yapılmıştı. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 2013 klavuzda iki yeni unsur (sebebi ve albüminüri) evrelemeye eklenmiştir (Tablo-2 ve Tablo-3).

: Kronik Böbrek Hastalığında GFH Kategorisi

KBH'da GFH kategorisi		
GFH Kategorisi	GFH (ml/dk/1,73 m²)	İsimlendirme
G1	≥90	Normal yada 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

KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

GFH'nin alt kategorileri ile metabolik ve endokrin komplikasyon birlikteliği hesaplanarak, önceki sınıflandırma 5 evreye ayrılırken güncel veriler ışığında farklı risk profilleri ve klinik sonuçları nedeniyle evre 3'ün G3a ve G3b olarak 2 alt kategoriye alınması kabul görmüştür. Bir diğer nokta da böbrek yetmezliğinin diğer bulgularının yokluğunda tek başına hafif azalmış GFH (G2 kategorisi) KBH tanısı koydurmaz (1).

Tablo-3:Kronik Böbrek Hastalığında AlbüminüriKategorisi

KBH'da Albüminüri kategorileri			
Kategori	AER(mg/24 saat)	ACR(mg/gr)	İsimlendirme
A1	<30	<30	Normal-hafifçe artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>300	Ağır derecede artmış

KBH: Kronik böbrek hastalığı, AER: İdrar albümin ekskresyon hızı, ACR: İdrar albumin/ kreatinin oranı

Proteinürinin yüksek seviyeleri ile nefrotik sendromun belirti ve bulguları arasındaki ilişki iyi bilinmektedir, fakat az miktarda olan proteinürinin tespiti ve değerlendirilmesinde tanısal ve prognostik önemi güncel birçok çalışmada gösterilmiştir. İdrar albümin ölçümü, glomerüler geçirgenlikteki değişiklikleri idrar total proteininden daha özgün ve duyarlı bir şekilde saptar. İdrar albümin atılımındaki göreceli olarak büyük artışlar özellikle Diyabetes Mellitus gibi bazı sistemik hastalıklarda, idrar total protein atılımında ölçülebilir anlamlı artışlara yol açmadan ortaya çıkabilir. Albuminüri sadece böbrek hasarını göstermekle kalmaz aynı zamanda böbrek hastalığının progresyonunun da güçlü bir belirleyicisidir, birçok çalışmada böbrek fonksiyonlarına bakılmaksızın albuminürinin olumsuz etkileri gösterilmiştir (1).

Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı, medikal yönünün yanı sıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir. Türkiye'de kronik böbrek hastalığının sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Chronic Renal Disease in Turkey (CREDİT) çalışmasına göre ülkemizde genel yetişkin popülasyondaki KBH oranı %15.7'dir(6). Diğer deyişle yaklaşık yetişkin 6-7 kişiden birisinde KBH vardır. Türk Nefroloji Derneği'nin 2012 yılı verilerine göre toplam 61677 hastaya renal replasman tedavilerinin uygulandığı belirtilmiştir. Bu sayının artış eğiliminde olduğu tespit edilmiş ve yine bu verilere göre en sık uygulanan renal replasman tedavi (RRT) tipinin hemodiyaliz olduğu (%79.28), renal transplantasyonun 2. sırada (%12.97), periton diyalizinin ise 3. sırada (%7.75) olduğu saptanmıştır (7).

Kronik böbrek hastalığı, tedavi maliyeti nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Tedavi maliyetinin 2002 yılında yıllık 17 milyar dolara ulaştığı belirtilmektedir. 2010 yılında dünya çapında iki milyondan fazla kişi için bir trilyon dolar maliyetle RRT'ne harcandığı ifade edilmektedir (19).

Dünya çapında SDBH'daki artış, nüfusun yaşlanmasını ve ayrıca tip 2 Diyabetes Mellitusünküresel epidemisini yansıtır. Bununla beraber hipertansiyonun yaş ve DM ile birlikteliği neticesinde insidans ve prevalansının artmasını da ekleyecek olursak yani Tip 2 DM ve hipertansiyonun sıklığının artmasına paralel olarak KBH'ın insidans ve prevalansının da artması aralarında lineer bir ilişkinin olduğunu kanıtlar. Zira, KBH'nın dünya genelinde etiyolojik nedenlerine baktığımızda ilk üç sırayı DM, HT ve kronik glomerülonefrit (KGN) oluşturmaktadır.

Böbrek hastalığının nedeni geniş bir coğrafi farklılık gösterir. Gelişmiş ülkelerde, özellikle yaşlı popülasyonda hipertansiyon ve diyabet KBH'ın en sık sebebidir. Bu yüzden DM ve HT'nin prevalansının yüksek olduğu bu bölgelerde KBH'ın nedenini diğer böbrek hastalıklarından ayırt etmek zor olabilir. Doğu Asya da ise primer glomerulonefritler HT ve DM kadar sıktır ve birlikte görülebilir. Böbrek biyopsisi veya invaziv testler tanının doğrulanması gerektiği zamanlarda kar zarar ilişkisi hesaplanarak yapılmalıdır (1).

KBH'nın sebebi, gözlenen yada tahmin edilen patolojik-anatomik bulguların böbrek içindeki lokalizasyonu ve sistemik bir hastalığın olup olmadığı temelinde belirlenmelidir. Primer böbrek hastalığında süreç böbrekten kaynaklanıp ve sadece burada sınırlı olmasına rağmen sistemik hastalıklarda böbrek, hastalık sürecinin kurbanı şeklindedir (örn: Diyabet). KBH sebebinin sınıflama içerisine alınmasının amacı, böbrek yetmezliğinin nasıl sonuçlanacağı ve sebep olan hastalığa yönelik spesifik tedavi seçimi için temel öneme sahip olmasıdır (1) (Tablo 4).

Tablo-4: Kronik Böbrek Hastalığının Sebebe Göre Sınıflaması

Patolojik-anatomik bulguların böbrek içindeki lokalizasyonu ve sistemik bir hastalığın olup olmadığı temelinde KBH'nın sınıflandırılması		
	Böbreği etkileyen sistemik hastalıkların örnekleri	Primer böbrek hastalık örnekleri (böbreği etkileyen sistemik hastalık yok)
Glomerüler Hastalıklar	Diyabet, sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplaziler (amiloidoz dahil)	Diffüz, fokal yada kresenterik proliferatif glomerulonefrit, fokal segmental glomerüloskleroz, membranöz nefropati
Tübülointertisyel Hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün hastalıkları sarkoidoz, ilaçlar, ürik asit, neoplazi (myelom), çevresel toksinler (kurşun)	İdrar yolu enfeksiyonu, taşlar, obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülitler, trombotik mikroanjiyopati, sistemik skleroz	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor(ANCA) ilişkili böbreğe sınırlı vaskülit
Kistik ve konjenital hastalıklar	Polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu, fabry hastalığı	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

Kronik böbrek hastalıklarının büyük çoğunluğunun seyri sürekli ve belirti vermeyen nefron fonksiyon kaybıdır. Bir süre sonra da hastada böbrek yetersizliğinin biyokimyasal ve klinik bulguları ortaya çıkar. Vücudun gereksinimlerini artık karşılayamadığı bu döneme son dönem böbrek hastalığı denir. GFH 10ml/dk'nın altında olan bu hastalara renal replasman tedavileri adı verilen hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek transplantasyonu gibi tedavi yöntemlerinden birini uygulamak şarttır(5).

Kronik Böbrek HastalığınınEtyolojisi

Türk Nefroloji Derneğinin (TND) yayınladığı bilgilere göre 2012 yılı itibariyle kronik HD programına alınan hastaların altta yatan etyolojik nedenlere göre dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir. Bu rapora göre ülkemizde kronik böbrek yetmezliğinin ilk üç nedeni diyabet, hipertansiyon ve glomerulonefrit olarak saptanmıştır (7).

Tablo-5: Kronik HD programına alınan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı

Diabetes mellitus	Tip1 DM	4.60	34.93
	Tip2 DM	30.33	
Hipertansiyon		27.68	
Glomerülonefrit		7.35	
Polikistik böbrek hastalıkları		4.33	
Tübülointertisyel nefrit		2.00	
Amiloidoz		1.93	
Renal vaküler hastalık		0.89	
Diğer		7.18	
Etyoloji bilinmeyen		13.71	
Toplam		100.00	

Dünyada ve ülkemizde diyabete bağlı SDBH gelişen hasta oranı giderek artmaktadır. 2010 yılında yayınlanan CREDiT çalışmasında diyabet mellitus oranının ülkemizde 2002 yılında % 7.2’den 2009 yılında %12.7’e yükseldiğini, 2012 Türk Nefroloji Derneğinin verilerine göre diyabetik nefropatiye bağlı SDBH oranının % 34.93’e çıktığını göstermektedir (6,7).

Kronik Böbrek Hastalığının Fizyopatoloji

Kronik böbrek hastalığına neden olan hastalıkların hepsinde böbrek dokusunun yerini fibröz dokunun almasıyla nefron sayısı giderek azalır. Altta yatan hastalığın progresyon hızına göre değişen bir sürenin sonunda böbrekler vücudun ihtiyaçlarını karşılayamaz ve üremik sendrom ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalığı bulunanların uzun süreli takiplerinde çok önemli bir nokta dikkati çekmiştir. Böbrekler belli bir süre hasara uğradıktan ve parankiminin kritik bir miktarı kaybedildikten sonra, primer hastalık tamamen iyileşse bile SDBH’ne gidiş önlenemez. Yani, böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz şekilde kritik bir düzeyin altına inmesinden sonra SDBH kaçınılmazdır. Bu düzey çoğu kez GFH’nin <30-35 ml/dk olmasıdır. Bu döneme gelmiş böbreklerin histopatoloji incelemesinde primer olaya bağlı olmaksızın birçok ortak bulgu saptanır. Bu histopatolojik bulgular; glomerüllerde skleroz

ve atrofik değişiklikler renal intertisyumda ise fibroz doku varlığı ile lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamasyon gelişmidir. Bu bulgular esas neden hakkında klinisyene herhangi bir bilgi sağlayamacağından etyolojik neden belirlenemez, dolayısıyla bu evrede genel kabul renal biyopsi yapmamaktır.

Hergün vücuttan atılması gereken sabit bir metabolik atık madde yükü vardır. Çoğu kez 600 mOsm/gün miktarında olan bu yük, sağlıklı kişilerde yaklaşık 2 milyon nefron tarafından vücut dışına atılır. Öte yandan primer bir hastalığa bağlı parankim kaybı ortaya çıktığında skleroza uğramış glomerüller devreden çıkacak, böylece primer hastalıktan hiç etkilenmemiş nefronların iş yükü artacaktır. Sağlam kalmış nefronlarda ilk gözlenen değişiklik, belirgin hipertrofi ve her bir nefrona düşen plazma akımının artmasıdır (hiperperfüzyon). Bu artış, her bir nefronun glomerüler filtrasyonunun artmasıyla sonuçlanır (hiperfiltrasyon). Her bir glomerül kapalı bir hacim varsayılırsa, bu alana gelen kan hacminin artmasıyla intraglomerüler hipertansiyon görülecektir. Bu hipertansiyon, glomerüller kapillerinde endotel hasarına ve mikroanevrizma oluşmasına yol açar. Endotel hasarı koagülasyonu uyarır, intraglomerüler tromboz, fibroz ve glomerüloskleroz ortaya çıkar. Skleroza uğramış glomerüllerin yükü daha da artar, bu olaylar tekrarlar ve sonuçta kısır bir döngü gelişir. Glomerüler skleroz gelişimine, glomerüllerde hücre ve matriks artışı da katkıda bulunur. Bu durum, pekçok hormon ve büyüme faktörleri, lipidler, sitokinler ve vazoaaktif maddelerin etkisiyle ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalarının hemen hepsinde renin anjiotensin aldesteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu sonucunda plazma düzeyi artan anjiotensin-2 çok etkili bir büyüme faktörü ve glomerüldeki endotelial ve mezangial hücrelerin proliferasyonunu artırır. Ayrıca bu faktörün salınımını uyardığı transforming growth faktör (TGF- β) adlı sitokin de sklerozu uyarır; böylece primer hastalıktan bağımsız bir şekilde sadece mekanik ve hormonal olaylar ile böbrek yetersizliği ilerler (20). Böbrek yetersizliğinin ilerlemesine yol açan başlıca risk faktörleri; proteinüri, sistemik ve intraglomerüler hipertansiyon, diyetdeki protein, lipid , fosfor içeriği ve yaş, cinsiyet, etnik köken ve aile öyküsüdür.

Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Semptom ve Bulgular

Böbreğin fonksiyonel adaptasyon yeteneği nedeniyle böbrek dokusunun % 75 oranında kaybı, glomerül filtrasyonunda, ancak yarıya yakın bir azalmaya neden olur. Böbrek rezervinin ileri dercede azaldığı dönemlerde, böbrek fonksiyonunda ölçülebilir bir düşme söz konusudur.

Kronik böbrek hastalığının erken teşhisi, sadece böbrek yetmezliğinin ilerlemesini geciktirmez, aynı zamanda özellikle başta artmış kardiyovasküler risk olmak üzere önemli bir çok komplikasyondan da korur. Evre 1-3 (GFH>30 ml/dk) kronik böbrek hastaları genellikle asemptomatikler ve sıvielektrolit bozuklukları veya endokrin bozukluklar meydana gelmez. Genellikle bu bozukluklar evre 4-5 (GFH<30 ml/dk) hastalarda gelişir. Evre 5 kronik böbrek hastalığında görülen üremik belirtiler başlıca toksinlerin birikimine sekonder gelişir. Altta yatan böbrek hastalığına bağlı olarak proteinüri veya hematüri gelişebilir. İdrarın konsantrasyon bozukluğuna bağlı olarak sıklıkla noktüri gelişir. Halsizlik, bitkinlik, yorgunluk, mental kapasitede azalma üreminin erken belirtilerindendir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFH<10 ml/dk diyabetik olmayan hastalar, GFH<15 m/dk olan diyabetik hastalar), hiperrefleksi, kas seğirmeleri, periferik sensoryal ve motor nöropatiler, kas krampları, inme, genellikle hipertansif ve metabolik ensefalopatinin sonucu olarak nöromusküler semptomlar görülebilir. İştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, stomatit, ağızda kötü tat görülebilir. Cilt sarı, kahverengi görünüm alabilir. Kaşıntı rahatsız edici boyutlarda görülebilir. İleri böbrek hastalığında, perikardit ve gastrointestinal sistem ülserasyonu ve kanama yaygındır. Kardiyomiyopati (hipertansif, iskemik) ve renal sodyum ve su retansiyonu ödem ve kalp yetmezliğine yol açabilmektedir (21).

Böbrek fonksiyonları için çeşitli görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri kullanılabilirse de böbreğin ekskresyon fonksiyonunu en iyi gösteren parametreglomerüler filtrasyon hızıdır. Renal sintigrafi gibi zaman alıcı ve teknik ekipman gerektiren yöntemlerle daha doğru saptanabilirse de, klinik pratikte GFH; kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault formülleriyle ve online olarak da MDRD formülüyle güvenilir ve doğru bir şekilde ölçülerek böbrek rezervleri değerlendirilir ve evrelere ayrılır. Endojen kreatinin klirensi normalde 90-125 ml/dk'dır. GFH normalin % 20-35'inin altına düştüğünde azotemi gelişmeye başlar ve normalin % 5-10'u seviyesine indiğinde, üremik sendrom (Evre 5; Son Dönem Böbrek Hastalığı) tablosu meydana gelir (21).

Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi ve Başlama Zamanı

Kronik böbrek hastalığının takibinde amaç altta yatan hastalığın tedavisi, böbrek yetmezliğine gidiş hızının yavaşlatılması, böbrek fonksiyonlarında azalmanın yol açtığı komplikasyonların kontrolü ve son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda renal replasman tedavisinin planlanmasıdır.

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığıyla hasta kanı ile diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi yöntemidir. Bu değişim difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibe dayanır. Difüzyon, membranın iki tarafındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak solütün konsantrasyonu yüksek taraftan düşük tarafa doğru geçmesidir. Ultrafiltrasyon ise uygulanan basınç nedeniyle membranın bir yanından diğer yanına sıvı geçişi olmasıdır. Sıvı beraberinde içerdiği solütleride taşıyarak, solüt değişimine katkı sağlamış olur (8).

Kronik diyaliz tedavisine başlamak için kullanılan en objektif parametre GFH'dır. Pratik olarak kreatinin klirensi 10 ml/dk'nın altına inince veya serum kreatinin düzeyi 12mg/dl'yi ve BUN (blood urea nitrogen, kan üre azotu) 100mg/dl'yi aşınca kronik diyaliz tedavisine başlanır. Kreatinin klirensi 10 ml/dk'nın üzerinde olduğu halde hastalarda, üremiye bağlı nöropati, perikardit, ensefalopati, ciddi metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları, tıbbi tedaviye dirençli şiddetli hipertansiyon ve volüm yükü, malnütrisyon veya koagülasyon bozukluğu gibi belirti ve bulgular gelişirse de kronik diyaliz tedavisine başlanmalıdır (9).

Diyaliz tedavisinin mutlak bir kontrendikasyonu yoktur, sadece eşlik eden bazı sistemik hastalıkların varlığında göreceli bir kontrendikasyon vardır. Böbrek yetmezliğinde diyaliz tedavisinin rölatif kontrendike olduğu hastalıklar: Alzheimer hastalığı, multi-infarakt demans, hepatorenal sendrom, ensefalopati ile birlikte ilerlemiş siroz, metastatik kanserlerdir (istisnası multiple myelom)(10).

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz; uygun bir arteriyel damar yolu aracılığı ile hastadan alınan kanın antikoagülasyon ile vücut dışında yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesi, ardından venöz damar yolu ile hastaya geri verilmesi işlemidir.

Yarı geçirgen bir membranın bir tarafından kan akarken; diğer tarafından suda ozmotik olarak dengeli elektrolitler ve glukoz içeren diyaliz sıvısı akar, bu esnada maksimum konsantrasyon gradientini sağlamak için kan ve diyaliz sıvısı karşıt yönlerde hareket eder. Yarı geçirgen membranın porları su molekülleri ve küçük molekül ağırlıklı solütlerin diyalizata geçmesine izin verirken, proteinler ve kan hücreleri gibi daha büyük solütler kanda kalır.

Abdominal herni, geçirilmiş karın ameliyatı, ostomiler, demans, körlük gibi fiziksel sınırlılıklar olduğu zamanlarda hemodiyaliz ilk tercih edilecek yöntemdir. Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2-3 kez 4-6 saat ilgilenmesi diğer zamanlarda serbest olması, malnutrisyon ile daha az karşılaşılması, metabolik denge daha az etkilendiği için obezitenin daha az sorun olması, karına ait komplikasyon görülmemesi hemodiyaliz tedavisinin avantajları iken (11), vasküler giriş yeri problemleri, heparinizasyon gereksinimi, diyaliz esnasında hipotansiyon ve disequilibrium sendromu, anemiye neden olan artmış kan kaybı ve özel yetişmiş personel gereksinimi dezavantajlarını oluşturur (12).

Hemodiyaliz tedavisinin akut komplikasyonları arasında hipotansiyon, kas krampları, baş ve göğüs ağrısı, hipoksi, aritmi, disequilibrium sendromu, hava embolisi, konvulsiyon, hipoglisemi ve elektrolit imbalansı sayılırken, kronik komplikasyonlarını kardiovasküler hastalıklarda artma, hipertansiyon, alüminyum intoksikasyonu, serozit (perikardit, diyalize bağlı asit), hepatit B-C enfeksiyonları, diyaliz amiloidi, diyaliz demansı, vasküler yol enfeksiyonu ve tromboz oluşturmaktadır (12).

Periton diyalizi

Peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılması esasına dayanır. Periton diyalizi sistemi temelolarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır. Diyalizatın periton boşluğundabeklediği dönemde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremiktoksinler difüzyonla diyalizata geçerek vücuttan uzaklaştırılır. Ultrafiltrasyon ise diyalizat içindeki ozmotik maddelerin (sıklıkla glukoz) oluşturduğu, kan ve diyalizat arasındaki ozmotik fark sayesinde gerçekleşir. Kan ve diyalizat arasındaki ozmotik eşitlik sağlanıncaya kadar su kapillerdeki kandan periton boşluğuna geçerek vücuttan sıvı çekilmiş olur (13,14).

Dolaşım dengesizliği ve damar yolu sorunu olan hastalar, 0-5 yaş grubu hastalar, hemodiyaliz merkezinin uzak olduğu durumlar, hastanın bağımsız kalma veya sık seyahat etme isteği, hepatit ve HIV gibi bulaşıcı hastalığı olanlar için periton diyalizi daha uygun iken, karın içi yapışıklık, gebeliğin son trimestri, akut iskemik bağırsak hastalığı, karın içi abse veya akut divertikülit periton diyalizi için kontrendikasyon oluşturur (15,16).

Periton diyalizinin en önemli komplikasyonu peritonittir (17). Enfeksiyon dışı komplikasyonlar; herni, hidrotoraks, karın duvarına ve genital bölgeye kaçaklar,

ultrafiltrasyon yetersizliği, kateter disfonksiyonu, glukoz intoleransı, insülin direnci, lipid profili değişiklikleri ve malnütrisyonudur (18).

Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları

Hipertansiyon

Hipertansiyon renal fonksiyonlar bozuldukça KBH'larının %80-85'inde önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır (22). Hipertansiyon tedavisi kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskini ve proteinüriyi azaltarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltmaktadır. Başarılı kan basıncı kontrolü renal fonksiyonlarda azalmanın hızını yavaşlatır. Kalp ve arterlerin her ikisinde hasarı ve kardiyovasküler komplikasyonların riskini azaltır. Genellikle çoklu ilaç rejimleri gerekmesine rağmen KBH olan hastalarda antihipertansif ajanların tüm sınıfları kullanılabilir ve böbrek hastalığının altta yatan nedeni ilaç seçimini etkileyebilir (23). Yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı ve diyetle günlük <2.4 gr (100 mmol) sodyum kısıtlaması teşvik edilmelidir.

Glomerüler hasarın ilerlemesi ve birlikte belirgin ödem bulguları olmadan sıvı yüklenmesine bağlı hipertansiyon, temel mekanizmalardan biridir. Hem ekstrasellüler sıvı hacminin genişlemesi hem de sempatik aşırı aktivite ve renin anjiotensin ekseninin aktivasyonuna bağlı vazokonstriksiyon son dönem hastalar dahil böbrek hastalarındaki hipertansiyonun patogeneğinde rol oynar(24,25). Evre 3-5 KBH'da sıvı retansiyonu olduğundan, antihipertansif rejim diüretik içermelidir. Genellikle evre 1-3 hastalarda tiazideler ve evre 4-5'te böbrek fonksiyon bozukluğu ilerlemiş hastalarda ise loop diüretikleri önerilir (23). Evre 4-5 KBH'da potasyum tutucu diüretiklerden yana tercihte dikkatli olunmalı, eğer endikasyon varsa, özellikle de anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptöt blöörleri (ARB) kombine edilecekse sıkı takip edilmelidir. Bu nedenle sıvı yüklenmesinden şüphe edilen hastalarda diüretik tedavisi çoğu zaman etkin kan basıncı kontrolüne katkı sağlamaktadır.

Anemi

Böbrek hastalarında GFH 60 ml/dk altına düşünce normokrom normositer tipte anemi oldukça sık karşılaşılan sorundur (26). Eritrositlerin üremik toksinlere bağlı yaşam süresinin kısalması ve böbreklerde eritropoetin (EPO) üretiminin azalması ile beraber eritropoetine kemik iliğinde azalmış cevap en başta gelen sebeplerdir (27). Renal anemi, tipik olarak izole normokrom, normositer anemidir ve lökopeni, trombositopeni yoktur.

K/DOQI kılavuzu 2006 önerilerine göre hemoglobin değerin erkeklerde <13.5 g/dL, bayanlarda <12 g/dL anemi olarak kabul edilmelive prediyaliz hastalarında 10-11 g/dL hedef tedavi düzeyi olmalıdır. Hastalar anemi açısından takip edilirken KBH dışı nedenlerinde anemi sebebi olabileceği akılda tutulmalıdır (28).

Kronik böbrek hastalarında gastrointestinal sistemden artmış demir kaybı, emilim bozukluğuna bağlı Fe eksikliği gelişebilmektedir. Ayrıca depo Fe'in mobilize olmasında problem vardır ve bu nedenle anemi gelişmesini önlemek için KBH'da serum Fe ve ferritin düzeyleri yüksek olmalıdır. K/DOQI kılavuzu 2006 önerilerine göre transferrin saturasyonu >% 20, serum ferritin düzeyi 100 ng/mL, üzerinde olması önerilmektedir(29,30).

Anemi tedavi edilmezse, dokulara oksijen taşınmasında bozukluğa, kardiyak debide artmaya, sol ventrikül hipertrofisine, kalp yetmezliğine, kognitif ve entellektüel fonksiyonlarda azalmaya ve immün sistemde bozukluklara neden olur (31,34). Eğer uygun şekilde tedavi edilmezse anemi hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini azaltır (35). KBH'nda anemi nedenleri tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Kronik böbrek hastalığında anemi sebepleri

EPO yetersizliği	Azalmış kemik iliği fonksiyonu
Yetersiz diyaliz	Hemoliz
Demir eksikliği	Beslenme bozuklukları
B12/Folik asit eksikliği	Kan kaybı
Hiperparatiroidizm	Aluminyum birikimi
Azalmış eritrosit ömrü	Hemoglobinopatiler

Dislipidemi

Anormal lipid metabolizması KBH'da sık karşılaşılan problemdir (36). Trigliserit yüksek olmakla beraber total kolesterol düzeyleri genellikle normal, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi düşük olarak gözlenir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında en sık görülen lipid bozukluğu hipertrigliseridemidir. Sıklıkla trigliserit yüksekliği HDL düşüklüğü ile birlikte bulunur. Lipoprotein lipaz tarafından çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yıkılmasındaki bozukluğun hipertrigliseridemiye neden olan major mekanizma olduğu gözükmetedir (37).

Hipertrigliseridemi tek başına kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk artışı yapmamaktadır, muhtemelen öteki risk faktörleri ile birlikte hızlanmış ateroskleroz

yatkınlığa sebep olmaktadır. Kronik böbrek hastalığı koroner arter hastalığı eşdeğeri olduğu ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin yüksekliği de kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk içerdiği için agresif tedavi önerilmektedir. KBH’da hedef LDL’nin 100 mg/dL’nin altına düşürülmesi şeklindedir (38).

Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları

Kemik ve Mineral Metabolizması bozukluğu içinde kalsiyum, fosfat, magnezyum anormallikleri ile paratiroid hormon ve D vitamin metabolizma bozuklukları bulunur. Bu anormallikler ile birlikte üremik durum ile ilişkili diğer faktörler iskelet sistemini etkiler ve renal osteodistrofi olarak bilinen kemiğin kompleks bozuklukları ortaya çıkar. Renal osteodistrofide görülen iskelet anomalileri, Osteitis fibroza, Osteomalazi, Adinamik kemik hastalığı, Osteopeni veya Osteoporoz, Mixed renal osteodistrofidir.

Üremiklerde çoğu kez hipokalsemi vardır, çünkü aktif D vitamini sentezindeki bozukluğa bağlı olarak barsaktan kalsiyum emilimi azalmıştır. Ayrıca hiperfosfotemi de serum iyonize kalsiyum düzeyini düşürür. Parathormon kemik rezorpsiyonu yapıcı etkisine iskelet sisteminin direnci ve hipoproteinemik hastalarda proteine bağlı kalsiyum düzeyinin azalması da bu hastalardahipokalsemiye katkıda bulunur. Buna karşın, asidoz nedeniyle serum iyonize kalsiyum oranı yüksek olduğu için üremik hastalarda tetani çok nadir görülür. Düzenli diyaliz tedavisi döneminde veya transplantasyon yapılmış bazı hastalarda paratiroid bezlerdeki hiperplazinin otonom karakter kazanması ile (tersiyer hiperparatiroidizm) hiperkalsemiler ortaya çıkabilir. Hastalara tedavi amacıyla yüksek doz D vitamini verilmesi de, diğer bir hiperkalsemi nedenidir. Serum kalsiyumu ile fosfor çarpımının 55’ten büyük olması durumunda metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkabilir (39). Bunlar bursalar, periartiküler dokular, kan damarları, miyokard, akciğerlerve subkutan dokularda sıktır. Kalsifikasyonların konjunktivada olması kırmızı göz sendromuna, korneada olması bant keratopatiye yol açar.

GFH 25 ml/dk’nın altına düşünce serumda fosfor retansiyonu başlar. Diyetle alınan proteinli gıdalar fazla ise, hiperfosfotemi daha belirgin olur. Üremik hastalardaki yüksek parathormon (PTH) düzeyi fosfatüriyi artırır; bu kompanzasyon mekanizmasıyüksek fosfor düzeyini normale döndürmeye yöneliktir.

Renal osteodistrofi patogenezi şöyle özetlenebilir; kronik böbrek yetersizliği olanlarda nefron hasarının artmasıyla birlikte serum fosfor düzeyi yükselir. Hiperfosfatemi serum

iyonize kalsiyum düzeyini düşürür ve hipokalsemiyle birlikte PTH salınımını uyarır (sekonder hiperparatiroidizm). Artmış PTH, fosfatın tübüler emilimini inhibe ederek serum fosfor ve kalsiyum düzeylerini normale getirir, bu arada kemiklerden de kalsiyumu mobilize eder, böylece kan fosfor ve kalsiyum düzeyinin normale gelmesi amaçlanır. Öte yandan, kalsiyum içeriğinin azalması sonucunda kemiklerin mineralizasyon ve direnci azalır; yüksek PTH düzeylerinin etkisiyle de kemik rezorbsiyonları ortaya çıkar. Üremik hastalarda PTH'nın etkisine karşı iskelet sisteminin direnci ve PTH klirensinin azalması da sekonder hiperparatiroidizmi artırmaktadır (40).

D vitamininin böbrek hidroksilasyonundaki bozukluğu sonucunda serum 1,25 dihidroksikolekalsiferol düzeyinin düşük olması, hem barsaktan kalsiyum emilimini önler, hem de kemiklerdeki mineralizasyonu iyice bozarak osteodistrofinin patogeneze katkıda bulunur. Renal osteodistrofinin oluşmasında metabolik asidoz nedeniyle kemikten kalsiyumun mobilize olması da önemli rol oynamaktadır. Sonunda, bu hastalarda patolojik fraktürler, kemik ağrıları ve deformiteleri gelişir. Bu hastalarda gözlenen bir diğer iskelet sistemi patolojisi alüminyum kemik hastalığıdır. Özellikle diyalize giren hastalarda kemiklerde alüminyum birikmesi sonucunda ortaya çıkar ve tedavisi oldukça güçtür.

Metabolik Asidoz

Böbrekler asit baz dengesinin sağlanmasında çok önemli rol oynar. Kronik böbrek hastalığında GFH %50 oranında azalınca kadar, ateryel pH, serum bikarbonat ve karbodioksit düzeyi normaldir. Böbrek fonksiyonlarının daha fazla kötüleşmesiyle metabolik asidoz yerleşir; söz konusu asidoz, çoğu kez vücut sıvılarındaki PO_4 , SO_4 ve diğer organik asitlerin birikimine bağlı artmış anyon açığı olan asidozdur. Başlangıçta bu asidoz asemptomatiktir; serum HCO_3 düzeyi çoğu kez 12-15 mEq/L dolayındadır ve kan pH'sı 7.25'in altına genellikle düşmez. Ancak, asit yükünde ani bir artış (katabolizma artışı, ateşli hastalıklar, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz gibi) veya yetersizliğin çokilerlemesi durumunda hayatı tehdit eden ağır asidoz tablosu ortaya çıkar. Kussmaul solunumu ve bilinç kaybı olur; hızla diyaliz yapılmazsa hasta kaybedilir.

Asidozun gelişimi hiperkalemiyi ağırlaştırır, protein anabolizmasını inhibe eder ve hidrojeniyonlarının tamponlandığı kemiklerden kalsiyum kaybını hızlandırır (41). Evre 5 KBH'li hastalarda şiddetli asidozun mevcudiyeti diyalize başlamanın bir endikasyonudur.

Malnutrisyon

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile birlikte beslenme ve metabolik problemler sık karşılaşılan durumdur (42,43). Özellikle evre 4-5 hastalarda bazı diyet ve metabolik değişimler sonucunda protein katabolizması artmakta ve kas kitlesi ile total vücut protein miktarında azalma meydana gelmektedir (44). Sonuçta gelişen beslenme bozukluğu anoreksi, asidoz, insülin rezistansı, inflamasyon ve proteinüri gibi birçok faktöre bağlı olup üremik malnütisyon olarak adlandırılmaktadır.

Üremik toksinlerin vücutta birikimi, inflamasyonun ve inflamatuvar sitokinlerin artması sonucunda, hastalar spontan olarak protein ve enerji alımını azaltmaktadır (45). İlerleyici metabolik asidoz, ubiquitin aracılı protein yıkımını arttırıp dallı zincirli amino asit (DZAA) metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Bütün bunlara ek olarak yapılan kontrolsüz protein kısıtlamasıda malnütisyonu yatkinlığı arttırmaktadır (46). Bu nedenle protein kısıtlaması yapılırken albumin, prealbumin, kilo takibi, transferrin, triceps kas kalınlığı gibi beslenme ve antropometrik parametreler düzenli kontrol edilmelidir.

Malnütisyon diyaliz hastalarında yaygındır fakat evre 4-5 hastalarda da görülebilir ve ölüm için artmış risk ile ilişkilidir (47). Son dönem böbrek hastalarında protein enerji malnütisyonu (PEM)'nin olması mortalitede 2-10 kat artışa neden olmaktadır. Protein alımındaki ve vücut ağırlığındaki düşüklük hemodiyaliz hastalarında mortalitenin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda serum albumin düzeyindeki 1 gr/dl'lik azalmanın kardiyovasküler mortalitede % 39-66'lık bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Malnütisyon diyaliz öncesi hastalarda % 30-51 oranında görülürken, HD hastalarında % 23-76, SAPD hastalarında ise % 18-50 oranında görülmektedir. Prediyaliz dönemde diyetssel düzenlemeye yeteri kadar yanıt vermeyen hastalarda diyaliz tedavisinin başlatılması düşünülmelidir (48).

Sodyum ve Su Retansiyonu

Böbrek yetmezliğinin ileri evrelerine kadar vücutta sodyum ve su dengesi iyi bir şekilde korunur. Total vücut suyu ve sodyumunda artışlar olsa da buna bağlı klinik belirtiler görülmez. Yalnızca, aşırı miktarda su ve tuz alınması durumunda hastalarda hipervolemiye ait klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar; hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, ödem ve asit görülür. Sodyum alımının günlük 2.4 gr (100 mmol) ile sınırlandırılması böyle şikayetlerin azalmasına yardımcı olabilir ve kan basıncındaki artışı kontrol etmemize yardımcı olur (49).

Bu hastalarda bazen görülen ve hiponatremiyle birlikte olan hipervolemi, fazla miktarda su içilmiş olmasının veya elektrolitsiz parenteral sıvı verilmiş olmasının bir sonucudur. Tubulointertisyel hastalıklara bağlı bazı böbrek yetersizliklerinde vücuttan aşırı tuz kaybı olabilir (tuz kaybettiren nefrit). Henüz diyalize girmeyen üremik hastalarda değişik nedenlere, örneğin kusma, ishal, yanıklara bağlı sıvı kaybı hipovolemiye yol açarak böbrek fonksiyonlarının daha fazla kötüleşmesine yol açabilir.

Hiperpotasemi

KBH evre 4-5 hastalarında hiperpotasemi gelişebilir. Böbrek hastalarında potasyum (K) düzeyi yükseldikçe aldosteron sekresyonu azalır bu mekanizma ile distal tübüllerden K atılımı artırılarak serum düzeyinin yükselmesi önlenmektedir (49). Ayrıca kolondan ve ter yolu ile K atılımının artırılmasında normal sınırlarda tutulmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle hiperpotasemi idrar miktarının 400 mL/gün'den daha az olması, GFH'nın 5-10 mL/dakika altına düşmesi, yüksek K'lu diyet, renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokajı yapan ilaçlar ve diyabetes mellitus gibi hipoaldesteronizm yapan durumlar, primer olarak böbrek medullasını tutan hastalıklar zemininde gelişebilmektedir. İlerlemiş hastalarda asidoza bağlı olarak hücre içine K alım mekanizmasının bozulması da buna katkı sağlamaktadır (50).

Akut böbrek yetmezliği olan hastaların aksine KBH'nda elektrokardiyografik değişiklikler veya aritmiler olmaksızın yüksek plazma potasyum konsantrasyonlarını tolere edebilirler. Hiperpotasemi diyetten K alımının azaltılması (<60 mEq/L), serum K düzeyini arttıran nonsteroid antiinflatuar ilaçların, beta blokörler ve RAS blokajı yapan ilaçların kullanılmaması ve serum potasyum seviyesi >6.5 mmol/L'nin üzerinde sebat eden ve medikal önlemlerle düzeltilemeyen değerlerde diyaliz tedavisi ile önlenebilir (51,52).

Endokrin Anormallikleri

Sekonder hiperparatiroidizm, üremik hastalarda en sık görülen endokrin problemidir. Artmış PTH, bu hastalardaki kaşıntı, kardiyomiyopati, anemi, empotans ve nöropati gibi pek çok belirtinin patogeneğinde rol alır; ayrıca renal osteodistrofiye yol açar.

KBH'da insülin klirensi azalır, fakat artmış periferik direnç ile bu durum dengelenir. Bunun sonucu olarak, genellikle herhangi bir klinik durum meydana gelmez ve hastalar hipoglisemiye eğimli değildirler. Ancak, diyabetik hastalarda, böbrek fonksiyonları azaldıkça insülini azaltmak gerekir ve diyaliz başladığında tersine eğilim olabilir (53).

sT3 ve sT4 düzeyleri düşük veya normal olabilir. Hastalar ötiroid görünümüne rağmen hipofiz yanıtı azalmıştır (54). Toplam plazma tiroksin (T4) seviyeleri normal olabilir ve T4-T3 konversiyonu bozulduğu için reverse T3 artabilir. Tiroid bağlayıcı ajanın kaybına bağlı olarak dolaşan toplam T4 konsantrasyonunu daha fazla azaltabilir (55). Hastalar klinik olarak hipotiroidik olmazlar.

Büyüme hormonunun bazal düzeyi böbrek hastalığının derecesi ile orantılı olarak yüksektir ve önemli bir aracısı olan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'e karşı direnç vardır (54). Çocuklarda, büyüme geriliği gelişebilir ve bu durum fizyolojik dozun üstünde ekzojen rekombinant büyüme hormonu verilmesi ile düzeltilebilir.

Erkeklerde prolaktin seviyeleri evre 5 KBH'nda artar ve jinekomasti, seksüel disfonksiyona katkıda bulunabilir. Testesteron seviyeleri sıklıkla düşük veya normaldir. Gonadotropinler artabilir ve testiküler disfonksiyonu işaret eder (56). Erkeklerdeki en önemli seksüel problem erektil disfonksiyondur. Bu endokrin bozukluklardan çok nörolojik, psikolojik ve vasküler anormalliklerden kaynaklanır ve sildenafil sitrat gibi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine yanıt verebilir.

Evre 4-5 KBH olan kadınlarda hipofizer overyan aks bozulabilir (57). LH seviyeleri artmasına rağmen, normal pulsatil salınım ve preovulatuvar pik yoktur. Bundan dolayı sikluslar sıklıkla anovulatuardır ve düzensiz olabilir veya amenore olabilir. Yükselmiş prolaktin seviyeleri de infertiliteye katkıda bulunabilir.

Nörolojik Komplikasyonlar

Üremide santral veya periferik sinir sisteminin tutulumuna bağlı olarak; periferik nöropati, otonom nöropati, üremik ensefalopati, uyku bozuklukları ve huzursuz bacak gibi komplikasyonlar görülür.

Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

KBH'nda görülen sık karşılaşılan GİS hastalıkları şu şekilde sıralanabilir; gastroparezi, gastro özofagial reflü hastalığı, peptik ülser, gastrit ve duodenit, GİS kanaması, akut pankreatit, spontan kolonik perforasyon, nonokluzif mezenterik iskemi.

Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kronik böbrek hastalarının yaşam süresi normal popülasyona göre azalmıştır. Diyaliz hastalarının erken ölüm sebeplerinin % 50'sine yakını inme ve akut miyokard infarktüsü (AMI), konjestif kalp yetmezliği gibi kalp hastalıkları oluşturur (58). Renal replasman tedavisindeki hastaların kardiyovasküler hastalıklardan dolayı erken ölüm riskinin beklenmedik bir şekilde arttığı görülmektedir. Günümüzde renal replasman tedavisinde olumlu gelişmelere rağmen son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda, kardiyovasküler hastalık riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ile 20 kat daha fazladır (59,60).

Diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalitenin en önemli nedeni aterosklerozdur. Bunun yanında; ani kardiyak ölüm, aritmiler, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı, perikardit insidansı anlamlı derecede artmıştır ve kardiyak arrest ve aritmi bu hasta popülasyonunda kardiyovasküler ölümün major nedenidir. GFH'nin düşmesi ile HT'nun prevalansı ilerleyerek artar ve diyaliz hastalarının % 75-85'inde mevcuttur. Hipertansiyonun sonucu olarak (ve diğer faktörler; anemi, volüm fazlalığı) KBH'nda sol ventrikül hipertrofisi prevalansı artar. Bundan dolayı kronik böbrek hastaları, KVH için yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirilir.

Kardiyovasküler ölüm için artmış risk genç kronik böbrek hastalarında en fazladır. Bilinen başlıca risk faktörleri (sigara, HT, yaş vb.) yanı sıra KBH ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığının artmasına sebep olur. Bu risk faktörleri; sıvı fazlalığı, anemi, proteinüri, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, lipid metabolizması bozuklukları, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar, hiperhomosisteinemi, üremik toksinler ve damar kalsifikasyonu olarak sıralanabilir (61,62). Fakat tüm bunlar bu hasta popülasyonundaki artmış kardiyovasküler riskin ancak yarısını açıklamaktadır.

Kardiyovasküler Hastalık, Etyoloji ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler risk faktörleri tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo-7: Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri	Üremi Spesifik Risk Faktörleri
Erkek cinsiyet	İnflamasyon	Volüm Yüklenmesi
Sigara	Endotel disfonksiyonu	Hiperhomosisteinemi
Diyabetes mellitus	Oksidatif stres	Üremik toksinler
Hipertansiyon	Sempatik aktivasyon	Vasküler kalsifikasyon
Sol ventrikül hipertrofisi	Proteinlerin karbamilasyonu	Hiperparatiroidizm
İnsülin rezistansı		Anemi
Dislipidemi		Fosfat retansiyonu

Geleneksel Risk Faktörleri

Diyabetes Mellitus

DM, SDBH’nın en önemli nedenidir ve kardiyovasküler komplikasyonların prognozu bu hastalarda daha kötüdür. Renal replasman tedavileri (RRT) başlayan diyabetik hastalar, dislipidemi, hipertansiyon, artmış oksidatif stres, inflamasyon belirtilerini içeren birçok KVH risk profili gösterirler. Diyaliz başlanan diyabetik hastalar, diyabetik olmayan SDBH olan hastalar ile karşılaştırıldığında DM’un tüm ölümler ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölümler için bağımsız bir risk faktörü olması şaşırtıcı değildir. Diyabetik hastalarda risk KAH için %65, erken ölüm için %36, MI sonrası ölüm için %34’tür.

Hipertansiyon

İlerleyici kronik böbrek hastalığı olan hastaların % 60-90’ında diyaliz tedavisine başlamadan önce sistemik hipertansiyon gelişir (63). Hem ekstraselüler sıvı hacminin genişlemesi, hem de aşırı sempatik aktivite ve renin anjiotensin eksenine bağlı vasokonstriksiyon son dönem hastaları dahil böbrek hastalarındaki hipertansiyonun patogenezinde rol oynar (64-66).

HT, KVH için önemli bir risk faktörüdür. Düşük kan basıncı KBH'nın mortalitesi ile koreledir. Artmış nabız basıncı ile birlikte izole sistolik hipertansiyon KBH'nda en sık görülen basınç anomalisidir. Damar sertliği artmış nabız dalga hızına neden olur ve erken yansıyan nabız dalgası tarafından artmış sistolik pik basıncı ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol ventrikül disfonksiyonu ve sonunda KKY gelişir. HT, sol ventrikül hipertrofisine neden olarak , KBH'ndaki kardiyak hasarda önemli bir rol oynar (67). Foley ve ark. ortalama kan basıncındaki artışın yaş, diyabet, iskemik kalp hastalığı, hemoglobin ve serum albumininde düzelme sağlandığında bile sol ventrikül hipertrofisinde ilerleyici bir artışa, kalp yetmezliğineve iskemik kalp hastalığına neden olduğunu göstermişlerdir (68).

Dislipidemi

KBH popülasyonunda hiperkolesterolemi, KVH ve mortalite arasındaki ilişki zayıftır; çünkü kardiyomiyopati ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler anormallikler bu hastalarda dislipidemiye göre diğer faktörlerle daha fazla ilişkilidir. Paradoksal olarak yüksek serum kolesterolünden ziyade düşük serum kolesterolü diyaliz hastalarında düşük survey ile ilişkilidir (69). Bu ters epidemiyoloji malnütrisyon veya inflamasyon ile ilişkilidir. Birçok SDBH'nda trigliserit seviyeleri artar, oysa total serum kolesterolü, beslenme durumu ve inflamasyonun varlığına bağlı olarak artmış, düşük veya normal olabilir. HDL kolesterol tipik olarak azalmıştır ve LDL, VLDL, Lipoprotein a seviyeleri artma eğilimindedir. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında uzun dönem hemodiyaliz (HD) tedavisi gören hastalarda daha sık hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi görülür.

İnsülin Rezistansı

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verileri, farklı böbrek fonksiyon düzeyleri olan hastalarda metabolik sendromun, inflamasyon ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (70).

Geleneksel Olmayan ve Üremik Spesifik Risk Faktörleri

Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan koruyucu sistemler arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Sadece reaktif oksijen ürünlerinin artması, oksidatif stres anlamına gelmez. Beraberinde antioksidan mekanizmaların da etkilenmesi, yani her ikisi arasındaki dengenin bozulması gerekir (71).

İnflamasyon

Diyaliz hastalarının çoğunda kronik inflamasyon mevcuttur (72). İnflamatuvar yanıtın akut fazı, vücudun herhangi bir uyarıya karşı ani bir şekilde başlattığı fizyolojik değişikliklerdir. Birçok çalışmada CRP, IL-6, fibrinojen gibi çeşitli inflamasyon belirteçlerinin, kronik böbrek hastalarında mortalite için güçlü ve bağımsız prediktörler olduğu gösterilmiştir (72). KBH’nda diğer bir güçlü sonuç belirleyici hipoalbuminemidir ve inflamatuvar biyomarkırlar ile güçlü biçimde ilişkilidir. İnflamatuvar belirteç olan CRP ile proinflamatuvar sitokinlerin artışı KBH’nda morbidite artışına yol açmaktadır. İnflamasyonda artan CRP, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, malnütrisyon ve ateroskleroz gibi çeşitli sistemik etkileri vardır. CRP ile birlikte IL-6, TNF-alfa vasküler kalsifikasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi aterojenik özelliklere sahip olabilirler.

Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu KBH’nın önemli bir özelliğidir. KBH’da endotel disfonksiyonun nedenleri; inflamasyon, asimetrik dimetilarginin (ADMA) retansiyonu, oksidatif stres, hiperhomosisteinemi, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyondur (73).

Nitrik oksit (NO) sentazın inhibitörü olan ADMA, böbrek yetmezliğinde birikir ve NO düzeyinde azalmaya sebep olur. NO düzeyinde azalma, KBH ile ilişkili endotelyal disfonksiyonda en önemli rolü oynamaktadır (74).KBH’da endotelyal disfonksiyon büyük ve küçük çaplı arterlerde izlenir (75). Mikroalbuminüri endoteyal disfonksiyon ile ilişkilidir ve onun bir göstergesi olabilir (76).

Anemi

Anemi iskemik kalp yetmezliğine sebep olmakla birlikte bundan bağımsız olarak de novo kalp yetmezliği ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (77). Anemi SDBH’nda sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül dilatasyonu için temel nedenlerdendir. Hemoglobin değerindeki her 1 gr/dl’lik düşme sol ventrikül kitle indeksinde 10 gr/m2’lik artışla sonuçlanmaktadır (78). Bazı çalışmalarda eritropoetin tedavisi ile sol ventrikül dilatasyonunun ve LV hipertrofisinin kısmen gerilediği gösterilmiştir (79,80).

Sekonder Hiperparatiroidizm ve Mineral Metabolizması

Kalsiyum ve fosfat metabolizması bozuklukları evre 3 KBH gibi erken evrelerde başlar. Arterioskleroz ve arteriyal kalsifikasyon için potansiyel nedenlerdir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, hiperfosfatemi ve yüksek kalsiyum-fosfor çarpımının mortalitenin bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Buna karşın hiperkalsemi orta düzey risk taşır ve artmış immün reaktif paratiroid hormon (iPTH) zayıf risk taşır ancak halen anlamlı riske sahiptir. Artmış serum fosfat düzeyleri valvüler kalsifikasyon ve kardiyak ölümler ile ilişki bulunmuştur (81).

Kardiyovasküler Kalsifikasyon

Kardiyovasküler kalsifikasyon arteria media, arteriosklerotik plaklar, miyokardiyum ve kalp kapaklarını tutabilir. Medial kalsifikasyon arteriyel sertliğe neden olur ve sonuç olarak nabız basıncı artar. Sol ventrikül hipertrofisine ve artmış kardiyovasküler mortalite riskine yol açarlar. Vasküler kalsifikasyonu ölçmede ve tespit etmede değişik metotlar geliştirilmiştir. Bu metotlardan en önemli olan ikisi; elektron beam tomografi (EBCT) ve multislice spiral CT'dir. Diğer kullanılan metotlar ise; EKO, ultrason, MRG ve anjiyografidir (82).

İleri Glikolizasyon Son Ürünler (AGEs)

AGEs, proteinlerin nonenzimatik glikalizasyonu ve oksidatif reaksiyonlar sonucunda oluşmaktadır (83). In vivo olarak birkaç AGEs yapısal olarak biliniyor. Bunlardan N-carboxymethyl-lysine (CML), Pentozidin, İmidazon ve Piralin dolaşımda proteine bağlı ve serbest olarak bulunur (83).

KBH'nda CML, pentozidin ve diğer ileri glikolizasyon son ürünleri birikir. Arterioskleroz ve diyaliz ilişkili amiloidoza katkıda bulunabilirler. Ancak ne yükselmiş pentozidin, ne de CML seviyeleri KBH'nda mortaliteyi tahmin ettirmez ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin böbrek hastalarındaki rolü tam belli değildir.

Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi prevalansı evre 5 KBH'da % 90'dan fazladır. Böbrek fonksiyonları plazma homosistein konsantrasyonunun önemli bir belirleyicisidir. GFH yaklaşık 70 ml/dk'nın altına düştüğü zaman, serum homosistein düzeyleri ters orantılı olarak artmaya başlar. Homosistein aracılı vasküler hasar direk endotelial toksisitenin yanı sıra trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki fonksiyonel bozukluklar nedeniyle de gelişmektedir.

Yapılan çalışmalarda homosistein düzeylerindeki artış kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. SDBH’nda homosistein düzeyindeki her 10 mikromol/L’lik artışın aterotrombotik olaylarda % 35 risk artışına, fatal kardiyovasküler komplikasyonlarda % 20’lik risk artışına neden olduğu rapor edilmiştir (84,85).

Kronik Böbrek Hastalığında Görülen Kardiyak Bulgular

Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi artmış sol ventrikül basıncı ve hacim yüklenmesi sonucu artan miyokardiyal iş yükünün devam ettirilebilmesi için zaman içinde gelişen adaptif bir mekanizmadır. Başlangıçta SVH yararlı bir mekanizma iken zaman içerisinde devamlı basınç yüklenmesi (HT, arteriyoskleroz, aort darlığı) ve hacim yüklenmesi (artmış ekstrasellüler sıvı hacmi, arterio-venöz fistül, anemi) karşısında yetersiz kalır ve önce sol ventrikül dilatasyonu ardından sistolik disfonksiyon gelişir. Azalmış arteriyel kompliyans, sol ventrikül yüklenmesinin anahtar belirleyicisidir. Arteriyoskleroza bağlı olarak arter esnekliğinin kaybolması KBY hastalarında yaygındır ve klinik olarak sistolik kan basıncı ve nabız basıncı artmıştır. Sol ventrikül hipertrofisi, SV kontraktilesinin ve kompliyansının azalmasına ve miyokard O₂ tüketiminin artmasına neden olur. Bu durum uzun süre devam ettiği takdirde, kardiyak fonksiyonların bozulmasına ve KY’neyol açabilir. Aynı zamanda koroner arterler normal olsa bile, SVH rölatif koroner yetmezliğe yolaçarak iskemik kalp hastalığı sıklığını arttırabilir (86-88).

Ekokardiyografi, sol ventrikül yapısı ve fonksiyonunun değerlendirilmesi için muhtemelen en yararlı tanı yöntemidir. Yaygın olarak kullanılabilir ve noninvazivdir. Ekokardiyografi parametreleri ile hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi, diyaliz öncesi değerleri diyaliz sonrası değerlerden yüksek olduğundan, görüntüleme hasta “kuru ağırlığında” iken yapılmalıdır (87).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan bir çalışma, hastalarda henüz hemodiyaliz tedavisi başlamadan önce bile KBY’nin başlangıcında bu anormalliklerin mevcut olduğunu ve renal fonksiyonlardaki azalma ile hızla ilerlediğini ortaya koymuştur. Kreatinin klirensi 50 ml/dk’nın üzerindeki hastaların %27’sinde, kreatinin klirensi 25-50 ml/dk arası olan hastaların %31’inde ve kreatinin klirensi 25 ml/dk’nın altında olan hastaların ise %45’inde SVH saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkış zamanının önceden var

olan kardiyak anormalliklerin yanı sıra böbrek hastalığının süresine, şiddetine ve tipine bağlı olduğunu bilmek önemlidir(89). SDBH olan hastalarda hem ekokardiyografik hemde klinik kardiyovasküler hastalık prevalansı, hastalar diyalize başladığında yüksek orandadır. Renal replasman tedavisinin başlangıcındaki hastalarda ekokardiyografik olarak hastaların yaklaşık %74'ünde SVH'nin bulunduğuöylenebilir. Erken dönem böbrek yetmezliği ve SVH olan hastaların %65'inde ekzantrik hipertrofi vardır. Diyaliz başında SVH olan hastaların %42'sinde konsantrik hipertrofi, %44'ünde ekzantrikhipertrofi tespit edilmiştir(88,90).Bir başka çalışmada ise diyalize başlayan hastaların ancak %16'sında normal ekokardiyografik bulgulara rastlanmıştır (90,91). Tablo-8'de RRT başlangıcındaki hastalar arasında KVH prevalansları gösterilmiştir(92).

Tablo-8:Renal replasman tedavisi başlangıcındaki hastalar arasında KVH prevalansı

		SDBH Registry Çalışmaları				Cohort Çalışması
		USRDS	USRDS	CORR	ANZDATA	FOLEY
YIL		1986-1987	1996	1988-1996	1994-1997	1982-1991
Hasta sayısı	Çalışma Grubu	3399	3468	24497	5602	433
KAH	Tümü	% 40,8	% 36(SAPD)		%37,2	%14,1
MI			%42(HD)			
	DM<45			%9,2		
	DM>45			%24		
	NonDM<45 yaş			%2,2		
	NonDM>45 yaş			%19,2		
Anjina	Tümü					%18,8
KY	Tümü	%41,1	%31(PD)			%30,8
			%40(HD)			
SVH	Tümü	%30,9	%18(PD)			%74
			%22(HD)			
Kardiyomegali	Tümü	%38,1				

Foley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %74'ünde SVH, %32'sinde SV dilatasyonu ve %15'inde SV sistolik fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir(89,91). Greaves ve arkadaşları ise 30 HD, 54 SAPD'li hastayı içeren çalışmalarında, kronik diyaliz hastalarının %47'sinde SVH ve %26'sında sistolik disfonksiyon saptamışlardır(89).Sol ventrikül

hipertrofisi gelişiminden sorumlu en önemli faktör sistemik arteryel HT'dur. Diyaliz hastalarının çoğunda periferik direnç normal olduğundan, büyük olasılıkla arter esnekliğinin kardiyovasküler morbiditeye etkisi ortalama arter basıncından daha önemlidir. Gerçekte sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncına göre SVH ile daha yakın ilişkilidir(86,88). Silderberg ve arkadaşları, HD hastalarında SVH ve mortalite arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir(93). Kanada'da diyaliz tedavisi başlangıcında SDBH bulunan 433 hastada yapılan ve SVH olan (hastaların %41'inde konsantrik SVH, %16 sistolik disfonksiyon) hastaların yıllık takipleri ile kalp yetersizliği gelişme süreleri incelenmiş ve SV konsantrik hipertrofisi bulunan hastalarda ortalama 38 ay, sistolik disfonksiyonu bulunan hastalarda ise ortalama 19 ay olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar erken korunma ve müdahalenin gerekliliğini ortaya koymaktadır(89).

Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği(KY) KBY olanlarda genel popülasyona göre daha yaygındır ve ölümün bağımsız prediktörüdür. Diyalizdeki hastalar arasında KY prevalansı yaklaşık %40'tır. Hastalar diyalize başladıklarında hemen hemen %40'ında KY semptomları öyküsü bulunmaktayken, bu diyaliz sınırına gelen hastaların yaklaşık %20'si KY teşhisine sahiptir(94). Bunun ne kadarının renal yetmezliğe bağlı kronik volüm yüklenmesine ne kadarının da bozulmuş sistolik ve diyastolik fonksiyonlara bağlı olduğu hala tartışılan bir konudur. Kalp yetmezliğine ait semptomları bulunmayan hastalarda ise 3,5 yıllık süre içinde KY gelişme oranı %25'dir(94). Tablo-9'da diyaliz hastaları ve genel popülasyonda KVH'ların yaklaşık prevalansları gösterilmiştir(95).

Tablo-9: Diyaliz hastaları ve genel popülasyonda KVH'ların yaklaşık prevalansları

	KAH(Klinik)	SVH(EKO)	KY(Klinik)
Genel Populasyon	5-12	20	5
KBY	*	25-50	*
HD	42	75	40
PD	36	75	31

(*): Ulaşılabılır olmayan

Hemodiyaliz hastalarında hem konsantrik hem de ekzantrik SVH gözlenmektedir. Genel popülasyonda olduğu gibi, konsantrik hipertrofi basınç fazlalığı, ekzantrik hipertrofi ise hacim fazlalığı ile ilişkili görünmektedir(94). Tedavi edilmediği zaman hem SVH hem de sol ventrikül dilatasyonu daima semptomatik kalp yetmezliğine yol açar. Kalp hastalığının bu son

dönem bulguları dilate kardiyomiyopatinin, iskeminin veya her ikisinin ya da SVH'nin eşlik ettiği diyastolik disfonksiyonun sebep olduğu sistolik yetersizliğe bağlı olarak gelişir(86). Son dönemdeki çalışmalar diyaliz hastalarında yıllık yeni kalp yetersizliği ortaya çıkma sıklığını %7, inme insidansını %7, periferik damar hastalığı ortaya çıkma insidansını %5 ve iskemik kalp hastalığı insidansını ise %1 olarak rapor etmektedir(96). Örneğin Wave 2 Diyaliz morbidite ve mortalite çalışmasında (DMMS) 1996 ve 1997 yılları arasında ABD'nde diyaliz programına yeni alınan 4024 hastanın (ortalama yaş58 ve %44'ü diyabetik nefropatili) %35'inde KY, %32'sinde iskemik kalp hastalığı, %17'sinde periferik damar hastalığı ve %10'unda serebrovasküler hastalık saptanmıştır. Akut Koroner Sendrom, KY, inme ve periferik vasküler hastalık insidansları sırasıyla %10.2, %13.6,%22 ve %14 olarak saptanmıştır(96). Yani diyaliz programına yeni başlayan hastaların %52'sinde belirgin kardiyovasküler hastalık mevcuttur(97).Konsantrik SVH; normal kontraktilite ile birlikte SV dilatasyonu ve sistolikdisfonksiyon, yaş, cinsiyet,DM ve iskemik kalp hastalığından bağımsız olarak daha kötü sürvi ile ilişkili bulunmuştur.Semptomatik KY, diyaliz hastalarında kötü prognoza neden olur. Bir kohortta, SDBH tedavisi başlanmadan önce veya başlarken KY olan hastaların ortalama sürvisi 36 ay olarak saptanırken, başlangıçta KY olmayanlarda 62 ay olarak saptanmıştır. Bu kötü prognoz; yaş, DM ve iskemik kalp hastalığından bağımsızdır. Başlangıçta KY olan hastalarda takip esnasında, %56'sında tekrarlayan KY gelişmiş ve %44'ünde yetmezlik olmamıştır.Tekrarlayan KY olan hastalarda ortalama sürvi 29 ay olarak saptanırken tekrarlama olmayan KY'li hastalarda ortalama sürvi 45 ay olarak saptanmıştır. Başlangıçta KY bulunmayan hastalar için KY gelişiminin prediktörleri; ilerlemiş yaş, sistolik disfonksiyon, anemi, hipoalbuminemi, HT ve SVH'dir(87).Sonuçta gözlemsel çalışmalar gösteriyor ki, KY'nin prevalansı diyaliz hastalarında genel popülasyondan 10-30 kat daha fazladır(98).

Koroner Arter Hastalığı

SDBH olan hastalarda, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile birlikte veya tek başına KAH sık görülür. Bu hasta popülasyonunda, KAH aslında bütün ölümlerin hemen hemen yarısından sorumludur (87). Üremik ortam ve eşlik eden bozukluklar koroner arter duvarında hasara yol açan bir durum oluşturur. Bu durum hem KBY hastalarının demografik özelliklerine hem de altta yatan hastalıklara bağlıdır (örneğin DM, HT gibi). Diyaliz programına başlayan hastalarda KAH prevalansı altta yatan komorbid şartlara bağlı olarak değişmekle birlikte %15-73 arasında değişir(86). Hemodiyalizde iskemik kalphastalığı

prevalansı ABD’de %41, Avustralya, Yeni Zelanda’da %36, Kanada’da %28 olarak bildirilmiştir(89). Bu hastaların, özellikle de diyabetik olanların %50’si tamamen asemptomatiktir. Hem humoral hem de mekanik faktörler aterom plağı oluşumunda rol oynar. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan ve fibröz bir şapka ile çevrili olan lipid çekirdeği içerirler. Arteriyel HT damar duvarında artmışgerilim stresine, bu da endotelial hücre aktivasyonuna ve hasarına yol açar(86). Endotelial hasar bir kez oluştuğunda damarların normal yanıt vererek genişleme yeteneği kaybolmaktadır(94).Miyokard infarktüsünü(MI) takiben 5 yıl içinde, SDBH hastalarında mortalite yaklaşık %70’dir(87). SDBH olan kişilerde, aterosklerotik KAH prevalansı birkaç nedene bağlı olarak yüksektir. Birincisi, diyaliz başlanan hastaların ortalama yaşı, son 10-20 yıl içinde sabit bir şekilde yükselmiştir. Aynı zamanda, genç HD hastalarında bile kardiyovasküler ölüm oranı yüksektir; 20-44 yaşları arasındaki SDBH hastalarında, kardiyovasküler ölüm insidansı kabaca 1000 hasta yılı başına 40’dır. Kardiyovasküler ölümlerin yüzdesi, SDBH olan tüm hasta gruplarında aynıdır. Bu durum, aterosklerozun SDBH’nde hızlanmış olduğunu gösterir (99). İkincisi DM, tüm dünyada SDBH’nin önde gelen nedenidir. Diyabetes mellitus ve sonuçta SDBH olan birçok hastada, diyaliz başlandığındaarteriyoskleroz gelişmiştir. Birçok hastada, diyalize başlandığı zaman, daha önceden geçirilmiş MI’nün belirtileri, periferik damar hastalığı, iskemik damar hastalığı veya serebrovasküler olaylar vardır(100).

Üremi diyaliz hastalarında düşük düzeyde kronik inflamasyona da yol açar. Bu da ateroskleroz oluşumunda önemli görevi olan endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak mononükleer hücrelerin ve nötrofillerin aktive olmasına ve yüzeyde daha çok toplanmalarına neden olur. Sonucunda LDL okside olur. Anti-oksidan E vitamini ile yapılan bir çalışmada fatal, fatal olmayan myokard infarktüsü, iskemik inme, periferik damar hastalıkları ve kararsız anjina E vitamini kullanan diyaliz hastalarında belirgin olarak azalmış bulunmuştur. Yeni gelişen koroner olaylarda E vitamini kullananlarda üç kat azalmıştır(96).Ortalama 6,5 yıl HD tedavisi alan 39 denekten 23’ü (%59) ölmüştür; bu ölümlerin 14’ü ateroskleroz komplikasyonlarına (8 hastada MI, 3 hastada serebrovasküler olay, 3 hastada refrakter KKY) bağlı idi. Bu komplikasyonların insidansı, aynı yaşlarda olan ama SDBH olmayan normal ve hipertansif hastalarda gözlenenden çok daha yüksekti. Daha sonra yapılan postmortem ve anjiyografik çalışmalar, aterosklerotik KAH prevalansının diyaliz hastalarında, benzer yaşlarda olan ama böbrek bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu onaylamıştır. Örneğin diyaliz hastalarının postmortem bir incelemesinde, Ansari ve arkadaşları hastaların %60’ında, en az bir epikardiyal koroner arterde, %50’den fazla lümenal çap daralması ve %86’sında, en azından

bir miktar aterosklerotik KAH saptamışlardır(87).Diyaliz tedavisi almakta olan hastalarda, KAH'nın insidansının yüksek olması, tek başına diyalizden ziyade, ateroskleroz açısından risk faktörlerinin (çoğunlukla HT, diyabet,hiperkolesterolemi ve hiperhomosisteinemi gibi) çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır (87,101).Genel populasyon ve 1041 diyaliz hastasının yeni tanımlanmış yatay kesit bir karşılaştırması ile SDBH olan hastalarda, yüksek diyabet (%54), HT (%22), sınırlı fiziksel aktivite (%80) ve hipertrigliseridemi (%36) saptanmıştır(102).Son dönem böbrek hastalığı olan diyabetiklerde, kardiyovasküler mortalite aynı yaştaki non-diyabetiklerin 2 katıdır. Nefropatisi olan diyabetiklerde KAH'nın insidansı, nefropatisi olmayanlara göre 8-15 kat daha yüksektir(87). Anjiyografik olarak SDBH'li hastalarda ciddi KAH görülme insidansı genç, non-diyabetik hastalarda %25 iken, yaşlı ve uzun süre böbrek yetmezliği olan hastalarda %85'lere ulaşabilmektedir(103).Koroner arter lezyonlarının dağılımı HD hastalarında sistematik olarak çalışılmamasına rağmen genel populasyonla benzerlik gösterir. Diyabetik diyaliz hastalarında non-diyabetik HD hastalarına göre lezyonlar daha geniş alanda ve daha yaygın görülmektedir. Koroner Arter Hastalığı %25-50 oranında saptanmıştır(87). Örneğin Manske ve arkadaşlarının çalışmasında, 110 insüline bağımlı diyabetik transplant adayının koroner anjiyografisinin 52'sinde KAH saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarının %30'unda miyokard iskemi kliniği olmasına rağmen koroner anjiyografileri normal bulunmuştur. Bu hastalarda miyokard iskemisinin HT, diyabet ve Ca, P çökmelerinin sebep olduğu küçük damar hastalığı,vasküler kalsifikasyon ve SVH gibi birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir(89,93).Tek başına KBY'nin KAH'nın gelişmesinden bağımsız olması fikri, gittikçe artan birgörüştür. Ayrıca KBY hastalarının Akut Koroner Sendrom geçirdikten, stentli veyastentsiz perkütan koroner girişimden sonra daha fazla ölüm oranları dikkatiçekmektedir (104). By-pass greft uygulanan SDBH hastalarının 5 yıllık sürvisi sadece%50'dir. Bu uygulamanın, KBY hastalarında, antianginal medikal tedaviye üstün olup olmadığı bilinmemektedir(105).

HEMO raporlarına göre 1846 hastanın yaklaşık %40'ı çalışma başlangıcında iskemik kalp hastalığına sahipti. Takip eden ortalama 2,8 yıllık bir periyot boyunca angina ve akut miyokard infarktüsü bütün kardiyak hospitalizasyonların %43'ünden sorumluydu(106).Amerika'da diyaliz hastalarında 1998-2000 yılları arası 2 yıllık bir periyoddaki ölüm oranı yıl başına %23,6 idi ve bu ölümlerin %45'i kardiyak hastalıklardan kaynaklanıyordu. Kardiyak ölüm, akut miyokard infarktüsü ve ani kalp ölümüne bağlıydı ve bunların yüzdesi sırasıyla %20 ve %60 idi.Diğer tarafta koroner iskemi semptomlarına sahip olan ancak anjiyografide koroner damarlarda herhangi bir daralması olmayan başka bir hasta grubu vardı. Bu hastalar daha genç olma ve SVH'ne sahip olma eğiliminde

idiler(104,107).Gizli ve/veya sessiz miyokard iskemisi de diyaliz hastalarında görülebilir. Bir Japon çalışmasına göre koroner anjiyografi kullanılarak 30 hastanın 16'sında gizli ve/veya sessiz KAH bulunmuştur(108).Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda gizli iskemi insidansı tam olarak tanımlanamamıştır. Bir çalışmada 67 diyaliz hastasının 16'sında holter monitörizasyonu sırasında gizli iskemiyeye ait belirtiler gözlenmiştir. Sessiz iskemiden klinik olarak endişe edilmelidir. Çünkü SDBH'li hastalarda sessiz iskemi artmış MI, ciddi aritmiler ve ani ölümler ile ilişkilidir(106).

Kapak Hastalıkları ve Kapak Kalsifikasyonları

Diyaliz hastalarında kapak disfonksiyonları sık olup, bazı çalışmalarda tüm KBY'li hastaların yaklaşık yarısında mitral ya da aort kapak anomalileri bildirilmiştir. Hafif ya da orta derecede mitral yetersizliği(MY) genel olarak annüler ring genişlemesiyle beraber sol ventrikül dilatasyonuna sekonder olarak gelişir(89). KBY hastalarında, özellikle de mitral ve aort kapağında görülen hasarlar kapakların annülüs ve yaprakçıklarının distrofik kalsifikasyonuna bağlıdır. Diyaliz hastalarının yaklaşık yarısında aort kapağında kalsifikasyon mevcuttur ve bu durum yaşlı nüfusun kalsifikasyon oranı ile benzer olmakla birlikte diyaliz hastalarında 10-20 yıl daha erken gelişir ve aritmi ve kardiyak ileti anormalliklerine yol açabilir(109).Hızlanmış kalsifiye ateroskleroz ve kapak kalsifikasyonları diyaliz hastalarının kardiyovasküler hastalıklarının ana unsurunu oluşturur. Elektron beam bilgisayarlı tomografi (EBCT), son yıllarda kulanıma giren, koroner arterler ve kalp kapaklarındaki kalsiyumu göstermede, son derece duyarlı bir tomografik tekniktir (duyarlılığı 0 koroner arter kalsiyum skorunda %95). EBCT ile diyaliz hastalarında aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilere göre 2-5 kat yüksek koroner kalsifikasyon skoru tespit edilmiştir.Koroner kalsifikasyonda koroner aterosklerotik plak yükü, MI ve unstabil plakla ilişkili bulunmuştur. Hiperfosfatemi, artmış kalsiyum fosfor çarpımı (CaxP), hiperparatroidiye kapsayan tipik üremik metabolik bozukluk ve artmış Ca alımı kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız belirleyicileridir(110).Ekokardiyografi çalışmalarında mitral kapak kalsifikasyonu(111) SDBH hastalarında %10-50 arasında iken, aort kapak kalsifikasyonu(109), bu grup hastalarda %25-55 arasında tespit edilmiştir.Hemodiyaliz hastalarında kardiyak kapak kalsifikasyonunun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Diyaliz hastalarındaki kapak kalsifikasyonunun patogenezinde hiperfosfatemi, yüksek kalsiyum fosfor üretimi (CaxP), yüksek PTH, artmış kalsiyum düzeyi, HD ve SAPD süresinin uzunluğu sebep olarak gösterilmiştir.Aort ve mitral kapak kalsifikasyon sıklığını arttıran diğer faktörler: İleri yaş, kapaklardaki artmış mekanik stres, konjenital küçük kapak anomalileri, HT, inflamasyon, malnutrisyon,diyabet ve

dislipidemidir(111,112).Diyaliz hastalarındaki kandaki fosfor miktarının yeterince kontrol edilememesi ve buna bağlı kalsiyum-fosfat bağlayıcı proteinlerin kanda artması, kalp dokularında kalsiyum birikmesine yol açarak, kardiyak morbidite ve mortaliteyi artırır. Bu sebeple diyaliz hastalarında sıklıkla görülen paratiroid hormonun (PTH) yüksek seviyeleri de üremik toksin olarak rol oynar. Deneyisel çalışmalarda PTH'un kalp adalesi üzerine doğrudan zararlı etkisi olduğu gösterilmiş olup, paratiroidektomi sonrası sol ventrikül çapında ve fonksiyonunda belirgin artma rapor edilmiştir(96).Fosfor, doğrudan kapak kalsifikasyon patogeneziyle ilişkilidir. 3 büyük çalışma fosforkonsantrasyonunun bağımsız olarak SDBH mortalitesine yol açtığını göstermişlerdir. 1998 yılında fosfor konsantrasyonundaki 1 mg/dl'lik artışın mortaliteyi %6 arttırdığı, Klassen'in çalışmasında benzer olarak fosfor konsantrasyonunun direkt nabız basıncı ile ilişkili olduğunu ve 1 yıllık mortalitenin fosfor düzeyindeki 1 mg/dl'lik artışla %8 arttığını tespit etmişlerdir. 37.000 HD hastası üzerinde yapılan analizlerde fosfor konsantrasyonunun nabız basıncıyla 1 yıllık mortalitenin güçlü habercisi olacak şekilde direkt ilişkili olduğu bulunmuştur. Yine 433 diyaliz hastası üzerinde yapılan analizde nabız basıncı ve artan fosfor konsantrasyonunun genellikle SVH ve dilatasyonu ile ilişkili olduğu ve her ikisinin de 2 yıllık mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Her 1 mg/dl'lik fosfor konsantrasyonunun artışıyla 2,5 yıllık diyaliz tedavisindeki kalsifikasyon artışına eşdeğer olduğunu ve her 1 mg/dl'lik serum kalsiyum artışında 5 yıllık diyaliz tedavisine eşdeğer koroner kalsifikasyon riskiyle orantılı olduğu gösterilmiştir (113). Bu sebeple diyetle fosfor kısıtlaması, diyaliz solüsyonundaki fosfor miktarının düşük tutulması, diyaliz sıklığının artırılması, düşük kalsiyum içeren vitamin D analoglarının kullanılması veya serbest kalsiyum-fosfor bağlayıcıları kullanılarak kalp dokularındaki kalsifikasyon azaltılabilir(96).

Kardiyak Aritmiler

Sol ventrikül hipertrofisi ve KAH, aritmi riskini artırır. KBY'li ve diyalize giren hastalarda oluşan aritmilerin altında; HD'e bağlı hipotansiyon, diyalize bağlı elektrolit (hiper-/hipopotasemi, hipo-hiperkalsemi, hipermağnezemi gibi) ve asit-baz dengesizlikleri, hipoksemi, sekonder hiperparatroidiye bağlı kardiyak ileti kalsifikasyonu, perikardit veya iskemik kalp hastalığı ve kalp doluş basıncı değişiklikleri sonucu oluşan kan basıncındaki dengesizlikler gibi nedenler sıktır(114-116). Özellikle dijital alan hastalarda diyaliz sırasında oluşan atriyal ve ventriküler aritmilerin nedeni olarak hızlı potasyum kaybının rolü çok büyüktür. Diğer taraftan hiperkaleminin diyaliz hastalarında meydana gelen %10 düzeyindeki kardiyak arrestlerin önemli bir bölümünden sorumlu olduğuna inanılmaktadır(114,115).

Holter ile yapılan 24 saatlik monitorizasyonlarda sık ventriküler atımlar, ventriküler çiftler (coupletler) ve ventriküler taşikardi gibi yüksek dereceli ventriküler aritmilere hastaların %30'unda rastlanmıştır. Hem diyaliz seansı hemde interdiyalitik dönemde aritmi görülme sıklığı oldukça değişken olup bunların klinik önemleri tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca farklı diyaliz uygulamalarının veya diyalizat içeriklerinin aritmi oluşumu üzerine olan etkisinde tam olarak anlaşılamamıştır. Atriyal aritmiler çoğunlukla az bir klinik öneme sahip olmakla beraber kalp hızında aşırı artış veya azalmaya yol açarlarsa sol ventrikül doluşunu azaltarak hipotansiyona yol açabilirler. Periton diyalizi hastalarında görülen aritmiler çoğunlukla atrial ve/veya ventriküler erken atımlar şeklinde olup periton diyalizinin kendisi aritmi oluşumunu tetiklemez. Bu hastalarda görülen aritmiler; hastanın yaşı, altta yatan iskemik kalp hastalığı ve SVH ile ilişkilidir(86). Diyaliz hastalarını ilgilendiren önemli ritim bozukluklarından biride atriyal fibrilasyondur (AF). Atriyal fibrilasyon varlığı diyaliz hastalarında mortaliteyi artırır. Yaş, SVH ve kalsiyum-fosfor metabolizması anormallikleri AF gelişimi için zemin hazırlayan risk faktörleridir. Diyaliz hastalarında AF görülme sıklığı %13-23,4 arasında değişebilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında AF, SAPD yapılan hastalara oranla daha sık görülmektedir. Atriyal fibrilasyonun diyaliz hastaları için önemli bir problem olduğunu yansıtan yeni bir çalışmada dört yıllık takiplerde AF gelişen her 5 hastadan 4'ünün kaybedildiği rapor edilmiştir(96,98). Diyaliz hastalarını ilgilendiren en dramatik kardiyovasküler komplikasyon, ani kalp ölümüdür. Diyaliz hastalarında ani kalp ölümünden akut MI, SVH ve bunlara ikincil gelişen aritmiler sorumludur. Diyaliz merkezlerinde meydana gelen ani kalp ölümlerinin 2/3'ünün ventriküler taşikardi veya fibrilasyona bağlı olduğu rapor edilmiştir(98).

Perikardiyal Hastalık

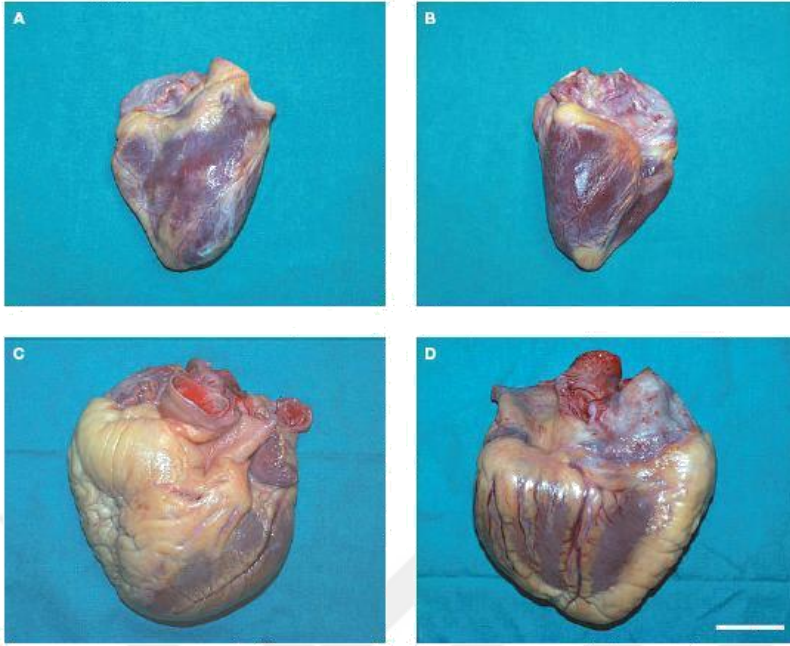
Diyaliz olanağının olmadığı dönemlerde, perikardit preterminal bir olay olarak karşımıza çıkarken, günümüzde diyaliz tedavisinin rutin olarak uygulanabilir hale gelmesi sayesinde, sıklığı oldukça azalmıştır. Yine de diyaliz hastalarının %15-20'sinde asemptomatik, hafif ve hemodinamik zararı olmayan perikardiyal efüzyon izlenmektedir. Bu hastalarda günlük yoğun diyaliz başta olmak üzere yapılacak tedavilerin gerekliliği, etkinliği ve yararı tam açıklığa kavuşmamış olmakla beraber, efüzyonun genişliğinin ve hemodinamik etkilerinin yakın takibe alınması gereken bir önlem olarak tavsiye edilmiştir. Böbrek yetmezliğinde görülen perikarditin başlıca nedeni üremik toksinlerdir. SAPD yapılan hastalarda HD hastalarından daha az sıklıkta perikardit oluşmaktadır. Bu durum, SAPD'nde orta büyüklükteki moleküllerin klirensinin daha fazla olmasına bağlanmıştır. Böbrek

yetmezliği olan hastalarda, üremik toksinlerin dışında viral enfeksiyonlar, tüberküloz, Sistemik Lupus Eritematosus(SLE) veya ilaçlara (minoksidil gibi) bağlı da perikardit gelişebilir.Diyalizle ilişkili perikarditlerde primer tedavi, yoğun, günlük (ilk 1-2 hafta hergün hemodiyaliz) diyalizdir(114-116).

Epikardiyal Yağ Dokusu (EYD) Anatomi ve Fizyolojisi

Kalp ve büyük damar yapıları mediastende yer alıp çift katlı perikard ile çepeçevre sarılmıştır. Perikard fibröz (pariyetal) ve seröz olmak üzere iki tabakadır. Fibröz perikard kalb ve büyük damarların kalbe yakın kesimlerini güçlü bir dış kese gibi içine alır. Seröz (viseral) perikard, mezotelyal bir tabakadır. Viseral perikardın diğer adı epikarddır. Epikard koroner arterleri ve venleri, otonomik sinirleri, lenfatik kanalları ve değişken miktarda adipoz dokuyu içermektedir.

Epikard ve viseral perikard, diyaframın da köken aldığı septum transversumdan kalbin yüzeyine göç eden mezotelyal hücrelerden oluşur. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokusunun tümü, barsaklar ile ilişkili olan splanoplörik mezodermden orijin alır. Normal erişkinlerde EYD atriyovenriküler ve interventriküler oluklarda, koroner arterlerin major dalları etrafında, atriyumun çevresinde, sağ ventrikül ve sol ventrikül apikal duvar önünde yer alır (117,118) (**Şekil 1**). Perikardiyal yağ dokusu belirtilen tüm bu bölgelerde yer alan EYD'na ek parakardiyal yağ dokusu olarak tanımlanır (119). Parakardiyal yağ dokusu mediasten içinde pariyetal perikardın dış yüzeyinde yerleşir; mediastinal yağ dokusu olarak da tanımlanır (120). Parakardiyal yağ dokusu primitif torakal mezenkimden köken alır ve toraksın dış duvarında pariyetal perikardı oluşturmak üzere ayrılır (121).EYD miyokard komşuluğunda yer alır. Olgun adiposit adacıkları sağ ventrikül subepikardiyal miyokardiyal dokusu içinde sol ventrikülde olduğundan daha sık bulunur (118) ve kardiyomiyositler için doğrudan serbest yağ asidi (SYA) sağlar.



ŞEKİL 1: Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü (A) Normal kalbin anterior görünümü (B) Normal kalbin posterior görünümü (C) Hipertrofik kalbin anterior görünümü (D) Hipertrofik kalbin posterior görünümü

Sağ atriyum duvar kalınlığı yaklaşık 2 mm; sol atriyum 3-5 mm; sağ ventrikül 3-5 mm ve de sol ventrikül 13-15 mm'dir (122). SYA, interstisyel alandaki konsantrasyon gradiyentine göre EYD'dan sağ ventrikül ve atriyum dokusuna ya da tam tersi yönde iki yönlü olarak diffüzyonla geçebilir. Ancak sol ventrikül duvar kalınlığının fazla olması nedeniyle diffüzyon olasılığı düşüktür. Sağlıklı bireylerde kalbin temel enerji deposu dolaşımdaki SYA'dır (123). Miyokard koroner arter dolaşımından sağladığı SYA'ni metabolize eder. Endojen SYA ise koroner vene buradan koroner sinusa salınır (123). Dolaşıma salınan SYA'nin EYD'dan lipolizle ya da intrakardiyomiyositer trigliserit hidrolizi veya koroner dolaşımdaki VLDL hidrolizi ile oluştuğu düşünülür (123). SYA'nin koroner venöz akımına taşınma nedeni açık değildir. Miyositlerde kullanılmayan fazla SYA bulunuşu ile ilişkilendirilebilir. Ek olarak pulmoner arter dolaşımındaki SYA'nin doğrudan kaynağı olabilir. Vazoaktif prostanoidler pulmoner arter endoteli tarafından SYA öncülerinden oluşturulur (124). Aslında koroner sinus aracılığıyla sağlanan SYA'nin sistemik dolaşımdakine göre çok az bir oranda olması EYD'nun miyositler için lokal bir trigliserit

deposu olduğu görüşünü destekler (125). EYD koroner arter tonusunu sağlayan adiposit kökenli gevşetici faktör gibi vazoaktif medyatörler üretmektedir.

EYD koroner arter dallarına destek olurken parakardial yağ dokusu perikardiyofrenik arter, internal mamarian arter dalları gibi damarsal yapıları destekler (126). Marchington ve ark (127,128) tarafından EYD'nun koroner arter dolaşımından fazla serbest yağ asitlerini alarak depoladığı ve miyositlerde acil enerji ihtiyacı olduğunda ATP kaynağı olarak görev yaptığı belirtilmiştir (129).

EYD'nun Patofizyolojisi

Epikardiyal yağ doku ve miyokardı birbirinden ayıran herhangi bir fasya yoktur, dolayısıyla bu iki doku aynı mikrosirkülasyonu paylaşırlar (186). Epikardiyal yağ dokunun iki uçlu bir görev spektrumu olup hem protektif hem de inflamatuvar süreçlerde rol alır (187). Diğer viseral yağ depolarına göre epikardiyal yağ dokunun boyutu daha küçük olmasına rağmen serbest yağ asiti depo edebilme ve sekresyon özelliği daha fazladır. Fizyolojik koşullarda epikardiyal yağ dokusu; serbest yağ asitlerini absorbe ederek kalbi yüksek serbest yağ asidi düzeylerine maruziyetten koruyan bir tampon gibi davranır. Ayrıca miyokardın enerji ihtiyacı arttığında bir enerji deposu olarak da görev alabilir (128). Yine kahverengi yağ dokudan köken aldığı düşünülürse, hipotermiye karşı da kalbi koruyucu özelliğinden bahsedilmektedir (188).

Epikardiyal yağ dokusu miyokardı dolaşımdaki yüksek yağ asidi düzeylerine karşı olası toksik etkilerden koruyabildiği gibi koroner arterlere ve miyokardiyal hücrelere zararlı olabilecek faktörler de üretebilir (187). Bu konuda yapılan çalışmalar epikardiyal yağ dokusunun çeşitli adipokinler sağlama özelliği olan biyoaktif bir organ olduğunu göstermektedir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), anjiotensinojen gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgıladığı gibi (135) adiponektin ve adrenomedullin gibi antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgıladığı belirtilmektedir (189). Bütün bu verilere rağmen epikardiyal yağ dokusunun proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri arasındaki dengenin nasıl sağlandığı konusu yeterince açık değildir.

Epikardiyal yağ dokusu, lokal olarak etki ederek proinflamatuvar adipokinlerin, parakrin ya da vasokrin sekresyonu yoluyla koroner arterde çeşitli değişikliklere neden olur (118). Plakların altında yatan aterojenik inflamasyon nedeni ile epikardiyal yağ dokunun resiprokal inflamatuvar sinyaller verdiği düşünülmektedir. Bölgesel iskemi komşu epikardiyal yağ dokusunu, oksidan sensitif inflamatuvar sinyallere karşı aktive edebilir. Epikardiyal yağ

dokudak inflammatuar hücreler plak rüptürüne karşı gelişen cevabı yansıtabilir ve plak inflamasyonun amplifikasyonuna ve plak instabilitesine neden olabilir (135). Periadventisyal epikardiyal yağ dokudan parakrin yolla salgılanan sitokinler, koroner diffüzyon yolu ile geçerek, koroner arterin tabakları arasındaki hücrelerle etkileşirler. İnflammatuar sitokinler epikardiyal yağ dokudan direkt olarak vasa vasorumlara da salgılanarak vasokrin sinyalizasyon mekanizmaları ile arter duvarıyla etkileşebilir (137). Ciddi ve stabil olmayan koroner arter hastalığında lokal olarak epikardiyal yağ dokudan sentezlenen proinflammatuar medyatörler, adiponektin ve adrenomedullin gibi antiinflammatuar ve protektif etkili sitokin sentezini baskılayabilirler (189).

Epikardiyal yağ doku adiponektin ve adrenomedullin aracılığı ile mekanik ve metabolik strese karşı koruyucu etki gösterebilir. Epikardiyal yağ dokusu biyoaktif moleküllerin kaynağı olmasına rağmen aktivitesinin kalınlığı ile ilişkili olup olmadığı hala belli değildir.

Viseral yağlanmayı; epikardiyal yağ doku kalınlığı, bel çevresi kalınlığına göre daha doğru olarak göstermektedir. Bunun nedeni epikardiyal yağ dokusunun bel çevresi ölçümünde olduğu gibi deri ve kas katmanlarından etkilenmemesidir (118). Epikardiyal yağ dokusu miktarı ile sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları, viseral obezite, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı arasındaki olası ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (159).

Epikardiyal yağ dokusunun klinik tanı koymada potansiyel kullanım alanları bulunmaktadır; aynı kökenden oldukları için, visseral obezite göstergesi olarak kullanılabilir (190). Çeşitli çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda ölçülen EYD kalınlığı, metabolik sendromu olmayanlara göre artmış olarak saptanmıştır (190). Bu veriye dayanarak; EYD kalınlığının, kardiyometabolik risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (190).

Artmış sol ventrikül kitlesi koroner arter hastalığı için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve çeşitli çalışmalarda artmış EYD kalınlığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (159).

Epikardiyal yağ doku kalınlığının kadınlarda 7mm üzerinde olması subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (191) Yine kadınlarda epikardiyal yağ doku kalınlığının 4,5mm üzerindeki değerleri düşük koroner akım rezervleri ile ilişkili olmakla beraber, erkek hasta grubuyla ilgili yeterli veri yoktur (192). Koreli kadın ve erkek hastalardan oluşan bir örneklem üzerinde yapılan ölçümlerde epikardiyal yağ doku kalınlığının 3mm ve üzerinde olması koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu veri; EYD kalınlığı ve KAH

arasındaki ilişkinin, etnisiteden de etkilenebileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada epikardiyal yağ doku kalınlığı koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre, kararsız anginası olanlarda kararlı anginası olanlara göre daha kalın olarak ölçülmüştür (193).

EYD'nun normal yağ dokusundan farklı özellikler barındırması, aktif endokrin bir organ gibi adipokin salgılaması bir çok çalışmada ortaya konulmuştur. Tüm bu çalışmalara temel oluşturan EYD'nun diğer yağ dokularından farklı özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

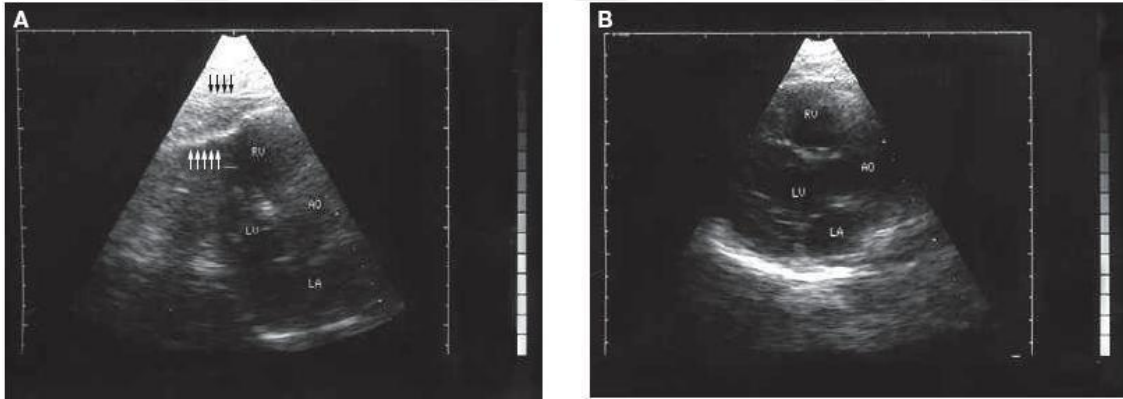
- 1) EYD'unda yer alan adipositler boyut olarak vücudun diğer yerindeki (pararenal, abdominal cilt altı, omentum ve mezenter kökü) adipositlere göre daha küçüktür(194).
- 2) Yağ asiti içeriği ve yağ asitlerinin dağılımı omental ve perirenal yağ dokusuna benzer dağılımda iken sternal ve popliteal yağ dokusundan farklıdır (195).
- 3) EYD'nin protein içeriği diğer yağ dokularına göre çok daha fazladır (127).
- 4) Yağ asiti sentezi diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır (127).
- 5) Yağ asiti inkorporasyonu diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır. Yağ asitlerini hızla koroner dolaşımdan temizler (128) (Örneğin; bazal yağ asiti alım hızı perirenal yağ dokusundan beş kat hızlıdır).
- 6) Yağ asitlerinin yıkımı ve salınımı çok daha hızlıdır (127).
- 7) İnsülinle uyarılan lipogeneze hızı daha yüksektir (128).
- 8) Lipit metabolizmasında yer alan enzimlerin ekspresyonları farklıdır (Lipogeneze hızlı olsa bile ilginç olarak lipogenezde yer alan lipoprotein lipaz, stearyl-CoA desaturaz ve açıl-CoA karboksilaz gibi enzimlerin mRNA seviyeleri çok düşüktür) (195).
- 9) Glukoz alım ve kullanım hızı daha yavaştır (Hegzokinaz ve fosfofruktokinaz gibi enzimlerin aktivitesi diğer dokuların yarısıdır) (127).
- 10) EYD miktarı diğer yağ dokularına göre daha yavaş küçülmeaktadır. Otopsi çalışmaları, çok zayıf bazı kimselerde diğer yağ dokuları erimişken EYD miktarının önemli derecede korunduğunu göstermektedir (185).
- 11) Yağ lobülünün periseptal alanına kadar uzanan, daha kalın yapıda bağ dokusu septaları vardır. Bu septalarda yoğun inflamatuvar hücreler izlenebilmektedir (135).

EYD'nun Klinik Olarak Değerlendirilmesi

EYD'nun, yüksek hızlı BT ve MRG ile kolaylıkla görüntülenmesi mümkün olmasına karşın bu yöntemlerin adipoz dokuyu görüntülemeye yaygın olarak kullanımı pratik değildir.

Iacobellis ve ark. (130,118) EYD'nun doğrudan saptanması için ekokardiyografinin kullanılması önermişlerdir. EYD kalınlığı her iki parasternal uzun ve kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden ölçülmüştür (**ŞEKİL 2**). EYD kalınlığının oblik ölçülmediğini kesinleştirmek için görüntüleme sınırlamaları kullanılmıştır. Ölçümler uzunlamasına ışıklı gösterge (cursor) ile tüm iki boyutlu görüntülerden elde edilen M-mode ölçümlerden yapılmıştır. Herhangi bir bölgedeki maksimum değerler ölçülerek ortalama değerler dikkate alınmıştır. EYD ekosuz veya çok geniş ise hiperekoik alan olarak görünür. EYD'nun sağ ventrikül önündeki kalınlığının ölçümünün iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada EYD net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması (131) ; ikincisi , tüm açılardan uygun göstergesi (cursor beam) oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru EYD ölçümlerine imkan vermesidir. Varsa sağ ventrikül trabekülünün ve moderatör bandının hipertrofik olması EYD ölçümlerini etkilememektedir. Sağ ventrikül serbest duvar önündeki yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri EYD'nun MRG ölçümleri ile yüksek güvenilirlik göstermiştir

Özetle, bu çalışmalar EYD'nun klinik ve uygulamalar ve araştırmalarda ekokardiyografik olarak saptanmasının basit ve pratik olabileceğini öne sürmüştür.



ŞEKİL 2: EYD'nun ekokardiyografik görüntüsü(A) Modifiye parasternal pencereden ciddi viseral obesitesi ve KOAH tanısı olan bir hastanın sağ ventrikül serbest duvarına komşu EYD'nun görünümü (masif yağlanma ok ile gösterilmiştir.) (B) parasternal pencereden subkutanöz yağlanması daha belirgin olan hafif obez bir hastanın EYD'nun görünümü

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji kliniği diyaliz ünitesinde en az altı aydır hemodiyaliz veya sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan SDBH hastaları dahil edilmiştir. Çalışmaya kalp yetmezliği (EF<50%), iskemik kalp hastalığı, obez (VKİ>35), malignite tanısı olan, Serebrovasküler olay öyküsü bulunan, 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların boy, kilo ölçümü yapılarak VKİ (kilo/boy²) hesaplandı, hastaların bel çevresi ölçümü yapıldı (bel çevresi hastalar ayakta iken ekspiryum sonunda, topuklar bitişik şekilde göbek hizasından ve iliak kemik üst sınırından mezura ile ölçüldü). Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülerek ortalama arteriyel basınç ($2 \times \text{diyastolik kan basıncı} + \text{sistolik kan basıncı} / 3$) hesaplanıp kayıt edildi. Hastaların rezidü idrar volümleri ve diyaliz süreleri sorgulanıp not edildi. Hastaların vücut kompozisyonlarının belirlenmesi amacıyla diyaliz sonrası biyoimpedans analiz yapıldı. Hastaların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı EKO ile ölçüldü.

Biyoimpedans Analiz

Son yıllarda ucuz, basit, güvenilir, hızlı ve umut verici olması itibarıyla vücut kompozisyon durumunu belirlemek amacıyla biyoelektrik impedans analiz yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Biyoelektrik impedans analiz yöntemi non invaziv geçerliliği kanıtlanmış bir metoddur herhangi bir komplikasyona sahip değildir. Vücuda bağlanan elektrotlarla ölçümü yapılmaktadır. Biyoelektrik impedans analiz yöntemi (BIA, Body Composition Monitor, BCM, Fresenius Medical Care D GmbH) 5 kHz'den 1000 kHz kadar olan aralıkta 50 farklı frekans ölçümü yapılarak vücut kompozisyon ve volüm durumu ölçümü yapılmaktadır. Hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 83 hastaya BİA yapıldı. Bütün ölçümler tek araştırmacı tarafından yapıldı. Hastaların ekstremitelerine elektrotlar bağlandı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, kan basıncı (sistolik ve diyastolik) gibi veriler cihaza girildi. Vücut yağ kitlesi (FTM), FTM yüzdesi, adipoz doku kitlesi (ATM), yağsız doku kitlesi (LTM), LTM yüzdesi, yağ doku indeksi (FTI), yağsız doku indeksi (LTI), toplam vücut suyu (TBW), ekstrasellüler su (ECW), intrasellüler su (ICW), sıvı fazlası (OH) ölçümü yapıldı.

Biyokimyasal ve Serolojik Ölçümler

Kliniğimizde diyalize alınan hastaların hemogram, glukoz, albumin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, VLDL, CRP değerleri BİA öncesi ölçüldü.

Ekokardiyografik Ölçümler

Hastaların transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül kitlesini hesaplamak amacıyla gerekli parametreler olan sistol ve diyastol sonu duvar kalınlıklarının ölçümü yapıldı. Sol ventrikül internal diyastolik çapı (LviDD), diyastolik arka duvar kalınlığı (PWT), interventriküler septum kalınlığı (IVS) ölçüldü. Sol ventrikül kitlesi (LVM) Devereux (145) tarafından tanımlanan formül ile hesaplandı ($LVM = 1.04 \times ((LviDD + PWT + IVS)^3 - LviDD^3) \div 13.6$ g LVM index (LVMI)). Sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle tespit edildi. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü kardiyoloji uzmanı tarafından ekokardiyografik olarak her iki parasternal uzun ve kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden ölçülmüştür. EYD'nun sağ ventrikül önündeki kalınlığının ölçümünün iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada EYD net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması; ikincisi, tüm açılardan uygun görülmesi parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru EYD ölçümlerine imkan vermesidir. Hastalar hastanemiz kardiyoloji polikliniğinde bulunan HP HD 211 (Philips Hollanda) Ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile değerlendirildi. Epikardiyal yağ kalınlığı ölçümünde; parasternal uzun aks ve parasternal kısa aks görüntülerinden 2-D ve M-Mode teknikleri kullanılarak sağ ventrikül serbest duvar ile perikard arasında kalan EYD dansitesi ile uyumlu hiperekojen alandan ölçüm yapıldı. Ölçümler mm cinsinden hesaplandı.

İstatistik Yöntemi

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 18.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD ve yüzde (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ve parametrik olmayan değişkenler için Spearman analizi ile test edildi.

BULGULAR

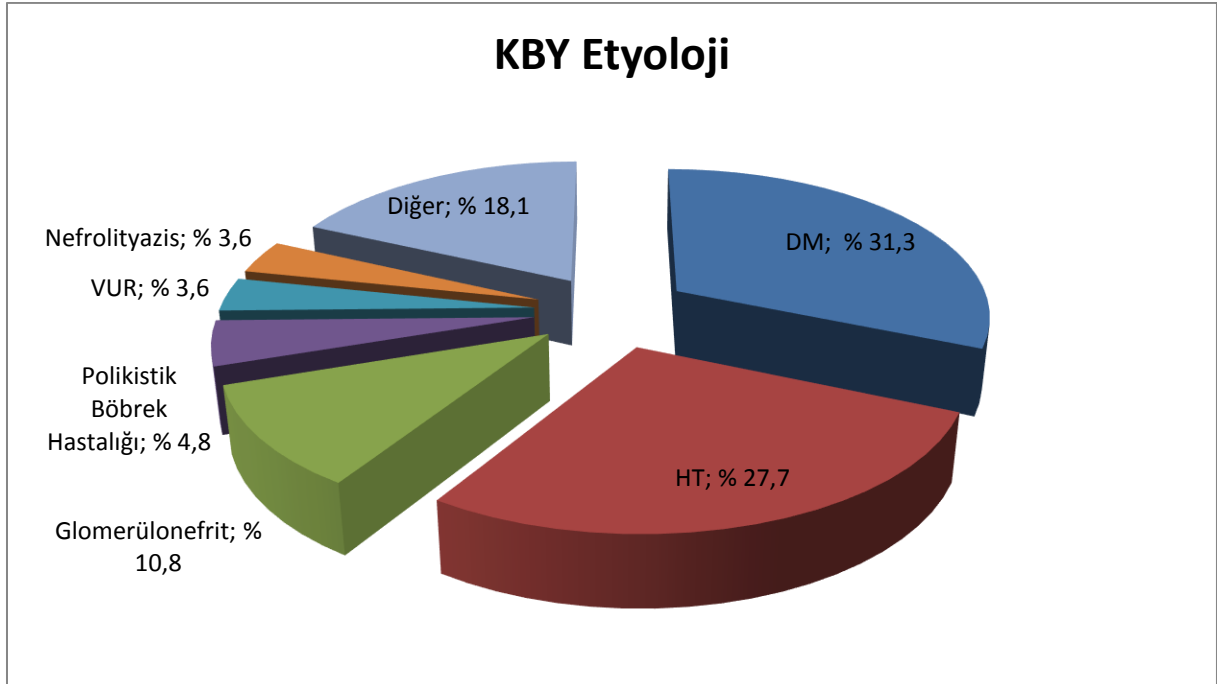
Çalışmaya % 59'u kadın (n=49), % 41'i erkek (n=34) toplam 83 hasta dahil edildi.Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 46,09±17,17 olarak tespit edildi.Çalışmaya alınan hastaların genel karakteristik özellikleri tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri(n=83)

Parametreler	Ortalama±SD
Yaş (yıl)	46,09±17,17
Cinsiyet (E/K)	34/49
BMI(kg/ m ²)	23,63±5,37
Bel çevresi (cm)	86,53±12,06
Diastolik KB (mmHg)	78,55±10,72
Sistolik KB (mmHg)	129,03±19,66
MAP (mmHg)	106,09±100,21
Diyaliz süresi (ay)	70,01±51,19
Rezidüel idrar volümü (ml/gün)	180,36±466,34
Ultrafiltrasyon Volümü (ml/gün) (HD grubu n=62)	2884,92±1036,34
spKt/V (HD grubu n=62)	1,65±0,29
FTM (vücut yağ kitlesi)(kg)	18,89±11,23
FTM yüzdesi (%)	28,42±13,50
LTM (yağsız kas kitlesi) kg	33,85±11,54
LTM yüzdesi (%)	60,83±18,96
EF (%)	60,1±5,34
EYDkalınlığı (mm)	4,99±1,68
Sol Ventrikül Kitlesi (gr)	225,9±76,9
Sol Ventrikül kitle İndeksi(kg/ m ²)	138,83±46,09
Sistol sonu sol ventrikül çapı (mm)	31,84±6,01
Diastol sonu sol ventrikül çapı (mm)	45,53±6,65
Sistol sonu sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (mm)	16,10±2,95
Diastol sonu sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (mm)	11,8±1,86
Sistol sonu interventriküler septum kalınlığı (mm)	15,72±3,44
Diastol sonu interventriküler septum kalınlığı (mm)	12,15±2,63
WBC (K/μL)	8,16±2,86
HGB (g/dL)	10,71±1,67
PLT (K/μL)	225,35±99,71
Açlık KŞ (mg/dL)	102,37±46,94
Albumin (g/dL)	3,26±0,6
Total kolesterol(mg/dL)	159,92±42,12
Trigliserit(mg/dL)	142,08±99,39
LDL (mg/dL)	96,57±33,59
HDL(mg/dL)	35,78±7,32
VLDL(mg/dL)	27,84±16,31
Kreatinin(mg/dL)	9,36±2,45
Üre(mg/dL)	140,92±35,56
CRP(mg/dL)	1,44±2,08
PTH (pg/mL)	625,6±610,25

Çalışmaya alınan hastaların %31,3'üne (n=26) DM, %27,7'sine (n=23) HT, %10,8'ine (n=9) Glomerülonefrit tanısı ile diyaliz uygulanmaktaydı (şekil-3).

Şekil-3: Çalışmaya alınan hastaların etiyolilerine göre dağılımı



Çalışmaya hemodiyaliz (HD) uygulanan 62 hasta (%74,7) , periton (SAPD) diyalizi uygulanan 21 hasta (%25,3) olmak üzere toplam 83 hasta alındı.

HD hastalarının yaş ortalaması SAPD grubuna göre daha fazla saptandı ($48,91 \pm 16,99$ vs. $37,76 \pm 15,20$; **p=0,008**).

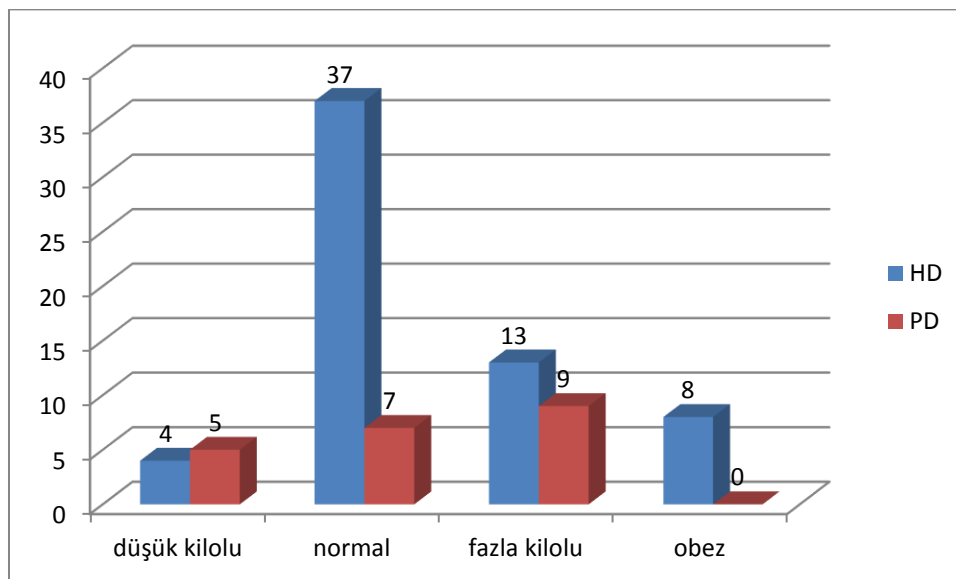
Cinsiyet dağılımı, ortalama VKİ ve bel çevresi ölçümleri açısından her 2 grup arasında bir fark saptanmadı ($p < 0.005$). HD ve SAPD grubu klinik parametreler açısından karşılaştırması tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11:HD ve SAPD gruplarının klinik parametreler açısından karşılaştırılması

Parametreler	HD (n=62)	SAPD (n=21)	p
Yaş (yıl)	48,91±16,99	37,76±15,20	0,008
Cinsiyet (E/K)	28/34	6/15	0,209
Boy (cm)	159,37±10,97	158,57±9,28	0,747
Vücut Ağırlığı (kg)	61,28±15,07	55,60±16,51	0,173
BMI (kg/m ²)	24±5,54	22,54±4,76	0,250
Bel Çevresi(cm)	87,95±12,02	82,33±11,43	0,063
Sistolik KB (mmHg)	128,70±17,69	130±25,09	0,829
Diastolik KB (mmHg)	78,70±8,58	78,09±15,69	0,866
MAP (ort. Arteriyel basınç)	95,27±11,57	95,19±18,17	0,340
Diyaliz Süresi (ay)	66,30±48,69	80,95±57,84	0,306
Rezidüel İdrar Volümü(ml/gün)	119,35±294,11	360,47±763,02	0,172

Her iki grup arasında VKİ sınıflandırılması yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (şekil-4).

Şekil-4: Her iki grubun VKİ yönünden karşılaştırılması



Her iki grup arasında ortalama EF yüzdesi ve ortalama LVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grup karşılaştırdığında ortalama EYD kalınlığı HD hasta grubunda, SAPD hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($5,41\pm1,68$ vs $3,74\pm0,89$; $p<0,001$). Her iki grup arasındaki karşılaştırmada sistol sonu ortalama interventriküler septum kalınlığı ($16,58\pm3,31$ vs $13,05\pm2,48$; $p<0,001$) ve ortalama diyastol sonu IVST ($12,80\pm2,65$ vs $10,23\pm1,37$; $p<0,001$). HD hasta grubunda, SAPD hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla saptandı. Her iki grup EKO parametreleri yönünden karşılaştırılması tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo-12: HD ve SAPD gruplarının EKO parametreleri açısından karşılaştırılması

Parametreler	HD (n=62)	SAPD (n=21)	p
EF (%)	60,56 $\pm$ 5,51	58,76 $\pm$ 4,68	0,154
EYD(mm)	5,41 $\pm$ 1,68	3,74 $\pm$ 0,89	<0,001
LVEDD(mm)	46,33 $\pm$ 6,67	43,14 $\pm$ 6,11	0,051
LVESD(mm)	32,38 $\pm$ 5,96	30,23 $\pm$ 6,02	0,166
LPWTs(mm)	16,20 $\pm$ 2,95	15,80 $\pm$ 3,08	0,600
LPWTD(mm)	11,88 $\pm$ 1,90	11,57 $\pm$ 1,77	0,494
IVSTs(mm)	16,58 $\pm$ 3,31	13,05 $\pm$ 2,48	<0,001
IVSTD(mm)	12,80 $\pm$ 2,65	10,23 $\pm$ 1,37	<0,001
LVM(gr)	228,62 $\pm$ 72,03	217,85 $\pm$ 91,28	0,627
LVMİ(gr/m ²)	140,41 $\pm$ 47,44	134,14 $\pm$ 42,61	0,574

Ortalama yağ dokusu kitlesi HD grubunda 19,51 $\pm$ 11,35 kg, SAPD grubunda 17,08 $\pm$ 10,91 kg olarak saptandı ve her iki grup arasında FTM açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,39$). Ortalama yağsız doku kitlesi HD grubunda 33,85 $\pm$ 12,49 kg, SAPD grubunda 33,85 $\pm$ 8,39 kg olarak saptandı ve her iki grup arasında LTM açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,999$). Her iki grubun BİA parametreleri açısından karşılaştırılması tablo-13’te gösterilmiştir.

Tablo-13: HD ve SAPD gruplarının biyoimpedans parametreleri açısından karşılaştırılması

Parametreler	HD (n=62)	SAPD (n=21)	p
FTM(kg)	19,51±11,35	17,08±10,91	0,39
FTM yüzde (%)	29,64±13,42	24,84±13,43	0,166
LTM(kg)	33,85±12,49	33,85±8,39	0,999
LTM yüzde (%)	59,97±19,19	63,39±18,47	0,473
ATM(kg)	26,09±15,74	23,01±14,89	0,424
FTI(kg/m ²)	10,92±6,98	8,83±5,32	0,159
LTI(kg/m ²)	13,62±3,91	13,23±2,84	0,487
TBW (litre)	29,95±7,36	30,03±7,76	0,966
ECW (litre)	12,72±3,19	13,63±3,62	0,313
ICW (litre)	16,91±4,54	16,43±4,93	0,700
OH(litre)	-0,75±2,04	0,20±2,14	0,830

Her iki grup hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında; ortalama WBC ve Hgb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). HD hasta grubunda ortalama albumin değeri SAPD hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($3,35\pm0,62$ vs $2,98\pm0,43$; **$p=0,004$**). HD hasta grubunda ortalama LDL değeri, SAPD hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($90,27\pm32,47$ vs $115,16\pm30,39$; **$p=0,003$**). HD hasta grubunda total kolesterol değeri SAPD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($152,7\pm42,19$ vs $181,23\pm34,74$; **$p=0,004$**). Her iki grubun hematolojik ve biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılması tablo-14’de gösterilmiştir.

Tablo-14: HD ve SAPD gruplarının hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

Parametreler	HD (n=62)	SAPD (n=21)	p
WBC(K/ μ L)	7,99 $\pm$ 2,94	8,66 $\pm$ 2,61	0,336
HGB(g/dL)	10,94 $\pm$ 1,51	10,06 $\pm$ 1,96	0,072
PLT(K/ μ L)	213,30 $\pm$ 90,31	260,91 $\pm$ 118,79	0,104
Açlık KŞ(mg/dL)	98,24 $\pm$ 44,44	114,57 $\pm$ 52,92	0,214
Albumin (g/dL)	3,35 $\pm$ 0,62	2,98 $\pm$ 0,43	0,004
HDL(mg/dL)	34,91 $\pm$ 7,42	38,35 $\pm$ 6,53	0,051
LDL(mg/dL)	90,27 $\pm$ 32,47	115,16 $\pm$ 30,39	0,003
Total Kolesterol(mg/dL)	152,70 $\pm$ 42,19	181,23 $\pm$ 34,74	0,004
Trigliserit (mg/dL)	132,96 $\pm$ 79,74	169 $\pm$ 141,75	0,279
VLDL(mg/dL)	27,95 $\pm$ 17,42	27,51 $\pm$ 12,86	0,902
Kreatinin(mg/dL)	9,25 $\pm$ 2,27	9,66 $\pm$ 2,95	0,567
Üre(mg/dL)	146,30 $\pm$ 35,75	125,04 $\pm$ 30,53	0,012
CRP(mg/dL)	1,41 $\pm$ 2,11	1,54 $\pm$ 2,01	0,808
PTH(pg/dL)	572,18 $\pm$ 483,21	783,34 $\pm$ 883,02	0,307
B vitamini (mg/dL)	324,65 $\pm$ 141,38	538,12 $\pm$ 253,97	0,001
Ferritin (mg/dL)	491,45 $\pm$ 490,03	354,82 $\pm$ 270,74	0,116
Folat (mg/dL)	4,41 $\pm$ 3,30	5,24 $\pm$ 4,25	0,420

Çalışmaya alınan 83 hastanın epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile yaş ve klinik parametreler arasında korelasyon yapıldığında; yaş (**r=0,357, p=0,001**), VKİ (**r=0,408, p<0,001**), bel çevresi (**r=0,498, p<0,001**) ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. (tablo-15).

Tablo-15: Epikardiyal Yağ Dokusu ile Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

Parametreler	r	p
Yaş (yıl)	0,357	0,001
VKİ (kg/m ²)	0,408	<0,001
Bel çevresi (cm)	0,498	<0,001
Diyaliz süresi(ay)	0,054	0,630
Sistolik KB (mmHg)	-0,065	0,557
Diastolik KB(mmHg)	0,001	0,991
Ortalama arteryel basınç (mmHg)	-0,002	0,989
Rezidüel idrar volümü (ml/gün)	0,154	0,164
UF volümü	0,141	0,269
spKT/v	-0,153	0,232

Epikardiyal yağ dokusu ile EKO parametreleri arasında korelasyon sonucunda; EYD ile diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (**r=0,260, p=0,018**) ve sistol sonu interventriküler septum kalınlığı (**r=0,328, p=0,002**) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (tablo-16).

Tablo-16: Epikardiyal Yağ Dokusu ile EKO Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Parametreler	r	p
EF (%)	0,068	0,539
LV kütle (gr)	-0,013	0,907
LV kütle indeksi (gr/m ²)	-0,036	0,745
LVIDs(sistol sonu sol ventrikül çapı) (mm)	0,039	0,727
LVIDd(diyastol sonu sol ventrikül çapı) (mm)	0,129	0,243
LVPWd(diyastol sonu sol ventrikül duvar kalınlığı) (mm)	-0,076	0,495
LVPWs(sistol sonu sol ventrikül duvar kalınlığı) (mm)	-0,004	0,974
IVSd(diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı) (mm)	0,260	0,018
IVSs(sistol sonu interventriküler septum kalınlığı) (mm)	0,328	0,002

Çalışmaya alınan hastaların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile biyoimpedans parametreleri arasında korelasyon sonucunda; EYD ile FTM (**r=0,453, p<0,001**), FTM yüzdesi (**r=0,452, p<0,001**) arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanırken; EYD ile LTM (**r=-0,014, p<0,001**), LTM yüzdesi (**r= -0,409, p<0,001**) ve OH(**r= -0,253, p=0,021**) arasında negatif yönde anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile biyoimpedans parametreleri arasında korelasyon analizi tablo-17’de gösterilmiştir.

Tablo-17: Epikardiyal Yağ Dokusu ile Biyoimpedans Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Parametreler	r	p
FTM(toplam yağ kütlesi) (kg)	0,453	<0,001
FTMyüzde (%)	0,452	<0,001
LTM(yağsız doku kütlesi) (kg)	-0,014	0,900
LTMMyüzde (%)	-0,409	<0,001
ATM(adipoz doku kütlesi) (%)	0,473	0,001
FTI(yağ doku indeksi)(kg/m ²)	0,332	0,002
LTI(yağsız doku indeksi)(kg/m ²)	-0,143	0,197
TBW(total vücut sıvısı) (litre)	0,031	0,778
ECW(hücre dışı sıvı) (litre)	0,020	0,860
ICW(hücre içi sıvı) (litre)	0,043	0,698
OH(over hidrasyon) (litre)	-0,253	0,021

Çalışmaya alınan hastaların epikardiyal yağ dokusu ile hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi sonucunda;EYD ile VLDL (**r=0,217, p=0,049**), CRP (**r= 0,304, p=0,005**) arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır. EYD ile biyokimyasal ve hematolojik parametreler arasındaki korelasyon analizi tablo-18’de gösterilmiştir.

Tablo-18: Epikardiyal Yağ Dokusu ile Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

Parametreler	r	p
WBC(K/ μ L)	0,036	0,747
PLT(K/ μ L)	-0,010	0,926
HGB (gr/dl)	0,172	0,122
Açlık KŞ (mg/dl)	-0,070	0,530
Albumin (gr/dl)	-0,038	0,733
HDL (mg/dl)	-0,008	0,941
LDL (mg/dl)	0,023	0,835
Total kolesterol(mg/dl)	0,090	0,419
Trigliserit (mg/dl)	0,019	0,867
VLDL (mg/dl)	0,217	0,049
Kreatinin (mg/dl)	-0,143	0,199
Üre (mg/dl)	-0,026	0,817
CRP (mg/dl)	0,304	0,005
PTH (pg/dl)	-0,051	0,647
B vitamini (mg/dl)	-0,110	0,323
Ferritin (mg/dl)	0,011	0,922
Folat (mg/dl)	-0,128	0,247

TARTIŞMA

Çalışmamızda hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile vücut yağ ölçüm parametreleri ve kardiyovasküler risk faktörü belirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden olan DM, HT, dislipidemi hemodiyaliz hastalarında sık görülmektedir. Son zamanlarda renal replasman tedavilerindeki gelişmelere rağmen SDBH hastalarında mortalitenin en önemli sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (132). Bu sonuç hastaların ilerlemiş yaşına, endotel disfonksiyonuna, anemi, hiperparatiroidizm, kronik inflamasyon, diyabete bağlı makro-mikro komplikasyonlar, sol ventrikül hipertrofisi, ateroskleroz ve arteriyel kasifikasyon gibi faktörlere bağlanabilir. Buna karşın hemodiyaliz hastalarında görülen aterosklerozun ve arteriyel kalsifikasyon sıklığını açıklamada bu risk faktörleri yetersiz kalmaktadır (133).

Çalışmaya alınan 83 hastanın %31,3'üne DM, %27,7'sine HT, %10,8'ine Glomerülonefrit tanısı ile diyaliz uygulanmaktaydı. Türk Nefroloji Derneğinin (TND) yayınladığı bilgilere göre 2012 yılı itibariyle kronik HD programına alınan hastaların altta yatan etyolojik nedenlere göre ilk üç nedeni diyabet, hipertansiyon ve glomerulonefrit olarak saptanmıştır (7).

EYD toplumda kardiyovasküler risk için güçlü bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. EYD diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risklerle ilişkili bulunmuştur (134). EYD kalınlığının VKİ gibi vücut ölçümleriyle ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen, inflame bir EYD'nin zararlı etkileri sadece fazla kilo ile sınırlı değildir. EYD inflamatuvar adipositokinler için bir kaynak görevi görmektedir, elektif bypass ameliyatlarından elde edilen örneklerde bu dokunun monosit, lenfosit ve makrofajlarca infiltre olduğu gösterilmiştir (135). Buna karşın aynı hastaların subkütan yağ doku örnekleri incelendiği zaman çok az veya hiç inflamasyon gösterilememiştir (135), peritoneal kavitedeki yağ dokusunda da önemli oranda inflamasyon gösterilmiştir (136). İnflame EYD ile koroner arterler arasında herhangi bir bariyer olmamasından dolayı direkt parakrin etkilerle aterosklerotik değişikliklere sebep olmaktadır (137). Bu hipotezin indirekt olarak destekleyici bulguları olarak, anatomik ve görüntüleme çalışmalarında EYD boyutu ile unstabil intrakoroner plaklar ve inflamatuvar değişiklikler arasında ilişki saptanmasıdır (138,139). Birçok çalışmada EYD ile koroner hastalığının şiddeti arasında ilişki tespit edilmiştir ve iki toplum tabanlı çalışmada kardiyovasküler olay sıklığı için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (140,141). Son zamanlarda diyalize giren hastalarla yapılmış

sınırlı sayıda çalışmada EYD ile malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA)(142) ve damar sertliği(143) arasında anlamlı ilişki saptanması sonrasında KBH hastalarında EYD'na olan ilgi artış göstermiştir.

Çalışmamızda EYD kalınlığı EKO ile ölçülmüştür. Malavazos ve ark. EYD kalınlığının EKO ile doğru bir şekilde ölçülebileceğini ve bunun miyokardiyal yağ dokusu hakkında fikir vereceğini belirtmişlerdir. Ekokardiyografik EYD ölçümü; ucuz, kolay ulaşılabilirlik, radyasyon maruziyetinin olmaması gibi birçok avantajı bulunan, klinik ve çalışma amacıyla kullanılabilecek bir yöntemdir (144).

Çalışmamızda EYD kalınlığı ile yaş, VKİ, bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi. Embriyolojik olarak batın içi yağlarda olduğu gibi EYD de splanikoplevratik mesoderminden orijin almıştır. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde EYD ile VKİ ve bel çevresi arasında pozitif ilişki tespit edildi (146,147). Koçyiğit ve ark. diyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada EYD kalınlığı ile yaş ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptamışlardır (148). EYD kalınlığının uzun ve kısa akslarda ölçüldüğü başka bir çalışmada EYD ile yaş ($r=0,354$, $p<0.001$; $r=0.286$, $p<0.001$) ve bel çevresi ($r=0.189$, $p=0.019$; $r=0.217$, $p=0.007$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir (149). Diğer bir çalışmada ise univariyat analiz sonucunda EYD kalınlığı ile VKİ($r=0,53$, $p<0.0001$), abdominal obezite ($r=0.51$, $p<0.01$) arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (150). Yaş ile birlikte vücut yağ oranının arttığı bilinmektedir, bu nedenle EYD'nun yaş ile paralellik gösterdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda vücut yağ kompozisyonunu tespit etmek amacıyla biyoimpedans ölçümleri kullanıldı ve EYD ile FTM, FTM yüzdesi, ATM ve FTİ arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon; LTM, LTM yüzdesi, LTİ ve volüm yüklenmesi parametresi olan OH arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon tespit edildi. Okyay ve ark. yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında EYD ile FTM ve FTM yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon, LTM yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptamışlardır (184). Bizim çalışmamızdaki bulgulara göre de diyaliz hastalarında vücut yağ kompozisyonu arttıkça epikardiyal yağ dokusu kalınlığının da arttığı tespit edildi.

Çalışmamızda VKİ ile EYD arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu. Vücut total yağ miktarı bölgesel yağlanma arasında ilişki olduğundan dolayı VKİ ile EYD arasında pozitif korelasyon olduğunu düşünmekteyiz. Daha önce

yapılmış çok sayıda klinik ve otopsi çalışmasında EYD ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğundan dolayı genel vücut yağlanması için bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (130,196,197). EYD'nin gerilemesi için yaşam şekli değişikliği önerilerinin yeterli olup olmadığı ve/veya medikal tedavi gerekip gerekmediği araştırılmaktadır. Nakazato ve ark. hastaların 4 yıl takip edildiği bir çalışmada %5 kilo kaybı olan 54 hastada EYD'nin %2 oranında azaldığı, >%5 kiloalan 71 hastada ise EYD'nin % 23 oranında arttığını saptamışlardır (151).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında en sık görülen lipid bozukluğu hipertrigliseridemi'dir. Sıklıkla trigliserit yüksekliği HDL düşüklüğü ile birlikte bulunur. Lipoprotein lipaz tarafından çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yıkılmasındaki bozukluğun hipertrigliseridemiye neden olan major mekanizma olduğu gözükmemektedir (37).Alexopoulos ve ark. yaptıkları çalışmada hiperlipidemik 194 postmenapozal kadın hastanın 1 yıllık yoğun lipid düşürücü tedavi (atorvastatin) ile EYD volumünün yaklaşık %3 azaldığı tespit edilmiştir (152). Diyet ve statinlerin anti inflamatuvar etkileri ve vaso vasorumun proliferasyonunun inhibisyonu ile ateroskleroz gelişimini etkiledikleri bilinmektedir (153-155). Study of Heart And Renal Protection (SHARP) çalışmasında simvastatin/ezetimibe kullanımının KBH hastalarında kardiyovasküler olay sıklığını azalttığı tespit edilmiştir, bu etkinin ilaçların visceral yağ dokusu üzerindeki antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (156).

Aterosklerotik kardiyovasküler hadiseler yüksek trigliserit, düşük HDL kolesterol seviyesine sahip bireylerde daha sık görülmektedir (172). TG/HDL kolesterol oranı kardiyovasküler hastalıkları öngörmede bilgi vermektedir (173). Bizim çalışmamızda EYD ile VLDL arasında pozitif ilişki tespit edildi. Odamaki ve ark.'nin yapmış olduğu çalışmada diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında batin içi yağ dokusu ile serum lipid seviyeleri arasında ilişki tespit etmişlerdir (174). Erdur ve ark. yaptıkları çalışmada EYD ile TG/HDL kolesterol oranı arasında ilişki tespit etmişlerdir (175). Bulgularımız bu çalışmaları önemli oranda desteklemekteydi. EYD ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi netleştirmek amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SDBH hastalarının büyük bir kısmında volüm yüklenmesine, inflamasyon, renin-anjiotensin-aldesteron sisteminin aktivasyonu ve hastalık seyri sırasında HT gelişmesine bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişmektedir (157,158). Sol ventrikül hipertrofisi bu hastalarda kardiyovasküler mortalite için önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu

çalışmada EYD ile sistol ve diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı arasında pozitif ilişki tespit edildi ve bulgular önceki çalışmaları desteklemekteydi (150,159). Okyay ve ark. yaptıkları çalışmada EYD ile sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptarken bizim çalışmamızda böyle bir ilişki saptamadık (184). Lin ve ark. yaptıkları çalışmada periton diyalizi hastalarında EYD'nin sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilirken viseral yağ dokusu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmedi (160).

Metabolik ve kardiyovasküler hastalık ortamında yağ dokusu genişler, disfonksiyone ve hipoksik bir hal alır (161,162) ve fagositik hücrelerle etkileşerek koruyucu sitokin salınımını azaltır, adipositokinlerin artmasına neden olarak kardiyak fonksiyonların bozulmasına neden olur. Yakın zamanda yapılmış bir metaanalizde EYD'nin koroner arter hastalığı için önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (163). EYD çok sayıda sitokin ve IL-6, TNF alfa gibi proinflatuvar mediatörün salınımına neden olur ve parakrin etkileriyle ateroskleroza nedenolabileceği düşünülmektedir (135,164). Koroner arterlerin inflame EYD ile direk teması sonucunda vaso vasorum proliferasyonuna neden olur ve arteriyal duvarın intimal tabakasına doğru penetre olarak ateroskleroza neden olur (165). EYD'nin ateroskleroza öncül olarak kabul edilmesinin bir nedeni de aterosklerotik plak ile kardiyovasküler olay insidansı arasındaki yakın ilişki nedeniyle aralarında indirekt etki olduğu düşünülmektedir (166-169).

EYD; serbest yağ asitleri, adipokinler ve inflamatuvar sitokinler gibi çeşitli biyoaktif mediatörün salınımından sorumludur (176). Bu çalışmada EYD ile önemli inflamatuvar belirteçlerden biri olan CRP arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda bu konuyla ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Jeznach-Steinhagen ve ark. HD hastalarında CRP ve proinflatuvar belirteçlerinin artışıyla karakterize kronik inflamatuvar bir ortamın oluştuğu ve bunun artmış oksidatif stres ile endotel disfonksiyonuna neden olduğunu tespit etmişlerdir (177). Kerr ve ark. evre 3-5 prediyaliz kronik böbrek hastalarında yaptıkları çalışmada BT ile ölçülmüş EYD kalınlığı ile IL-6 arasında pozitif ilişki tespit etmişlerdir (178). Turkmen ve ark. yaptıkları çalışmada BT ile ölçülmüş EYD ile CRP seviyesi arasında ilişki tespit etmemişlerdir (176). Wilund ve ark. hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada 4 aylık diyaliz süresince egzersiz programıyla EYD kalınlığında anlamlı düzeyde azalma saptarken, CRP, IL-6, fetuin-A seviyesinde herhangi bir değişim tespit etmemişlerdir (179). Mazurek ve ark yaptıkları çalışmada sistemik inflamatuvar belirteçler ile EYD içinde inflamasyonla paralellik göstermediğini saptamışlardır (135). Resic ve ark.

Yaptıkları çalışmada HD hastalarında CRP ve proinflatuvar belirteçlerin artışıyla karakterize kronik inflamatuvar bir ortamın oluştuğunu ve bunun artmış oksidatif stres ile endotel disfonksiyonuna neden olduğunu tespit etmişlerdir (177).

EYD'nin KAH oluşum mekanizması üzerine etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. EYD'nin metabolik olarak aktif bir organ olması ve parakrin veya endokrin etkiyle buna katkı sağladığı en fazla üzerinde durulan noktadır. Önceki çalışmalarda obez hastalarda yağ dokusunun özellikle viseeral yağ dokusunun ateroskleroz oluşumunda önemli rol oynadıkları düşünülen adipokin salgılanmasına neden olan çeşitli gen ekspresyonuna neden olduğu saptanmıştır (170). Koroner arterlere yakın yerleşmiş yağ dokusunun epikardiyal adipokinlerin parakrin etkilerini kolaylaştırabileceği ve KAH patogenezinde rol oynayabilecekleri düşünülmektedir (171).

Daha önce yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SDBH hastalarında EYD'nin ve batin içi yağ birikiminin arttığı tespit edilmiştir (180). SDBH hastalarında batin içi yağ miktarının nasıl daha fazla olduğu net olarak bilinmemektedir. Bu hastalardaki üremik ortam vücut yağ dağılımını etkiliyor olabilir. Diğer yandan bazı çalışmalarda yetersiz diyalizin aterosklerozu hızlandığı ve mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (181,182). Bizim çalışmamızdaki hastalara Dialysis Outcome Quality Initiative çalışma grubunun önerileri doğrultusunda yeterli diyaliz programı uygulanmaktaydı (183). Çalışmamızda diyaliz yeterlilik parametresi (SpKT/V) ile EYD arasında bir ilişki tespit etmedik.

SONUÇ

Çalışmamızda diyaliz hastalarında EYD'nin yaş, VKİ, vücut yağ kompozisyonu ve inflamasyon ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır.

KVH'dan yüksek oranda etkilendikleri bilinen kronik böbrek hastalarında EYD nin pratik ve non invaziv yöntemlerle ölçülmesi yararlı olabilir. EKO ile EYD ölçümünün bu hastalarda kardiyovasküler riski belirlemede önemli bilgi sağladığını düşünmekteyiz. Diyaliz hastalarında EYD kalınlığını arttıran faktörlerin düzeltilmesinin bu hasta popülasyonunda olumlu sonuçlara yol açabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1) Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)
<http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluationmanagement/> Erişim: 20/05/2014.
- 2) <http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury/> Erişim: 20/05/2014.
- 3) Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Renal Replasman Tedavisi. Nefroloji El Kitabı. Nobel tıp kitapevi. İstanbul 2000; 306-20.
- 4) <http://kdigo.org/home/guidelines/care-of-the-kidney-transplantrecipient/> Erişim: 25/05/2014.
- 5) Skorecki K, Gren J, Brenner M. Kronik Böbrek Yetmezliği. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15. Baskı (Türkçesi). Nobel Kitabevi 2004;1551-62.
- 6) Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey: The CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1862–71.
- 7) <http://www.tsn.org.tr/folders/file/REGISTRYNEFROLOJ/2013.pdf>
- 8) Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Birinci baskı. Anadolu Yayıncılık. Kayseri 2001; 1-10.
- 9) El Nahas AM, Bello AK. Chronic Kidney Disease: The global challenge. The Lancet 2005; 365: 331-40.
- 10) Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetmezliği. In: İliçin G, Ünal S, Biberöğlu K. Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi. Ankara 1996; 769-76.
- 11) Farrington K, Greenwood RN, Ahmad S. Hemodialysis: Mechanisms, Outcome and Adequacy. In: Johnson RJ, Feehally J (ed.). Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd edition 2003; 975-90.
- 12) Türkmen F. Hemodiyaliz Seminer El Kitabı. 1. Baskı. Deniz ofset. İstanbul 2002; 52-67.
- 13) Gokal R, Davidson A, Cameron D, et al. Peritoneal dialysis and complications of technique. The Oxford Textbook of Clinical Nephrology 1999; 624-30.
- 14) Nissenson A, Fine R, Süleymanlar G (ed). Diyaliz tedavisi. Güneş Kitabevi Ankara 2005: 375-82.
- 15) Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 4. baskı. Nobel

- Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2007; 324-49
- 16) Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 4. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 2007; 340-8.
- 17) Burkart JM, Daeihagh P, Rocco MV. Peritoneal Dialysis. In: Brenner BM (ed). Brenner and Rector's The Kidney. 7th Edition. W.B. Saunders. Philadelphia 2004: 2625-95.
- 18) Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 4. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 2007; 350-68.
- 19) Lacson E, Kuhlmann MK, Shah K, et al: Outcomes and economics of ESRF. In El Nahas AM (ed) :Kidney Disease in Developing Countries and Ethnic Minorities. New York, Taylor & Francis, 2005, pp 15-38.
- 20) Hohenstein B, Daniel C, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Aman K and Hugo C. Correlation of enhanced thrombospondin-1 expression, TGF- signalling and proteinuria in human type-2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(12): 3880-7.
- 21) Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of Chronic Renal Failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Jhonson RJ, Feehally J, (eds). Mosby. Edinburgh, 2003, p:857-72.
- 22) Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases *BMJ* 2004;329(7471):912-915.
- 23) Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998: S: 1513-1520.
- 24) Ritz E, Charra B, Leunissen KML, et al. How important is volume excess in the etiology of hypertension in dialysis patients? *Sem Dialysis* 1999;12:296.) 6.
- 25) Kim KE , Onesti G, Schwartz Ab, et al. Hemodynamics of hypertension in chronic end stage renal disease. *Circulation* 1972;46:452.
- 26) Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):504-510

- 27) Astor BC, Muntner P. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162(12):1401-1408.
- 28) Astor BC, Muntner P. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162(12):1401-1408.
- 29) K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 3):26.
- 30) Fishbane S, Pollack S. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):57-61.
- 31) Horina JH, Schwaberg G, Brussee H, Sauseng-Felleger G, Holzer H, Krejs GJ: Increased red cell 2,3-diphosphoglycerate levels in haemodialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1219-1222, 1993
- 32) Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995
- 33) Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A, Carr C, Nissenson AR: Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 14: 478-485, 1989
- 34) Vanholder R, Van Biesen W, Ringoir S: Contributing factors to the inhibition of phagocytosis in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 44: 208-214, 1993
- 35) Lowrie EG, Ling J, Lew NL, Yiu Y: The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients, in Friedman EA (ed): *Death on Hemodialysis: Preventable or Inevitable?* 13. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, pp 121-141, 1994
- 36) Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39(1):169-83
- 37) Chan MK, Persaud J. Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1991;25:815
- 38) Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39(1):169-83.
- 39) Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12(5):500-9.

- 40) Ferreira A. Development of renal bone disease. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36 Suppl 2:2-12.
- 41) Alpern RJ, Sakhaee K: The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Supl 3) S1-S201
- 42) Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(6):1002-1009
- 43) Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J.* 1997;43(3):246-50
- 44) Metrotta R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patient: Why aren't we doing better. *Ann rev nutr* 2001;21:343-372
- 45) Ikizler TA, Greene JH et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(5):1386-1391
- 46) Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations in the treatment of patients with chronic uremia. *Miner Electrolyte Metab.* 1998;24(4):285-289
- 47) Kalantar-Zadeh K: Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next *Semin Dial* 2005;18; 365-369
- 48) Wheeler DC, Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of Chronic Renal Failure. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 3rd ed. Johnson RJ, Feehally J, (eds). Mosby. Edinburgh, 2007, p:831-38.
- 49) Gonick HC, Kleeman CR et al. Functional impairment in chronic renal disease. 3. Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci.* 1971;261(5):281-290.
- 50) Hsu CY, Chertow GM et al. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1419-1425.
- 51) Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002 ;62(1):1-9.
- 52) Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(4):1134-42.
- 53) Synder RW, Berns JS: Use of insulin and oral hypoglycaemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17:365-370

- 54) Uptodate. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. Ekim 2008
- 55) Lim VS: Thyroid function in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2001; 38 (Suppl 1) S80-S84
- 56) Schmidt A, Luger A, Horl WH: Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant 2002;17: 368-371
- 57) Holley JL: The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. Adv Chroniv Kidney Dis 2004;11:337-341
- 58) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1998;32 (Suppl): S112-S119
- 59) Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Am J Med Sci. 2003 Apr; 325(4): 163-7. Review
- 60) Paparello J, Kshirsagar A, Batlle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2002 Nov;22(6): 494-506. Review.
- 61) Tammy Keough-Ryan, MD, Tom Hutchinson, MB, BCh, Brenda MacGibbon, PhD, Martin Senecal, MSc. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological and statistical critique. Am J Kidney Dis. 2002;39: 1196-1205.
- 62) Goodman WG, Goldin, J, Kuizon, BD et al. "Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis" N Engl J Med. 2000; 342: 1478-83
- 63) Mallioux LU, Levey S. Hypertension in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32(Supple3):S120.
- 64) Ritz E, Charra B, Leunissen KML, et al. How important is volume excess in the etiology of hypertension in dialysis patients? Sem Dialysis 1999;12:296.) 6.
- 65) Vertes V, Cangiano JL, Berman LB, et al. Hypertension in end stage renal
- 66) Kim KE, Onesti G, Schwartz Ab, et al. Hemodynamics of hypertension in chronic end stage renal disease. Circulation 1972;46:452
disease. N Eng J Med 1991;280:978.)
- 67) Locatelli, F., et al., Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. Nephrol Dial Transplant, 2001. 16(3): p. 459-68.
- 68) Foley, R.N., et al., Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. Kidney Int, 1996. 49(5): p. 1379-85.

- 69) Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63: 793-808
- 70) Beddhu S, Kimmel PL, Ramkumar N, Cheung AK: Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis* 2005;46: 577- 586
- 71) Galle, J., Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(11): p. 2135-7.
- 72) Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al: Interleukin-10, IL-6 and TNF alpha: Important factors in the altered cytokine network of end stage renal disease-the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-1233.
- 73) Kielstein, J.T., et al., Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney Int Suppl*, 2001. 78: p. S9-13.
- 74) Passauer, J., et al., Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(4): p. 959-65
- 75) Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 2004.15 (8): p. 1983-92.
- 76) Stehouwer, C.D. and Y.M. Smulders, Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(8): p. 2106-11.
- 77) Hüting J, Kramer W, Reittering J, Kuhn K, Wizemann V, Schütterle G. Cardiac structure and function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: in use of blood purification and hypercirculation. *Am Heart J* 1990; 119: 334-352.
- 78) Hüting J, Kramer W, Reittering J, Kuhn K, Wizemann V, Schütterle G. Cardiac structure and function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: in use of blood purification and hypercirculation. *Am Heart J* 1990; 119: 334-352.
- 79) Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KA, Coles GA, Williams JD. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 614.
- 80) Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC, Bravo EL, Nakamoto S. Effect of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension* 1981; 3: 827-832.

- 81) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607- 617.
- 82) Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19 Suppl 5: V59-66. Review
- 83) Haphey O, Dosguet C, Wauter MP, Wauter JL, Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:97-108.
- 84) Ducloux D, Klein A, Kazory A, Devillard N, Chalopin JM. Impact of malnutrition inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(2): 331-5.
- 85) Francesca Mallamaci, Carmine Zoccali, Giovanni Tripepi, Isabella Ferrero, Francesco A. Benedetto, Alessandro Cataliotti et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61: 609-614.
- 86) Clarkson RM; Brenner MB. The Kidney (Türkçesi). 2007; Bölüm 28, 489-504.
- 87) Murphy WS, Parfrey PS. Diyaliz Prensipleri ve Uygulaması. 3. baskı 2006; Bölüm 17. 257-67.
- 88) London MG. Cardiovascular disease in chronic renal failure pathophysiologic aspects. *Seminars in dialysis*. 2003; Vol 16, No 2, pp.85-94.
- 89) Türkmen F, Aydın M, Ersan C. Hemodiyaliz Seminerleri. 1.baskı. 2002,İstanbul; 339-53.
- 90) Jaradat IM, Molitoris AB. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology*. 2002; Vol. 22, No. 6, 459-73.
- 91) Parfrey PS, Foley RN, Harnet JD. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial. Transplant*. 1996; 11, 1277-85.
- 92) Levin A, Foley NR. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000, Vol 36, No 6, Suppl 3, pp S. 24-30.
- 93) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Controlling the epidemic of CV disease in CRD: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Up To Date*: 2005; Vol.2.
- 94) Bakris LG. Kronik Böbrek Hastalığı. Crawford Kardiyoloji. Crawford HM, DiMarco PJ. 1.baskı, 3.cilt 2004;(Türkçesi). 8.1.1-12.
- 95) Sarnak JM, Levey SA. Epidemiology, diagnosis and management of cardiac

- disease in chronic renal disease. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 10. 2000;169-80.
- 96) Aydınalp A, Miderrisoglu H. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar. *Türkiye Klinikleri. J. Int. Med. Sci.* 2006; Vol: 2, No: 4; 67-73.
 - 97) Foley RN. Clinical Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: Left ventricular hipertrophy, iskemic heart disease, and cardiac failure. *Seminars in Dialysis.* 2003; Vol: 16, No: 2: 111-7.
 - 98) Henrich WL. Myocardial disfunction in end-stage renal disease. *Up To Date.* 2005; Vol.2.
 - 99) Becker BN, et al. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stres and other nontraditional cardiac risk factors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8: 475-86.
 - 100) Rostand SG, et al. Cardiovascular complications in renal on hemodialysis. Failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1991; 2:1053-62.
 - 101) Bachmann J, et al. Hyperhomocystinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 6: 121-5.
 - 102) Longenecker JC, et al. Traditional cardiovascular disease risk faktors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE study. *J. Am. Soc. Neprol* 2002; 13: 1918-27.
 - 103) U.S. renal data Sytem: USRDS 1999 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2000.
 - 104) Post TW, Gibson CM, Henrich WL. Chronic kidney disease and coronary heart disease- I. *Up To Date* 2005; Vol.2
 - 105) De Lemos JA, et al. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 2044-54.
 - 106) Henrich WL, MD. Coronary heart disease in end-stage renal failure-I. *Up To Date.* 2005; Vol.2.
 - 107) Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease: The agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2556-72.
 - 108) Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H. et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal

- replacement therapy: An angiographic examination. *J. Am. Soc. Nephrol* 2005; 16: 1141-8.
- 109)** London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J. Am Soc. Nephrol* 2000; 11:778-83.
 - 110)** Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J. Am Soc. Nephrol.* 2004; 15:2959-64. Review.
 - 111)** Cunnigham R, Corretti M, Henrich WL. Valvular heart disease in patients with end-stage renal disease-I. Up To Date 2005, Vol.2.
 - 112)** Wang AY, Woo J, Wang M et al. Association of inflamamation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol* 2001; 12:1927-36.
 - 113)** Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis.* 2003; Vol. 16, No. 2, pp.140-7.
 - 114)** Heper C. Multidisipliner Kardiyoloji. 1.baskı. Servier. 2002; 665-71.
 - 115)** Schlant C, Alexander W, Fuster V, Sonnenblick H, O'rourke A. Hurst Kalp Hastalıkları El kitabı. 9. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2001, _stanbul; 30. bölüm.471-83.
 - 116)** Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Survival and Development of Cardiovascular disease by Modality of Treatment in Patients with End-Stage Renal Disease. *J. Am. Soc. Nephrol*, 2001;12:2411-2.
 - 117)** P.L. Willliams, The anatomical basis of medicine and surgery, Gray's Anatomy (38th ed.), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA (1995), p. 1493.
 - 118)** G. Iacobellis, D. Corradi and A.M. Sharma, Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationship with the heart. *Nature clinical practice, Cardiovas Med* 2 (2005), pp. 536–543
 - 119)** G.L. Wheeler, R. Shi and S.R. Beck et al. Pericardial and visceral adipose tissue measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families, *Invest Radiol* 2005;40:97–101
 - 120)** M. Sironi, A. Gastaldelli and A. Mari et al., Visceral fat in hypertension: influence of insulin resistance and b-cell function, *Hypertension* 44 (2004), pp. 127–133
 - 121)** K.L. Moore and T.V.N. Persaud, The developing human. Clinically oriented embryology (7th ed.), Saunders, Philadelphia, PA 2003;189.

- 122) K.L. McCance and S.E. Huether, Chambers of the heart, Pathophysiology. The biologic basis for disease in adults and children (4th ed.), Mosby, St. Louis, MO 2002; 932
- 123) J.A. Wisneski, E.W. Gertz and R.A. Nease et al., Myocardial metabolism of free fatty acids, J Clin Invest 1987;79:359–366
- 124) S.R. Baber, W. Deng and J. Rodriguez et al., Vasoactive prostanoids are generated from arachidonic acid by COX-1 and COX-2 in the mouse, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289. 14761487
- 125) R.H. Nelson, A. Prasad and A. Lerman et al., Myocardial uptake of circulating triglycerides in non-diabetic patients with heart disease, Diabetes 56 :527–530
- 126) Taguchi R, Takasu J, Itani Y, et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. Atherosclerosis 2001; 157:203-209.
- 127) J.M. Marchington, C.A. Mattacks and C.M. Pond, Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties, Comp Biochem Physiol 94B 1989; 225–232
- 128) J.M. Marchington and C.M. Pond, Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids on vitro, Int J Obes 14 1990; 1013–1022
- 129) M. Gollasch and G. Dubrovskaya, Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone, Trends Pharmacol Sci 2004; 25. 647–653.
- 130) Iacobellis G et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction Obes Res 2003; 11: 304–310.
- 131) Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology ,morphometry and functional significance. Pneumologie 1989; 43: 490–499.
- 132) Collins AJ: Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Am J Med Sci 2003; 325: 163–167.
- 133) Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al., (2002):Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. J Am Soc Nephrol.; 13: 1918–1927.
- 134) Ding J, Hsu FC, Harris TB et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Clin Nutr 2009; 90: 499–504
- 135) Mazurek T, Zhang L, Zalewski A et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation 2003; 108: 2460–2466

- 136)** Cheng KH, Chu CS, Lee KT et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes* 2008; 32: 268–274
- 137)** Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153: 907–917
- 138)** Alexopoulos N, McLean DS, Janik M et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010; 210: 150–154
- 139)** Tavora F, Kutys R, Li L et al. Adventitial lymphocytic inflammation in human coronary arteries with intimal atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19: e61–e68
- 140)** Ding J, Hsu FC, Harris TB et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 499–504
- 141)** Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1388–1395
- 142)** Turkmen K, Kayikcioglu H, Ozbek O et al. The relationship between epicardial adipose tissue and malnutrition, inflammation, atherosclerosis/calcification syndrome in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1920–1925
- 143)** Turan MN, Gungor O, Asci G et al. Epicardial adipose tissue volume and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2013; 226: 129–133
- 144)** Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, et al., (2010): Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol* 105:1831-1835
- 145)** Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613–618.
- 146)** Kultigin T, Orhan O, Hatice K, et al. The relationship between epicardial adipose tissue and coronary artery calcification in peritoneal dialysis patients. *Cardiorenal Med*. 2012; 2:43–51.
- 147)** Turan MN, Gungor O, Asci G, et al. Epicardial adipose tissue volume and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Atherosclerosis*. 2013; 226:129–133.

- 148) Yanez-Rivera T G, Banos-Gonzalez M A, Ble-Castillo J L, et al., (2014): Relationship between epicardial adipose tissue, coronary artery disease and adiponectin in a Mexican population. *Cardiovascular Ultrasound*, 12-35.
- 149) Kerr J D, Holden R M, Morton AR, et al., (2013): Associations of epicardial fat with coronary calcification, insulin resistance, inflammation, and fibroblast growth factor-23 in stage 3-5 chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 14:26.
- 150) Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, et al., (2007): Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol* 115 :272-273.
- 151) Nakazato R, Rajani R, Cheng VY et al. Weight change modulates epicardial fat burden: a 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis* 2012; 220: 139–144
- 152) Alexopoulos N, Melek BH, Arepalli CD et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic postmenopausal women: a substudy of the BELLES (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1956–1961
- 153) Wu YW, Kao HL, Huang CL et al. The effects of 3-month atorvastatin therapy on arterial inflammation, calcification, abdominal adipose tissue and circulating biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 399–407
- 154) Abe M, Matsuda M, Kobayashi H et al. Effects of statins on adipose tissue inflammation: their inhibitory effect on MyD88- independent IRF3/IFN-beta pathway in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 871–877
- 155) Dong L, Kerwin WS, Chen H et al. Carotid artery atherosclerosis: effect of intensive lipid therapy on the vasa vasorum—evaluation by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011; 260: 224–231
- 156) Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192
- 157) Bajraktari G, Berbatovci-Ukimeraj M, Hajdari A, Ibraimi L, Daullxhiu I, Elezi Y, Ndrepepa G: Predictors of increased left ventricular filling pressure in dialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction.

- 158) Hirota H, Yoshida K, Kishimoto T, Taga T: Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, 92:4862–4866.
- 159) Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004; **94**:1084–1087.
- 160) Lin H, Lee J, Yang C et al. Accumulation of epicardial fat rather than visceral fat is an independent risk factor for left ventricular diastolic dysfunction in patients undergoing peritoneal dialysis: *Cardiovascular Diabetology* 2013, 12:127
- 161) Pang C, Gao Z, Yin J, et al., (2008): Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E313-E322.
- 162) Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, et al., (2005): Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2594–2599.
- 163) Baker AR, Silva NF, Quinn DW et al., (2006): Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 5: 1
- 164) Subbotin VM. (2012): Neovascularization of coronary tunica intima (DIT) is the cause of coronary atherosclerosis. Lipoproteins invade coronary intima via neovascularization from adventitial vasa vasorum, but not from the arterial lumen: a hypothesis. *Theor. Biol. Med. Model.* 9: 11
- 165) Alexopoulos N, McLean DS, Janik M et al.(2010): Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 210: 150–154
- 166) Tavora F, Kutys R, Li L et al.(2010): Adventitial lymphocytic inflammation in human coronary arteries with intimal atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 19: 61–68
- 167) Ding J, Hsu FC, Harris TB et al. (2009): The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 90:499–504
- 168) Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N et al. (2013): Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 61: 1388–1395.

- 169) Chaldakov GN, Stankulov IS and Aloe L (2001): Subepicardial adipose tissue in human coronary atherosclerosis: another neglected phenomenon. *Atherosclerosis* 154:237-238.
- 170) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al., (1997): Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* 190:227-235.
- 171) Chaldakov GN, Beltowsky J, Ghenev PI, et al.,(2012): Adipoparacrinology–vascular periadventitial adipose tissue (tunica adiposa) as an example. *Cell Biol Int* 36:327-330.
- 172) Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:2292–2333.
- 173) Yunke Z, Guoping L, Zhenyue C. Triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: Predictive value for CHD severity and new-onset heart failure. *Herz*. 2014; 39:105–110.
- 174) Odamaki M, Furuya R, Ohkawa S, et al. Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14:2427–2432.
- 175) Erdur MF, Tonbul HZ, Ozbiner H, et al. The relationship between atherogenic index of plasma and epicardial adipose tissue in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ren Fail*. 2013; 35:1193–1198.
- 176) Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006; 5:1.
- 177) Resic H; Ajanovic S and Kukavica N (2009): Plasma levels of brain natriuretic peptides and cardiac troponin in hemodialysis patients. *Bosn J. Basic Med Sci*. 9(2):137-141.
- 178) Kerr JD, Holden RM, Morton AR, et al. Associations of epicardial fat with coronary calcification, insulin resistance, inflammation, and fibroblast growth factor-23 in stage 3–5 chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2013; 26:14.
- 179) Wilund KR, Tomayko EJ, Wu PT, et al. Intra dialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: A pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:2695–2701.

- 180) Turkmen K, Kayikcioglu H, Ozbek O, et al. The relationship between epicardial adipose tissue and malnutrition, inflammation, atherosclerosis/calcification syndrome in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; **6**:1920–1925.
- 181) Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK, et al. Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int*. 1996; **50**:557–565.
- 182) Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int*. 1996; **50**:550–556.
- 183) National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: Hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis*. 2006; **48**:S1–S322.
- 184) Okyay GU, Okyay K, Solak EP et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue measurements provide information about cardiovascular risk in hemodialysis patients: *Hemodialysis International* 2015; **19**:452–462.
- 185) Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol* 1955;60:369-73.
- 186) Iacobellis G, Willens HJ, Echocardiographic epicardial fat: A review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(12): 1311-9
- 187) Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as proand anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008; 40(7): 442-5.
- 188) Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F et al. Uncoupling protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3611.
- 189) Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29:251-5.
- 190) Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. threshold values of high risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(4): 887-92.
- 191) Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 549-55.

- 192)** Sade LE, Eroglu S, Bozbasx H, Ozbic,er S, Hayran M, Haberal A et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2009; 204(2): 580-5.
- 193)** Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008, 94:e7.
- 194)** Sons HU, Hoffmann V. Epicardial fat cell size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricle of the heart. *Anat Anz* 1986;161:355-73.
- 195)** Barber MC, Ward RJ, Richards SE, et al. Ovine adipose tissue monounsaturated fat content is correlated to depot-specific expression of the stearoyl-CoA desaturase gene. *J Anim Sci* 2000;78:62-8.
- 196)** Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007;8:253–261.
- 197)** Corradi D, Maestri R, Callegari S et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:313–316.