



**DİYALİZ SÜRECİNDE TÜKÜRÜK ÜRE, ÜRİK ASİT,
KREATİNİN DÜZEYLERİ VE STRES EKSENLERİ**

İshak BAYDAR

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sedat YILDIZ**

Yüksek Lisans Tezi – 2025

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DIYALİZ SÜRECİNDE TÜKÜRÜK ÜRE, ÜRİK ASİT, KREATİNİN
DÜZEYLERİ VE STRES EKSENLERİ**

İshak BAYDAR

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sedat YILDIZ**

**Tez Jürileri
Prof. Dr. Sedat YILDIZ
Prof. Dr. Mehmet Erman ERDEMLİ
Doç. Dr. Cihat UÇAR**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından 2022/2967 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2025**

KABUL ONAY SAYFASI



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Prof. Dr. Sedat YILDIZ” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Diyaliz Sürecinde Tükürük Üre, Ürik Asit, Kreatinin Düzeyleri ve Stres Eksenleri” başlıklı Yüksek Lisans tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 30.01.2025

İshak BAYDAR

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ix
ABSTRACT	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbrekler ve Böbrek Fizyolojisi	3
2.1.1. Böbrek Anatomisi.....	3
2.1.2. Nefronların İşlevselliği ve Rolü	3
2.1.3. Kan Basıncı Regülasyonu.....	5
2.1.4. Sıvı ve Elektrolit Dengesi.....	5
2.1.5. Asit-Baz Denge Kontrolü	6
2.1.6. Hormonal Regülasyon	7
2.1.7. Nefron.....	8
2.1.8. Glomerüler Filtrasyon Mekanizması	10
2.1.9. Tübüler Reabsorbsiyon ve Sekresyon	12
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ve Hemodiyaliz.....	13
2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) ve Etiyolojisi	13
2.2.2. Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliği	14
2.2.3. KBH Evreleri ve Progresyonu	15
2.2.4. Renal Replasman Tedavileri.....	16
2.2.5. Aralıklı Renal Replasman Tedavileri	17
2.2.6. Sürekli Renal Replasman Tedavileri	17
2.2.7. Hemodiyalizin Fizyolojik Prensipleri.....	17
2.2.8. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi	21
2.2.9. Diyaliz Öncesi ve Sonrası Bakım.....	22
2.2.10. Arteriovenöz Fistül ve Kateter Kullanımı	23
2.2.11. Diyaliz Yeterliliği.....	24
2.3. Böbrek Fonksiyon Parametreleri	25
2.3.1. Üre	25

2.3.2. Ürik Asit	26
2.3.3. Kreatinin	28
2.4. Stres Eksenleri	30
2.4.1. Otonom Sinir Sistemi(OSS) ve Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal(HPA) Eksen	30
2.4.2. Kortizol.....	32
2.4.3. Kalp Hızı Değişkenliği (KHD).....	33
3. MATERYAL VE METOT	36
3.1. Araştırma Kapsamında Yer Alan Katılımcıların Bilgilendirilmesi.....	36
3.2. Araştırmaya Katılan Kişi Sayısının Belirlenmesi.....	36
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	36
3.4. Deney Prosedürü	37
3.5. Örneklerin Toplanması.....	38
3.6. Serum Analizi	39
3.7. Tükürük Örneği Toplama Prosedürü.....	39
3.8. Tükürük Kreatinin, Üre ve Ürik Asit Analizi.....	40
3.9. Tükürük Kortizol Analizi	40
3.10. Kalp Hızı Değişkenliğinin (KHD) Ölçümü.....	41
3.11. Verilerin İstatiksel Analizi	42
4. BULGULAR	43
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri	43
4.2. Hemodiyaliz Öncesi Hastaların Hemogram Değerleri.....	43
4.3. Hemodiyaliz Sürecinde Serum Üre, Ürik Asit ve Kreatinin Düzeyleri	44
4.4. Hemodiyaliz Sürecinde Tükürük Üre, Ürik Asit ve Kreatinin Düzeyleri....	47
4.5. Hemodiyaliz Sürecinde Tükürük Kortizol Düzeyleri.....	49
4.6. Hemodiyaliz Sürecinde Zaman Bağımlı Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) Düzeyleri.....	50
4.7. Hemodiyaliz Sürecinde Frekans Bağımlı Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) Düzeyleri.....	54
4.8. Hemodiyaliz Sürecinden Elde Edilen Verilerin Korelasyon Analizleri ve Grafikleri.....	60
5. TARTIŞMA.....	72
5.1. Hemodiyaliz Sürecinde Serum Böbrek Fonksiyon Testleri	72
5.2. Hemodiyaliz Sürecinde Tükürük Böbrek Fonksiyon Testleri.....	76

5.3. Hemodiyaliz Sürecinde Tükürük Kortizol Düzeyleri.....	79
5.4. Hemodiyaliz Sürecinde Zaman Bağımlı KHD Düzeyleri	81
5.5. Hemodiyaliz Sürecinde Frekans Bağımlı KHD Düzeyleri	82
5.6. Serum-Tükürük Böbrek Fonksiyon Testlerinin Kortizol ile Korelasyonu...	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
KAYNAKLAR.....	87



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında desteğini hissettiğim, akademik duruşu ve mütevazı kişiliğiyle daima örnek alacağım değerli bilim insanı Prof. Dr. Sedat YILDIZ'a,

Tez çalışmasına dahil olan katılımcılara ve çalışmanın deney aşamasında desteğini esirgemeyen TÖTM Hemodiyaliz Ünitesi çalışanlarına,

Engin Fizyoloji ve laboratuvar bilgisini benden asla esirgemeyen, benim nazarımda 2. bir danışman hoca mahiyetinde olan Dr. Faruk DİŞLİ'ye,

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine,

Tez çalışmamı 2022/2967 nolu projeyle destekleyen İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi yüksek lisans eğitimim boyunca da arkamda dimdik duran, canımdan çok sevdiğim aile üyelerime teşekkür ederim.

ÖZET

Diyaliz Sürecinde Tükürük Üre, Ürik Asit, Kreatinin Düzeyleri ve Stres Eksenleri

Amaç: SDBY tanısı alan hastaların vücutlarında üre, ürik asit, kreatinin gibi toksik maddeler birikmektedir. Hastalar bu fazlalıktan kurtulabilmek için hemodiyaliz tedavisi almalıdır. Hem diyaliz tedavisinin stresle ilişkisi, hem de biriken metabolitlerin OSS ve HPA aksını nasıl etkilediği bilinmemektedir. Ayrıca kanda biriken metabolitlerin tükürükteki seyri hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Mevcut tez çalışmasının amacı, serum ve tükürük üre, ürik asit, kreatinin, kortizol ve KHD düzeylerinin hemodiyaliz boyunca zamansal değişimini ve parametrelerin birbiriyle ilişkisini ortaya çıkarmaktır.

Materyal ve metot: Çalışmaya hemodiyaliz tedavisi alan 30 hasta dahil edildi ve tedaviden hemen önce, tedavinin ortasında ve tedavi bittikten hemen sonra hastalardan kan, tükürük örneği alındı ve KHD ölçümü yapabilmek için EKG çekildi. Kan örneklerinden üre (BUN), ürik asit ve kreatinin, tükürük örneklerinden ise üre, ürik asit, kreatinin ve kortizol ölçümü yapıldı.

Bulgular: Serum- tükürük üre, ürik asit ve kreatinin değerleri kendi içerisinde her 3 zaman diliminde de anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$) ve iki sıvının birbiriyle korelasyonu orta derecede güçlüydü ($r>0.37$). Kortizol değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuşken ($p<0.001$) hem zaman bağımlı hem de frekans bağımlı KHD parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Serum ve tükürük değerleri kortizol ile ilişkili bulunmuştur ancak hiçbir parametrenin KHD ile bir ilişkisi ortaya çıkmamıştır.

Sonuç: Hemodiyaliz sırasında üre, ürik asit ve kreatinin düzeyleri serum ve tükürükte korelasyon halindedir ve bu değerlerin azalmasıyla beraber kortizolün de azalması, metabolitlerin HPA eksenine ilişkili olabileceğini ancak KHD parametrelerinde anlamlı bir farklılığın olmamasından dolayı OSS ile ilişkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca diyalizin HPA eksenine ayrı, OSS ile ayrı bir ilişkisinin olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, KHD, Kortizol, Kreatinin, Stres, Tükürük, Üre, Ürik Asit.

ABSTRACT

The Levels of Salivary Urea, Uric Acid, Creatinine and Stress Axes During the Dialysis Process

Aim: Patients with ESRD accumulate toxic metabolites like urea, uric acid, and creatinine, necessitating hemodialysis. The relationship between dialysis, stress, and the effects of these metabolites on the ANS and HPA axis remains unclear, as does their trajectory in saliva. This thesis aims to explore temporal changes in serum and salivary levels of urea, uric acid, creatinine, cortisol, and HRV during hemodialysis and their interrelationships.

Material and method: The study included 30 patients undergoing hemodialysis treatment. Blood and saliva samples were collected immediately before, midway through, and immediately after the treatment, and an ECG was performed to measure HRV. Urea (BUN), uric acid, and creatinine were analyzed from blood samples, while urea, uric acid, creatinine, and cortisol levels were measured from saliva samples.

Results: Serum and salivary levels of urea, uric acid, and creatinine demonstrated significant differences across all three time points ($p < 0.001$), with a moderately strong correlation between the two fluids ($r > 0.37$). Cortisol levels also exhibited significant variations ($p < 0.001$), whereas no significant differences were identified among time- or frequency-dependent HRV parameters ($p > 0.05$). Both serum and salivary levels were associated with cortisol; however, no parameter showed any relationship with HRV.

Conclusion: During hemodialysis, levels of urea, uric acid, and creatinine in serum and saliva exhibit a correlation, and the concurrent reduction in cortisol levels alongside these metabolites suggests a potential association with the HPA axis. However, the absence of significant differences in HRV parameters indicates no connection with the ANS. Furthermore, the findings reveal that dialysis may have distinct relationships with the HPA axis and the ANS.

Keywords: Cortisol, Creatinine, Hemodialysis, HRV, Saliva, Stress, Urea, Uric Acid

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
AVF	: Arteriovenöz Fistül
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CO₂	: Karbondioksit
CV	: Varyasyon Katsayısı
EPO	: Eritropoetin
GFR	: Glomerular Filtration Rate
H	: Hidrojen
H₂CO₃	: Karbonik Asit
HCO₃	: Bikarbonat
HF	: Yüksek Frekans
HPA	: Hipotalama Pitüiter Adrenal
HR	: Kalp Hızı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
LF	: Düşük Frekans
NH₃	: Amonyak
NH₄	: Amonyum
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
pH	: Potential of Hydrogen
pNN50	: Aralarında En Az 50 ms Fark Bulunan Komşu RR Aralığı Sayısının Toplamda Tüm NN Sayısı İçindeki Yüzdesi
PSS	: Parasempatik Sinir Sistemi
PTH	: Paratiroid Hormon
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

RMSSD	: Ardışık NN Aralıkları Arasındaki Farkın Karekökünün Aritmetik Ortalaması
RRT	: Renal Replasman Tedavileri
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SDNN	: Tüm NN İntervallerinin Standart Sapması
SSS	: Sempatik Sinir Sistemi
VLf	: Çok Düşük Frekans



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Böbreklerin ve üriner sistemin genel organizasyonu	3
Şekil 2.2. Nefronun temel tübül bölümleri	4
Şekil 2.3. Vücudun asit-baz homeostazı.....	7
Şekil 2.4. Homeostazı ve böbreği etkileyen metabolitlerin şematik görünümü.....	8
Şekil 2.5. Böbrekte idrarın içeriğini belirleyen ana işlemler	10
Şekil 2.6. Tek bir nefron, glomerülüs ve bir glomerüler kılcal damarın şematik çizimi	11
Şekil 2.7. Toplam böbrek plazma akımı, GFR, tübül geri emilimi ve idrar akım hızlarının ortalama değerleri	12
Şekil 2.8. Su ve çözünmüş maddelerin kana geri emilmesinin şematik çizimi.....	13
Şekil 2.9. Hemodiyaliz Çalışma Mekanizması.....	19
Şekil 2.10. Deneyde kullanılan hemodiyaliz makinesi.....	21
Şekil 2.11. Diyaliz tedavisinde çalışan multidisipliner ekip	23
Şekil 2.12. Hemodiyalizde vasküler girişim türleri.....	24
Şekil 2.13. Serum kreatinin ve GFR düzeyleri arasındaki ilişki	30
Şekil 2.14. Hipotalamus-hipofizer-adrenal aksın strese yanıtı ve feedback mekanizması	31
Şekil 3.1. Deney Planı.	37
Şekil 3.2. Hastalardan alınan kan örneği.	38
Şekil 3.3. Hastalardan alınan tükürük örneği.	38
Şekil 3.4. Tükürük örneği toplama aşaması.	39
Şekil 3.5. Kortizol ölçümü yapılmış bir ELISA test plakası	40
Şekil 3.6. Hastalardan alınmış bir EKG'in görüntüsü.	41
Şekil 4.1. Hemodiyaliz sırasında serum üre (BUN) değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.	45
Şekil 4.2. Hemodiyaliz sırasında serum ürik asit değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.	46
Şekil 4.3. Hemodiyaliz sırasında serum kreatinin değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.	47

Şekil 4.4. Hemodiyaliz sırasında tükürük üre (BUN) değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	48
Şekil 4.5. Hemodiyaliz sırasında tükürük ürik asit değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.	48
Şekil 4.6. Hemodiyaliz sırasında tükürük kreatinin değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.	49
Şekil 4.7. Hemodiyaliz sırasında tükürük kortizol değerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.	50
Şekil 4.8. Hemodiyaliz sırasında HR değerlerinin değişimini gösteren Box-plot grafiği.	51
Şekil 4.9. Hemodiyaliz sırasında SDNN değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.	53
Şekil 4.10. Hemodiyaliz sırasında RMSSD değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	53
Şekil 4.11. Hemodiyaliz sırasında pNN50 değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	54
Şekil 4.12. Hemodiyaliz sırasında CV değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.	54
Şekil 4.13. Hemodiyaliz sırasında HF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	57
Şekil 4.14. Hemodiyaliz sırasında HFnorm değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	57
Şekil 4.15. Hemodiyaliz sırasında LF değerlerinin değişimini gösteren Box-pilot grafiği.....	58
Şekil 4.16. Hemodiyaliz sırasında LFnorm değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	58
Şekil 4.17. Hemodiyaliz sırasında %HF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	58
Şekil 4.18. Hemodiyaliz sırasında %LF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	59
Şekil 4.19. Hemodiyaliz sırasında LF/HF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	59
Şekil 4.20. Hemodiyaliz sırasında VLF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	59

Şekil 4.21. Hemodiyaliz sırasında %VLF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	60
Şekil 4.22. Hemodiyaliz sırasında TP değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.....	60
Şekil 4.23. Üre (BUN) değerlerinin yayılımını gösteren Scatter plot grafiği.....	61
Şekil 4.24. Ürik asit değerlerinin yayılımını gösteren Scatter plot grafiği.....	61
Şekil 4.25. Kreatinin değerlerinin yayılımını gösteren Scatter plot grafiği.....	62
Şekil 4.26. Serum üre (BUN) ile tükürük üre (BUN) arasındaki korelasyon grafiği.	62
Şekil 4.27. Serum ürik asit ile tükürük ürik asit arasındaki korelasyon grafiği.	63
Şekil 4.28. Serum kreatinin ile tükürük kreatinin arasındaki korelasyon grafiği.	63
Şekil 4.29. Kortizol ile HR arasındaki korelasyon grafiği.	64
Şekil 4.30. Kortizol ile SDNN arasındaki korelasyon grafiği.	64
Şekil 4.31. Kortizol ile RMSSD arasındaki korelasyon grafiği.	65
Şekil 4.32. Kortizol ile Pnn50 arasındaki korelasyon grafiği.....	65
Şekil 4.33. Kortizol ile HF arasındaki korelasyon grafiği.....	66
Şekil 4.34. Kortizol ile LF arasındaki korelasyon grafiği.	66
Şekil 4.35. Kortizol ile LF/HF arasındaki korelasyon grafiği.	67
Şekil 4.36. Kortizol ile TP arasındaki korelasyon grafiği.	67
Şekil 4.37. Serum üre (BUN) ile kortizol arasındaki korelasyon grafiği.	68
Şekil 4.38. Serum ürik asit ile kortizol arasındaki korelasyon grafiği.	68
Şekil 4.39. Serum kreatinin ile kortizol arasındaki korelasyon grafiği.	69
Şekil 4.40. Tükürük üre (BUN) ile kortizol arasındaki korelasyon grafiği.....	70
Şekil 4.41. Tükürük kreatinin ile kortizol arasındaki korelasyon grafiği.....	71

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Akut Böbrek Hasarı KDIGO Kriterleri	15
Tablo 2.2. KBH Evreleri	16
Tablo 2.3. Zaman bağımlı KHD parametreleri	34
Tablo 2.4. Frekans bağımlı KHD parametreleri.....	35
Tablo 4.1. Katılımcıların demografik özellikleri.	43
Tablo 4.2. Erkek hastaların hemodiyaliz öncesi hemogram değerleri.	43
Tablo 4.3. Kadın hastaların hemodiyaliz öncesi hemogram değerleri.....	44
Tablo 4.4. Hemodiyaliz sürecinde serum üre (BUN) düzeyleri (mg/dL).	45
Tablo 4.5. Hemodiyaliz sürecinde serum ürik asit düzeyleri (mg/dL).	46
Tablo 4.6. Hemodiyaliz sürecinde serum kreatinin düzeyleri (mg/dL).	46
Tablo 4.7. Hemodiyaliz sürecinde tükürük üre (BUN) düzeyleri (mg/dL).....	47
Tablo 4.8. Hemodiyaliz sürecinde tükürük ürik asit düzeyleri (mg/dL).....	48
Tablo 4.9. Hemodiyaliz sürecinde tükürük kreatinin düzeyleri (mg/dL).....	49
Tablo 4.10. Hemodiyaliz sürecinde tükürük kortizol düzeyleri (ng/mL)	50
Tablo 4.11. Hemodiyaliz sürecinde HR düzeyleri (bpm).	51
Tablo 4.12. Hemodiyaliz sürecinde SDNN düzeyleri (ms).	51
Tablo 4.13. Hemodiyaliz sürecinde RMSSD düzeyleri (ms).....	52
Tablo 4.14. Hemodiyaliz sürecinde pNN50 düzeyleri (%).	52
Tablo 4.15. Hemodiyaliz sürecinde CV düzeyleri (%).	52
Tablo 4.16. Hemodiyaliz sürecinde HF düzeyleri (ms ²).....	55
Tablo 4.17. Hemodiyaliz sürecinde HFnorm düzeyleri (n.u.).	55
Tablo 4.18. Hemodiyaliz sürecinde LF düzeyleri (ms ²).	55
Tablo 4.19. Hemodiyaliz sürecinde LFnorm düzeyleri (n.u.).	55
Tablo 4.20. Hemodiyaliz sürecinde % HF düzeyleri (%).	56
Tablo 4.21. Hemodiyaliz sürecinde % LF düzeyleri (%).	56
Tablo 4.22. Hemodiyaliz sürecinde LF/HF düzeyleri (ms ²).	56
Tablo 4.23. Hemodiyaliz sürecinde VLF düzeyleri (ms ²).	56
Tablo 4.24. Hemodiyaliz sürecinde TP düzeyleri (ms ²).	56
Tablo 4.25. Serum üre (BUN), ürik asit, kreatinin ile zaman bağımlı KHD parametreleri arasındaki korelasyon tablosu.....	69

Tablo 4.26. Serum üre (BUN), ürik asit, kreatinin ile frekans bağımlı KHD parametreleri arasındaki korelasyon tablosu.....	70
Tablo 4.27. Tükürük üre (BUN), ürik asit, kreatinin ile tükürük kortizol arasındaki korelasyon tablosu.....	70



1. GİRİŞ

Böbrekler vücudumuzun temel fonksiyonlarını sürdürebilmesi için hayati öneme sahip olan organlardır. Kanı süzerek atık maddeleri ve fazla suyu uzaklaştıran, elektrolit dengesini sağlayan, kan basıncını kontrol eden ve bir dizi hormonal regülasyonu gerçekleştiren böbrekler, vücut içi çevrenin stabilitesini korumada merkezi bir role sahiptir (1). Bununla birlikte böbreklerin işlevlerinin bozulması ve böbrek hastalıklarının gelişmesi, sağlık açısından ciddi sonuçlar doğurabilir (2).

Böbrek işlevlerinin belirlenebilmesi için basitçe idrar analizleri ve kan analizleri olarak adlandırılabilir iki grup test kullanılır. Serum Na, K, Cl, HCO₃, kreatinin, üre azotu (BUN) ve ürik asit düzeyleri böbrek işlevlerini değerlendirmek için en sık kullanılan testlerdir. Bu testler böbrek hastalığı ya da kuşkusu olan, hücre dışı sıvı fazlalığı ya da azlığı olan, asit-baz metabolizması bozukluğu kuşkusu olan, diüretik kullanan, nefrotoksik olabilecek ilaç kullananlarda yapılmalıdır (3). Ayrıca hem kronik böbrek yetmezliği tanısı almış hastaların takibinde hem de hemodiyaliz tedavisinin etkinliğinin belirlenmesinde bu parametreler önem arz etmektedir (4).

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) kronik böbrek hastalığının son aşamasıdır. Bu aşamada böbrekler, işlevlerini renal replasman tedavileri olmadan sürdüremezler ve hastanın durumuna göre uygun olan tedavi seçilir. Bu tedavilerden biri de hemodiyalizdir (5). Hemodiyaliz; bir solüt kompozisyonun yarı geçirgen membran aracılığı ile bir kompartımandan başka kompartımana geçerek, solut içeriğinin değiştiği bir durumdur. Su ve birtakım düşük ağırlıklı moleküller bu membrandan geçebilirken, daha büyük moleküller (örneğin proteinler) membran engelini aşamaz (6). Renal replasman tedavileri arasında en sık kullanılan hemodiyalizdir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2022 yılı raporlarına göre renal replasman tedavisine başlayan insidan hastaların %74,95'i Merkez Hemodiyalizi tedavisi almaya başlamıştır (7).

Böbrek fonksiyon testleri, kronik böbrek hastalarının ve hemodiyaliz tedavisi alan hastaların takibi için basit ve etkili bir yöntem olsa da invaziftir, pahalıdır ve personel gerektirir. Hastadan alınan kan örnekleri, alım sırasında stres yaratır. Ancak tükürük örneği toplamak, basit, noninvazif ve ekonomik bir yöntemdir (8). Ayrıca Hemofili hastalarında ve diğer hastalardaki erişilemeyen periferik damarlar nedeniyle tükürük örneği almak, kana göre alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir.

Buna sebeple üre, ürik asit, kreatinin gibi böbrek belirteçlerinin hastadan alınan tükürük örneğinden tespiti için yapılan araştırmaların sayısı artmaktadır. Ancak bu çalışmaların sayısı yetersizdir ve bu konu daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyar (9).

Kronik böbrek yetmezliği ve uygulanan renal replasman tedavilerinin hepsi hastalar için hem fiziksel hem de psikolojik stresörlere öncülük etmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde bozulan kortizol metabolizması, biriken metabolitler, gelişen komplikasyonlar, rol değişiklikleri, hastalık semptomları, sağlık çalışanlarına ve mekanik bir araca bağlı olmak gibi birçok stresör kaynağı mevcuttur (10). Bazı stresör kaynakları stresi arttırabiliyorken, tedavi olarak kullanılan hemodiyaliz gibi kaynakların stresi azalttığı görülebilmektedir (11).

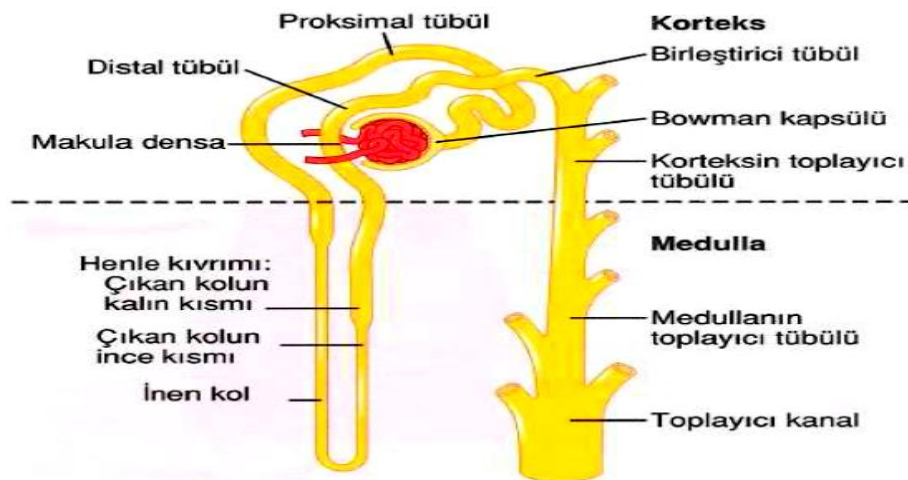
Bu çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği hastalarından tedavi sırasında (tedaviden önce, tedavinin ortasında ve tedavinin sonunda) serum ve tükürük örnekleri alınmış, aynı zamanda EKG çekilmiştir. Kan örneklerinde hemogram parametreleri, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit ölçülmüş, tükürük örneklerinden de böbrek fonksiyon değerlerine ek (kan üre zotu, kreatinin, ürik asit) olarak kortizol değeri ölçülmüştür. Stresten etkilenen OSS'nin ve HPA aksının ölçütü olarak, tükürük kortizol ve Kalp Hızı Değişkenliği verileri, hemodiyalizin stresle olan ilişkisini bize göstermesi açısından önem arz etmektedir.

Bu çalışma hemodiyaliz tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında tedavinin etkinliğini, stres parametrelerinin tedaviyle ilişkisini, böbrek fonksiyon testlerinin tükürük örneklerindeki değerlerini ve bu değerlerin serum örnekleriyle karşılaştırılmasını kapsayacak olup ifade edilen alanlarda derinlemesine bir bakış sunmayı amaçlamaktadır. Bu konulardaki derinlemesine bilgi, sağlık profesyonellerine, hastalara ve ilgilenen herkese klinik uygulamalarda ve sağlık yönetiminde faydalı bir kaynak sağlayacaktır.

Böbrek korpüskülü, glomerül ve Bowman kapsülünden meydana gelir. Glomerüldeki yüksek kan basıncı, kandan Bowman kapsülüne su ve çözünmüş maddeleri iterek süzüntü oluşmasını sağlar (14).

Bowman kapsülünden çıkan ultrafiltrat, proksimal kıvrımlı tübüle geçer ve burada su, elektrolit ve besin maddeleri kan dolaşımına geri emilir. Bu geri emilim, temel maddelerin kaybını önler. Süzüntü, ozmotik gradyanın oluşumunda kritik rol oynayan Henle kulpuna ilerler. İnen kol suya geçirgen olup suyun interstisyel sıvıya emilmesini sağlarken, çıkan kol sodyum ve klorür iyonlarını dışarı taşıyarak gradyanı destekler. Süzüntü daha sonra elektrolit dengesinin ince ayarının yapıldığı distal kıvrımlı tübüle geçer; burada Aldosteron ve Antidiüretik Hormon (ADH) sayesinde su ve iyon emilimini düzenler (15).

Distal kıvrımlı tübüller tek bir toplayıcı kanalda birleşir ve bu kanallar medulladan geçerken Henle halkası tarafından oluşturulan gradyana yanıt vererek suyu geri emer, idrarı yoğunlaştırır. İdrarın nihai konsantrasyonu, hidrasyon durumu ve hormonal sinyallerle belirlenir. Nefron, kanı filtreleyerek atık ürünleri ortadan kaldırır ve gerekli maddeleri yeniden emerek iç ortamın dengesini sağlar. Bu süreç, elektrolit dengesi, sıvı hacmi ve pH seviyelerinin dar bir aralıkta kalmasına katkıda bulunur. Böbrekler ayrıca kan basıncı ve hormon üretiminde, özellikle kan damarlarını daraltan ve sıvı dengesini koruyan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) rol oynar. Aynı zamanda eritropoetin (EPO) üreterek kırmızı kan hücrelerinin üretimini destekler ve oksijen iletimini sağlar (16). Nefronun temel tübülleri Şekil 2.2' de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Nefronun temel tübül bölümleri (13).

2.1.3. Kan Basıncı Regülasyonu

Kan basıncının düzenlenmesi, vücut sistemlerinin sağlıklı çalışmasını sağlayan temel bir fizyolojik süreçtir. Kardiyovasküler sistem, kan hacmi, kalbin ürettiği kuvvet ve kan damarlarının direnci arasındaki dengenin sağlanmasına bağlıdır. Böbrekler, hormonal sinyalizasyon, sıvı dengesi ve damar tonusu düzenlemesini içeren karmaşık süreçlerle kan basıncını dengelemede önemli bir rol üstlenir. Böbreklerin kan basıncını kontrol etmesindeki temel yollardan biri Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)'dir (17). Kan basıncı düştüğünde veya böbreklere giden kan akışı azaldığında, böbreklerdeki juxtaglomerüler hücreler renin salgılar. Renin, karaciğer tarafından üretilen anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür; bu da akciğerlerde Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin II'ye dönüşerek vazokonstriksiyona neden olur ve kan basıncını yükseltir. Ayrıca aldosteron salınımını uyarak böbreklerde sodyum ve su geri emilimini artırır, bu da kan hacmi ve basıncını artırır (18).

RAAS'ın aksine, kalp Atrial natriüretik peptid (ANP) salgılayarak kan damarlarını genişletir, renin ve aldosteron salınımını azaltır ve böbreklerden sodyum atılımını artırır; böylece kan hacmi ve basıncı düşer. Baroreseptör refleksi ise karotid arter ve aort duvarlarındaki sensörlerle kan basıncındaki değişiklikleri algılar; basınç düşerse kalp atış hızını artırır ve vazokonstriksiyon yapar, basınç yükselirse kalp hızını düşürüp vazodilatasyonu destekler (19).

2.1.4. Sıvı ve Elektrolit Dengesi

Sıvı ve elektrolit dengesi, hücresel işlev, sinir iletimi, kas kasılması ve genel homeostazın sürdürülmesi için kritiktir. Böbrekler, diğer düzenleyici sistemlerle birlikte, bu seviyelerin dar bir aralıkta kalmasını sağlar. Osmoregülasyon, su ve solüt dengesinin korunması sürecidir. Beyindeki hipotalamustaki ozmoreseptörler, kan ozmolaritesindeki değişiklikleri algılar. Kan ozmolaritesi arttığında, bu reseptörler hipofizden ADH salgılanmasını uyarır; ADH, böbreklerde su geri emilimini artırarak konsantre idrar oluşumuna yol açar. Aksine, ozmolarite azaldığında, ADH salınımı durdurularak seyreltik idrarla suyun atılması sağlanır (20).

Elektrolitler, sinir iletimi, kas kasılması ve sıvı dengesi gibi fizyolojik süreçlerde kritik rol oynayan yüklü iyonlardır. Böbrekler, sodyum, potasyum, kalsiyum ve fosfat gibi elektrolitlerin seviyelerini filtrasyon, geri emilim ve salgılama yoluyla düzenler.

Örneğin, hücre dışı ana iyon olan sodyum, sıvı dengesi ve kan basıncının korunmasında önemlidir; böbrekler, aldosteron etkisiyle sodyumu proksimal ve distal tübüllerde geri emer. Kas ve sinir fonksiyonları için gerekli olan potasyumun dengesi ise fazla potasyumun atılmasıyla sağlanır ve aldosteron, potasyum salgılanmasını düzenler. Böbrekler ayrıca, pH dengesi olarak bilinen asit-baz dengesini, fazla hidrojen (H^+) ve bikarbonat (HCO_3^-) iyonlarını atarak tampon olarak geri emerek korur. Bu düzenleme, asidoz veya alkalozu önleyerek hücresel işlevin sürdürülmesine katkı sağlar (21).

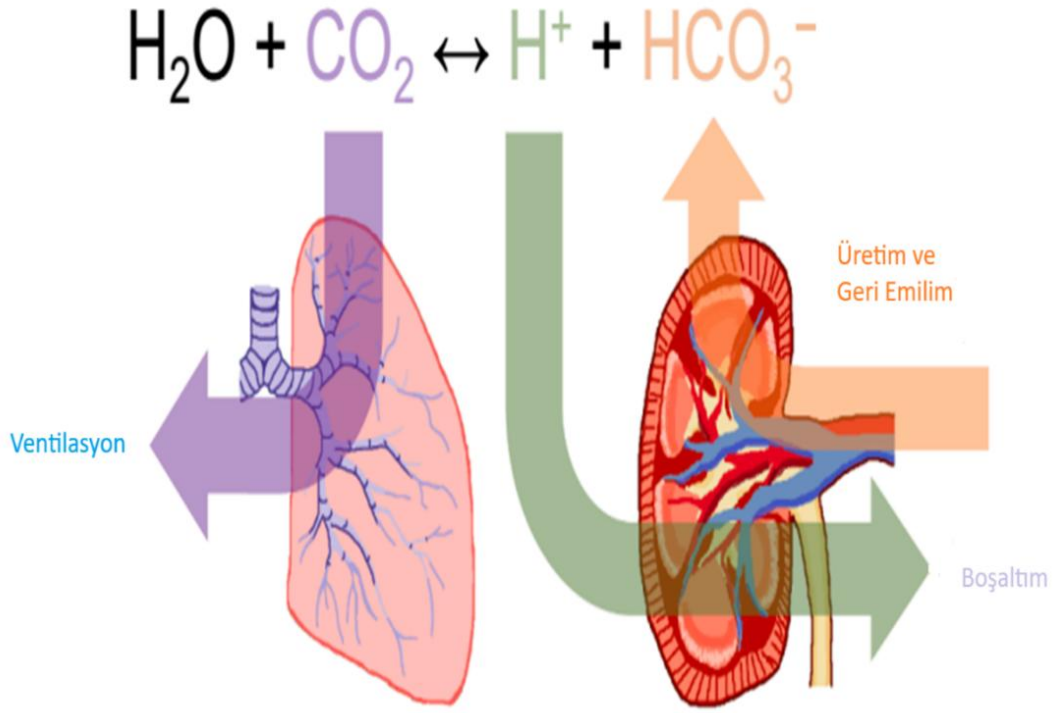
2.1.5. Asit-Baz Denge Kontrolü

pH dengesi olarak da bilinen uygun asit-baz dengesinin korunması, vücut hücrelerinin ve dokularının normal işleyişi için çok önemlidir. Vücudun pH dengesi sıkı bir şekilde düzenlenir ve normal kan pH aralığı 7,35 ile 7,45'tir. pH'daki dalgalanmalar enzimatik aktiviteyi, hücresel fonksiyonu bozabilir ve hatta yaşamı tehdit eden durumlara yol açabilir. Vücut, asit-baz dengesini düzenlemek için çeşitli mekanizmalar kullanır ve böbrekler bu karmaşık süreçte önemli bir rol oynar (22).

Tampon sistemleri vücuttaki pH dengesini korumak için gereklidir. Tamponlar, pH'ı belirli bir aralıkta tutmak için H^+ iyonlarını kabul edebilen veya bağışlayabilen maddelerdir. HCO_3^- tampon sistemi kan pH'ının düzenlenmesi için özellikle önemlidir.

Karbondioksit (CO_2) kanda karbonik aside (H_2CO_3) dönüştürülür, bu da HCO_3^- ve H^+ iyonlarına ayrışır. Fazla H^+ iyonu varsa, HCO_3^- iyonları H_2CO_3 oluşturmak için bağlanır ve böylece pH'da ciddi bir düşüşü önleyebilir. Tersine, H^+ iyonu eksikliği varsa, denge daha fazla salınacak şekilde değişir ve pH'da önemli bir artış önlenir (23).

Böbreklerde, HCO_3^- iyonları glomerüldeki kandan süzülür ve daha sonra proksimal kıvrımlı tübülde yeniden emilir. Bu süreç kandaki HCO_3^- konsantrasyonunun sabit kalmasına yardımcı olur. H^+ iyonları aktif olarak renal tübüllere salgılanır. Bu salgı, vücudun fazla H^+ iyonlarını elimine etme ve pH dengesini koruma ihtiyacına yanıt olarak gerçekleşir. H^+ iyonlarının salgılanması, kandaki fazla asidi uzaklaştırarak asidozu önlemeye yardımcı olur. Böbrekler, amonyak tampon sisteminde de rol oynar. Amonyak (NH_3), amonyum iyonları (NH_4^+) oluşturmak için H^+ iyonlarını kabul eder ve kandaki H^+ iyonlarının konsantrasyonunu etkili bir şekilde azaltır. NH_4^+ iyonları daha sonra idrarla atılabilir (24). Vücudun asit-baz homeostazı Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Vücudun asit-baz homeostazı (22).

2.1.6. Hormonal Regülasyon

Hormonlar, vücuttaki çeşitli bezler tarafından üretilen ve çok çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde hayati bir rol oynayan kimyasal habercilerdir.

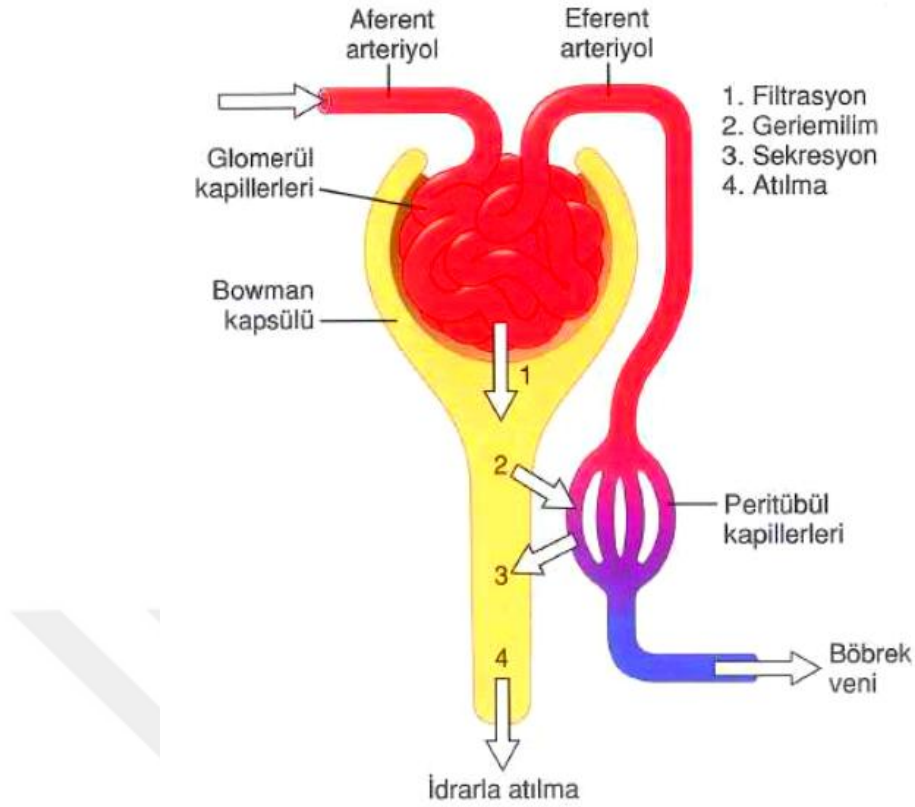
Hormonlar homeostazın korunmasında, stres faktörlerine yanıt verilmesinde, büyüme ve gelişmede ve genel sağlığı desteklemek için çeşitli işlevlerin koordine edilmesinde rol oynar. Böbrekler de kan basıncını, kırmızı kan hücresi üretimini ve kalsiyum dengesini etkileyen hormonlar üreterek hormonal sisteme katkı sağlar. Daha önce tartışıldığı gibi, böbrekler kan basıncını düzenlemeye yardımcı olan bir hormon sistemi olan RAAS'ta yer alır (25). Böbreklerin hormonlarla ilişkisi ve önemli işlevleri Şekil 2.4'te gösterilmiştir.

Nefron, böbrek korpüskülü ve renal tübül olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. Böbrek korpüskülü, glomerüler ve bowman kapsülünden oluşur. Glomerül, fenestralı duvarlarıyla kanı süzen bir kılcal damar ağıdır. Kan, glomerüle afferent arteriyol ile girer ve efferent arteriyol ile çıkar. Bowman kapsülü ise glomerülü çevreleyerek filtrasyondan oluşan süzüntüyü toplar (29).

Renal tübül, bowman kapsülünden başlayarak birkaç segmente ayrılan bir tüptür. Ultrafiltrat, glikoz, amino asitler ve su gibi temel maddelerin kan dolaşımına geri emildiği proksimal kıvrımlı tübüle girer. Proksimal kıvrımlı tübül, suyun geri emildiği inen uzuv ve sodyum ile klorür iyonlarının taşındığı çıkan uzuvdan oluşan Henle kulpuna açılır. Henle kulpu, böbrek medullasında ozmotik gradyan oluşturarak su ve iyon dengesinde kritik rol oynar. Süzüntü, ardından elektrolit dengesinin düzenlendiği ve hormonların etkili olduğu distal kıvrımlı tübüle geçer. Birden fazla distal kıvrımlı tübül, suyu geri emerek idrarı yoğunlaştıran toplayıcı kanalda birleşir. İdrarın nihai konsantrasyonu, vücudun hidrasyon durumu ve hormonal sinyallerle belirlenir (30).

Nefronun temel işlevleri filtrasyon, geri emilim ve salgılamadır. Filtrasyon, kan basıncının su ve solütleri glomerülden Bowman kapsülüne itmesiyle böbrek korpüskülünde gerçekleşir. Bu süreçte, atık ürünler, elektrolitler ve besin maddelerini içeren bir süzüntü oluşur. Geri emilim, çoğunlukla proksimal kıvrımlı tübülde gerçekleşir ve glikoz, amino asitler, elektrolitler gibi yararlı maddeler kan dolaşımına geri alınır. Su ise vücudun ihtiyaçlarına ve hormonal sinyallere bağlı olarak yeniden emilir. Henle kulpu, medullada bir konsantrasyon gradyanı oluşturarak su ve iyonların geri emilimine katkı sağlar. Ayrıca, H⁺ iyonları ile bazı ilaçlar ve metabolik ürünlerin salgılanması, atıkların vücuttan uzaklaştırılmasını, elektrolit dengesinin ve pH düzeninin korunmasını destekler (31).

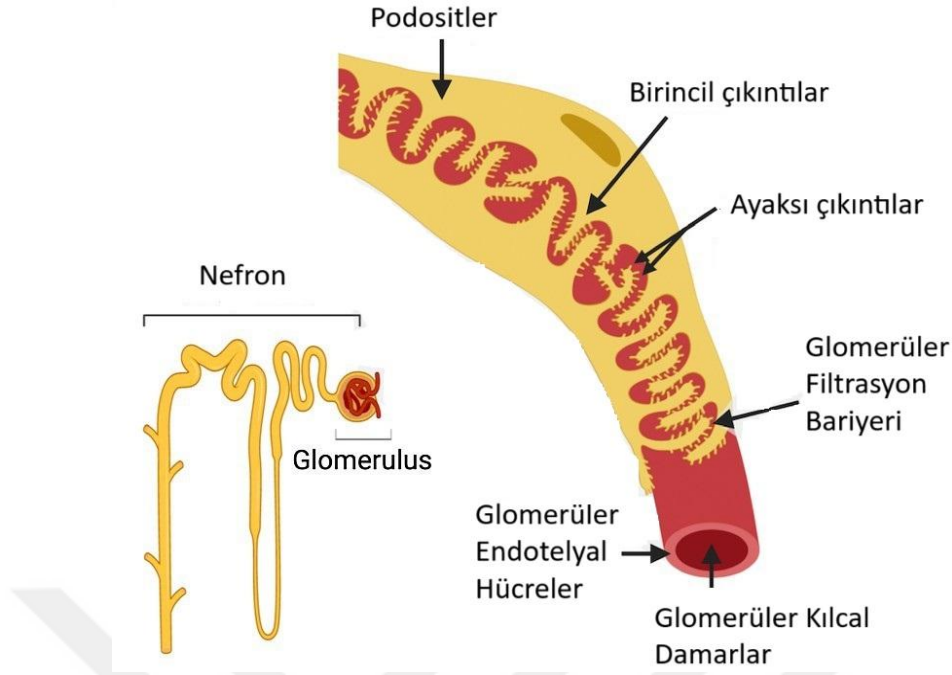
Nefronun yapısını ve işlevlerini anlamak, böbrekle ilgili bozuklukların teşhis ve tedavisi için çok önemlidir. Böbrek taşı, glomerülo nefrit ve böbrek yetmezliği gibi durumlar nefronun normal süreçlerini bozarak sıvı, elektrolit ve atık eliminasyonunda dengesizliklere yol açabilir. Böbrek yetmezliği için bir tedavi olan diyaliz, kanı filtreleyerek ve atık ürünleri uzaklaştırarak esasen nefronun işlevlerini taklit eder (32). Böbrekte idrar oluşumunun ana mekanizmaları Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Böbrekte idrarın içeriğini belirleyen ana işlemler (13).

2.1.8. Glomerüler Filtrasyon Mekanizması

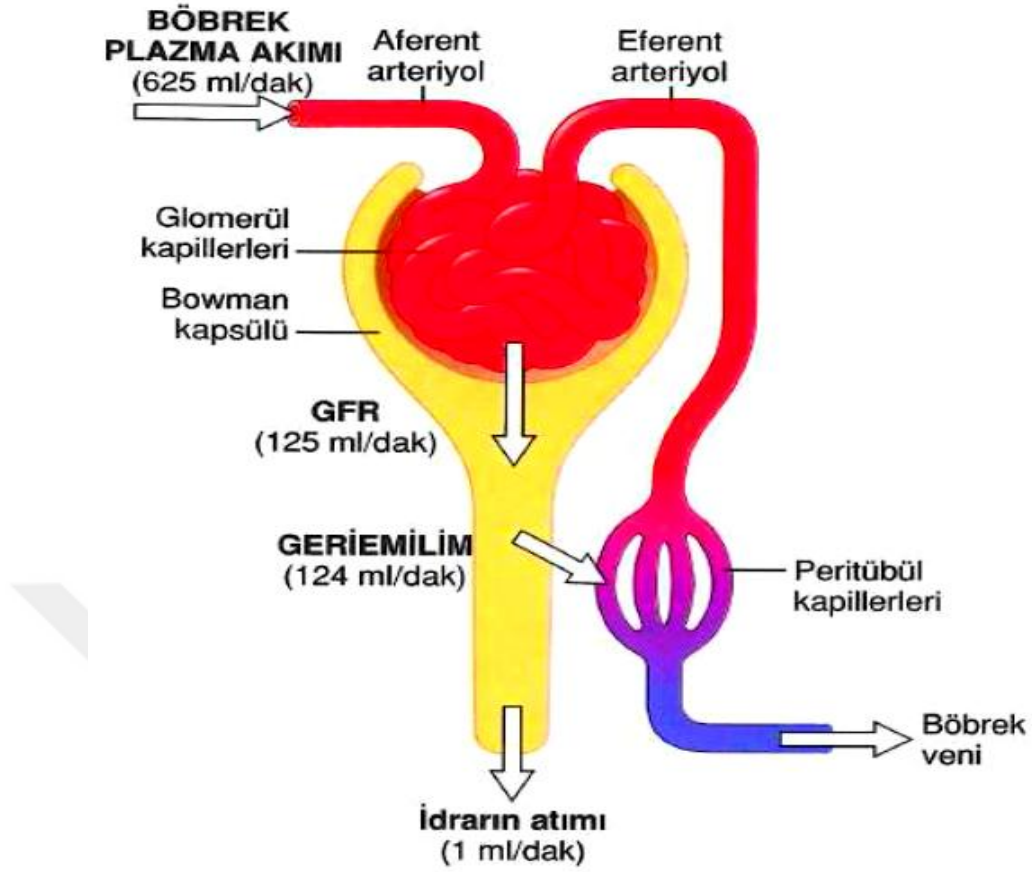
Glomerüler filtrasyon, idrar oluşumunun ilk adımı olup, nefronların böbrek cisimciklerinde gerçekleşir. Bu süreç, çözünebilir maddelerin kandan Bowman kapsülüne seçici bir filtrasyon bariyeri aracılığıyla aktarılmasını içerir. Filtrasyon, fiziksel, hidrostatik ve onkotik kuvvetlerin etkisiyle gerçekleşir. Glomerüler kapillerler, fenestrasyonlu yapıları sayesinde su ve küçük solütlerin geçişine izin verirken, büyük proteinlerin ve hücrelerin geçişini engeller (33). Filtrasyon bariyeri, fenestrasyonlu endotel, bazal membran ve podositlerden oluşur. Hidrostatik basınç gradyanı, filtrasyonu sağlayan temel itici güçtür. Kan, afferent arteriyol yoluyla glomerüle girer ve efferent arteriyole oranla daha geniş çapa sahip olması nedeniyle kılcıl damarlar içinde yüksek basınç oluşturur. Bu basınç, su ve küçük çözünen maddelerin Bowman kapsülüne itilmesini sağlar. Bowman boşluğundaki düşük basınç, filtratın kılcıl damarlardan kapsüle doğru hareketini destekler (34). Glomerüler yapılar Şekil 2.6'da ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Tek bir nefron, glomerülüs ve bir glomerüler kılcal damarın şematik çizimi (22).

Onkotik basınç, plazma proteinleri tarafından oluşturulan ozmotik basınç olup, filtrasyona karşı etkili bir direnç oluşturur. Glomerüler kılcal damarlar boyunca sıvının sürekli filtrasyonu, plazma proteinlerinin konsantrasyonunu artırarak onkotik basıncı yükseltir ve kılcal yatağın sonunda net filtrasyonu azaltır. Glomerüler bariyerin seçiciliği, işlevi için kritiktir. Bazal membranın kolajen ve glikoproteinlerden oluşan ağı, negatif yüklü ve büyük moleküllerin geçişini sınırlar. Podositler, yarık diyaframlarıyla birlikte ek bir seçicilik katmanı sunar; bu diyaframlar, 4 nanometreden büyük moleküllerin geçişini engelleyen özel proteinler içerir (33).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), böbrek fonksiyonunun temel bir ölçüsüdür ve net filtrasyon basıncı ile glomerüler kılcal damarların geçirgenliği ve yüzey alanı tarafından belirlenir (34). Sağlıklı bireylerde, miyogenik yanıt ve tübüloglomerüler geri bildirim gibi mekanizmalar, kan basıncına bağlı olarak afferent arteriyol direncini ayarlayarak GFR'yi sabit tutar. GFR'nin düzenlenmesi, intrinsik renal mekanizmalar ve sistemik hormonlarla sağlanır. Anjiyotensin II, hem afferent hem de efferent arteriyolları daraltarak GFR'yi düşürebilir. Buna karşılık, ANP afferent arteriyolü genişletip efferent arteriyolü daraltarak GFR'yi artırır (36). Glomerüler filtrasyon mekanizması ile ilgili sayısal değerler Şekil 2.7'de gösterilmiştir.



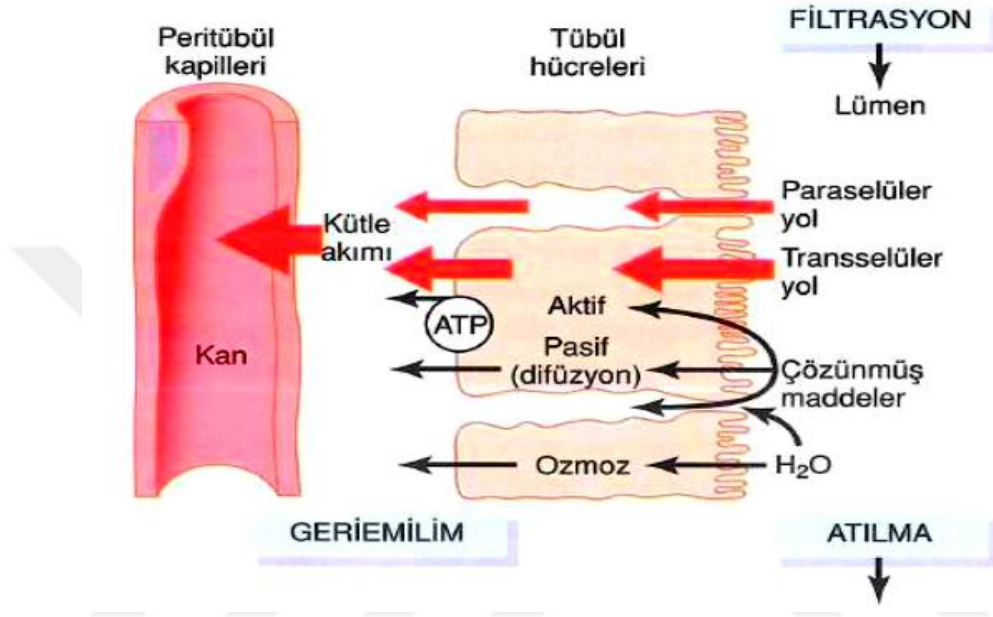
Şekil 2.7. Toplam böbrek plazma akımı, GFR, tübül geri Emilimi ve idrar akım hızlarının ortalama değerleri (1).

2.1.9. Tübüler Reabsorbsiyon ve Sekresyon

Tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon, glomerüler filtrasyondan sonra idrarın bileşimini belirler. Geri emilim, su ve çözünen maddelerin süzüntüden kana geri kazandırılması; salgılama ise kandan tübüle atıkların aktarılmasıdır. Geri emilim, sodyum ve suyun %60-70'inin geri alındığı proksimal tübülde yoğunlaşır. Burada glukoz ve amino asitlerin çoğu aktif taşıma ile geri emilir. Sodyum-potasyum ATPaz pompası, sodyum geri emilimini destekler ve elektrokimyasal gradyan oluşturarak diğer iyonların emilimini sağlar. Sodyum emilimi, suyun ozmotik gradyanla pasif olarak geri emilmesine ve tübüler sıvının yoğunlaşmasına yol açar. Bu, üre ve klorür gibi solütlerin geri emilimini teşvik eder (37).

Henle kulpu, idrar konsantrasyonunda kritik bir rol oynar. İnce inen kol suya geçirgen, solütlere geçirgen değildir; kalın çıkan kol ise solütleri aktif olarak taşır, ancak suya geçirgen değildir.

Bu mekanizma, medullada hiperosmotik bir ortam oluşturur ve ADH etkisiyle idrarı konsantre eder. Distal tübül ve toplayıcı kanal, sodyum, potasyum ve asit-baz dengesini düzenler. Aldosteron, sodyum geri emilimini ve potasyum salgılanmasını; ADH ise su geri emilimini kontrol eder. Bu ince düzenleme hormonal sinyallerle vücut ihtiyaçlarına göre şekillenir (38). Geri emilim mekanizmaları Şekil 2.8’de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Su ve çözünmüş maddelerin kana geri emilmesinin şematik çizimi (13).

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ve Hemodiyaliz

2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) ve Etiyolojisi

Böbrek hastalıkları, böbreklerin işlevini bozan akut veya kronik bozukluklardır. Etiyolojileri genetik, immünolojik, enfeksiyöz ve çevresel faktörlere dayanır ve diabetes mellitus veya hipertansiyon gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olabilir. Glomerülonefrit, glomerüllerin iltihaplanması ile karakterize olup otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar veya idiyopatik nedenlerle tetiklenebilir (39). Bu durum, GFR’de azalma, proteinüri ve hematüriye yol açarak KBH’ye ilerleyebilir. Tübülointerstisyel hastalıklar ise tübüller ve interstisyel dokuyu etkiler ve uzun süreli tıkanıklık, ilaç toksisitesi veya ağır metal maruziyetinden kaynaklanabilir. Glomerülopatilerden farklı olarak, bu hastalıklar genellikle GFR düşüşünden önce böbreğin konsantrasyon yeteneğini azaltır ve poliüri ile noktüriye neden olur (1).

KBH'ye neden olan birçok hastalık olup etiyolojileri birbirinden farklıdır. Genetik bir kist büyümesi olan Polikistik böbrek hastalığı, idrardaki minerallerden oluşan nefrolitiazislere sebep olur ve bunlar tıkanıklık veya enfeksiyonla birleştiğinde KBH riskini artırabilir. Renal arter stenozu ve hipertansif nefroskleroz gibi vasküler hastalıklar, böbrek fonksiyon kaybına neden olabilir. Enfeksiyona bağlı hastalıklardan piyelonefrit ve post-streptokokal glomerülonefrit, akut veya kronik böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilir. Böbrek hastalıklarının çoğu, renal fibrozis yoluyla geri dönüşü olmayan böbrek hasarına ilerler. Erken teşhis ve tedavi, KBH'yi önlemek için kritik öneme sahiptir (40).

KBH, böbrek fonksiyonlarının zaman içinde kademeli olarak kaybedilmesidir. Artan prevalansı ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkisi nedeniyle önemli bir küresel sağlık sorunudur. KBH, GFR'de azalma, idrarla albümin atılımında artış veya her ikisiyle birlikte karakterize edilir ve böbrek hasarının ciddiyetine ve böbrek fonksiyonunun derecesine göre beş aşamada sınıflandırılır (41). KBH'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve böbreklerde sklerotik glomerüllere, tübüler atrofiye, interstisyel fibroze ve fonksiyonel nefronların kaybına yol açan uzun süreli hasarı içerir. KBH'nin ilerlemesi, hastalık ileri bir aşamaya ulaşana kadar genellikle sessiz ve sinsidir. Birincil böbrek hastalıklarından kaynaklanabileceği gibi, dünya çapında KBH'nin önde gelen nedenleri olan diabetes mellitus veya hipertansiyon gibi böbrekleri etkileyen sistemik hastalıkların ikincil bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir (42).

2.2.2. Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliği

Richard Bright tarafından 1827'de tanımlanan böbrek hastalığının ardından geçen yüzyıl içinde, enfeksiyonlar, toksinler ve transfüzyon reaksiyonları gibi çeşitli sebeplerle Akut Bright Hastalığı ile ilgili pek çok vaka rapor edilmiştir. Ancak, modern tıpta akut böbrek yetmezliğine (ABY) dikkat çeken olay, 1941 yılında Bywaters ve Beal'in ezilme yaralanmalarının ABY bağlantısını gösteren çalışmaları olmuştur (43).

ABY, GFR'nin saatler ya da günler içinde ani düşüşü ve serum üre ile kreatininde artış ile karakterize klinik bir durumdur. Sıvı ve elektrolit dengesizlikleri, azalan idrar çıkışı, asit-baz dengesi bozuklukları gibi semptomlar ABY'nin belirtileri arasında yer alabilir (42). ABY, hem daha önce sağlık sorunu olmayan bireylerde hem de KBH olanlarda görülebilir ve KBH'li hastalarda gelişirse, bu duruma KBH zemininde ABY denir (44).

2004 yılında, ABY tanımlamasında tutarlılık sağlamak amacıyla RIFLE kriterleri oluşturulmuştur. 2007'de, bu kriterler AKIN kriterlerine dönüştürülerek güncellenmiştir. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) konseyi 2012 yılında, önceki kriterlerin farklılıklarını bütünleştirerek, ABY için daha güncel ve sade bir rehber geliştirmiştir (45). KDIGO kriterleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Akut Böbrek Hasarı KDIGO Kriterleri (46).

Evre	Serum Kreatinin Düzeyi	İdrar Miktarı
1	Bazal değerden 1,5-1,9 kat ya da >0,3 mg/dl artış	6 saatlik blok boyunca <0,5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2,0-2,9 kat artış	İki 6 saatlik blok boyunca 0,5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin >4,0 mg/dl ya da RRT başlanması	24 saatten daha uzun süre boyunca <0,3 ml/kg/saat ya da ≥ 12 saattir anüri

KBY, çeşitli nedenlerle GFR düşüşüne bağlı olarak sıvı ve solüt dengeleme yeteneği ile metabolik ve endokrin işlevlerde sürekli ve artan bir bozulma olarak tanımlanabilir. Bu durum, böbreğin normal işlevlerini yerine getirememesiyle sonuçlanır. Bu hastalık, ilerleyici nitelikte olup, işlev kaybı nedeniyle kötüleşen klinik durumlara yol açar. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, KBY olan bireylerin vücutlarından su atımı farklılık gösterir. Normal bir kişi, tükettiği sıvıları kolayca atarken, KBY olan bir bireyde hipervolemi oluşabilir. Ayrıca, bu hastalar beslenmeyle ilgili bazı sorunlar yaşayabilir, tuz alımı hiponatremiye sebep olabilir (47).

2.2.3. KBH Evreleri ve Progresyonu

KBH, böbreklerin fonksiyonlarının zaman içinde giderek azaldığı bir sağlık durumudur. Bu hastalık genellikle farklı aşamalara ayrılarak değerlendirilir, bu aşamalar hastalığın gelişim sürecini belirlemekte yardımcı olur. Bu aşamaların saptanmasında, böbrek fonksiyonlarının ne kadar azaldığı ve böbrek hastalığının ilerleyiş durumu göz önünde bulundurulur (48). En sık kullanılan aşamalandırma sistemi, Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi Evreleme Sistemi'dir. Bu sistem, hastalığın aşamasını belirlemek için GFR ölçümleri ve böbrek hasarının varlığına dayanır (40). KBH evrelemeleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. KBH Evreleri (40).

Evre	GFR (ml/dk/1,73 m ²)	Tanım
1	≥90	Normal veya artmış GFR, ancak böbrek hasarı bulguları mevcut
2	60-89	Hafif GFR azalması ve böbrek hasarı bulguları
3a	45-59	Hafif ila orta derecede GFR azalması
3b	30-44	Orta ila şiddetli GFR azalması
4	15-29	Şiddetli GFR azalması
5	<15	Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) tanısı, genellikle 3 aydan uzun süredir diyaliz ihtiyacı olan hastalarda koyulur ve GFR hızının ciddi şekilde azalmasıyla ilişkilidir. Hastalığın değerlendirilmesinde hasta öyküsü, fiziksel muayene ve laboratuvar testleri kritik öneme sahiptir. Laboratuvar testleri arasında kreatinin, üre ve elektrolit düzeylerinin analizi, GFR'yi belirlemek için kullanılır (5).

Renal replasman tedavileri (RRT), SDBY için temel tedavi yöntemleridir. Diyaliz, sıvı ve solütlerin uzaklaştırılması amacıyla kullanılan en yaygın tedavi şeklidir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi gibi yöntemler, hastanın klinik durumuna ve yaşam tarzına göre seçilir. Böbrek nakli, uygun adaylar için en etkili tedavi seçeneği olarak kabul edilir ve uzun vadede yaşam kalitesini artırabilir (49).

2.2.4. Renal Replasman Tedavileri

RRT, ABY ve KBY tedavisinde kritik bir tedavi yöntemidir, ancak başlama zamanı belirsizdir. Dirençli hiperkalemi, metabolik asidoz, aşırı sıvı yükü ve üremik semptomlar gibi komplikasyonlar, RRT'nin başlıca endikasyonlarıdır. Genellikle RRT, komplikasyonların kaçınılmaz hale geldiği durumlarda uygulanır. Tedavinin temel hedefleri, sıvı ve elektrolit dengesini sağlamak, asit-baz homeostazını korumak ve toksik maddelerin birikimini önlemektir. Ayrıca, böbrek iyileşmesini desteklemek ve diğer tedavilerin (antibiyotikler, beslenme desteği) uygulanmasını kolaylaştırmak da amaçlanır (6).

RRT yöntemleri arasında aralıklı RRT (hemodiyaliz), sürekli RRT ve periton diyalizi bulunur. Yoğun bakım ünitelerinde periton diyalizi, sınırlı volüm azaltma kapasitesi ve komplikasyon riskleri nedeniyle nadiren tercih edilmektedir (50).

2.2.5. Aralıklı Renal Replasman Tedavileri

Diyaliz tedavisinin başlangıç zamanı ve sıklığı, hastanın bireysel özelliklerine göre değişir. Diyaliz planlamasında hemodinamik durum, kardiyovasküler sistemin işleyişi, serum potasyum seviyesi ve asit-baz dengesi gibi faktörler göz önünde bulundurulur. Günümüzde, bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmış diyaliz yöntemleri yaygınlaşmaktadır (6). Diyaliz, konsantrasyon farklarına dayalı pasif bir difüzyon süreci olup, yarı geçirgen bir membran aracılığıyla çözünen maddelerin taşınmasını sağlar. Solüt klirensi, kan ve diyalizat arasındaki konsantrasyon farkı, molekül ağırlığı, elektriksel yükü, boyutu ve membranın özellikleri gibi faktörlere bağlıdır. Hemodiyaliz sırasında üre, kreatinin ve potasyum gibi maddeler kandan diyalizata; kalsiyum ve bikarbonat ise diyalizattan kana taşınır (51).

Genellikle hemodinamik instabilite veya intrakraniyal hipertansiyon riski taşıyan hastalarda sürekli RRT yöntemleri önerilmektedir. Yoğun bakım bölümlerinde ABY'nin en yaygın nedeni sepsistir ve bu durumda hemodinamik instabilite riski nedeniyle genellikle sürekli RRT tercih edilir (52).

2.2.6. Sürekli Renal Replasman Tedavileri

ABY, kritik hastalarda yüksek ölüm riski taşır ve RRT bu durumlarda temel tedavi yöntemlerinden biridir. Sürekli RRT, yavaş ve düzenli kan temizliği sağlayarak sıvı yönetimi, asit-baz dengesi ve hemodinamik stabilite sunar. Genellikle 24 saat veya daha uzun süre uygulanır ve sıvı birikimi ile üremik toksinlerin giderilmesinde etkilidir.

Bu yöntem, hemodinamik instabilitesi olan hastalarda sıvı çıkarımını dengeli bir şekilde sağlayarak multiorgan yetmezliği, sepsis ve şok gibi durumlarda tercih edilir. Geleneksel hemodiyalizin hızlı sıvı çıkarımının aksine, sürekli RRT kontrollü sıvı yönetimi sunar ve beyin içi basınç artışı gibi durumlarda daha güvenlidir (53).

Ancak, sürekli RRT'nin sınırlamaları da vardır. Büyük venöz girişim gereksinimi enfeksiyon riskini artırırken, sürekli antikoagülan kullanımı ve ilaç eliminasyonu gibi zorluklar görülebilir. Yine de, bu risklerin çoğu yönetilebilir ve sürekli RRT, hipovolemi ve aritmi riskini azaltarak avantaj sağlar (54).

2.2.7. Hemodiyalizin Fizyolojik Prensipleri

Hemodiyaliz, SDBY hastalarının kanında biriken zararlı toksinleri, fazla sıvıyı ve elektrolit dengesizliklerini gidermek için uygulanan bir tedavi yöntemidir.

Bu işlem, hastanın kanı ile diyaliz sıvısını yarı geçirgen bir zar üzerinden karşılaştırarak çalışır; zar, küçük moleküllerin geçişine izin verirken büyük molekülleri engeller. Küçük moleküller, konsantrasyon farkına bağlı olarak zardan geçerken toksinlerin kandan diyaliz sıvısına taşınmasını sağlar (55).

Örneğin, üre, kreatinin ve fosfor gibi zararlı maddeler diyaliz sıvısına geçerken; kalsiyum ve sodyum gibi hayati mineraller dengede tutulur. Difüzyon, hemodiyalizin temel prensiplerinden biri olup, maddelerin yüksek konsantrasyon bölgesinden düşük konsantrasyona doğru geçişini ifade eder. Difüzyonun verimliliği, konsantrasyon gradyanı, molekül boyutu ve zarın geçirgenliği gibi faktörlerden etkilenir. Ultrafiltrasyon ise suyun ve çözünmüş maddelerin, hidrostatik ve ozmotik basınç farkları aracılığıyla zardan geçişini içerir. Bu süreçte, su moleküllerinin zar üzerinden taşınması sırasında küçük moleküller de su ile birlikte taşınarak konvektif madde transferi sağlanır (56).

Diyaliz sıvısındaki sodyum konsantrasyonunun artırılması, ozmotik basıncı yükselterek sıvı uzaklaştırma miktarını artırır ve ultrafiltrasyonu optimize eder. Adsorpsiyon, zardaki moleküllerin yüzeye yapışmasını ifade eder ve genellikle proteinlerin uzaklaştırılmasında etkili olur. Adsorpsiyon, toksinlerin doğrudan uzaklaştırılmasında birincil mekanizma olmamakla birlikte, zarın gözeneklerini tıkayarak filtrasyon etkinliğini azaltabilir. Zarın direnci, kalınlık, gözenek boyutu ve gözenek sayısı gibi özelliklere bağlıdır; yüksek direnç, madde geçişini zorlaştırabilir. Günümüz hemodiyaliz cihazları, zardaki geçirgenliği ve basınç farklarını optimize ederek işlemin etkinliğini artırmaktadır. Hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon teknikleri, büyük miktarda sıvı uzaklaştırmayı sağlayarak üremik toksinlerin daha etkili bir şekilde temizlenmesine olanak tanır. Hemodiyaliz, yukarıda açıklanan mekanizmalar sayesinde, hastanın kanındaki toksinleri ve fazla sıvıyı güvenli ve etkili bir şekilde azaltmayı hedefleyen bir tedavi yaklaşımıdır (57). Hemodiyaliz çalışma mekanizması Şekil 2.9'da gösterilmiştir.

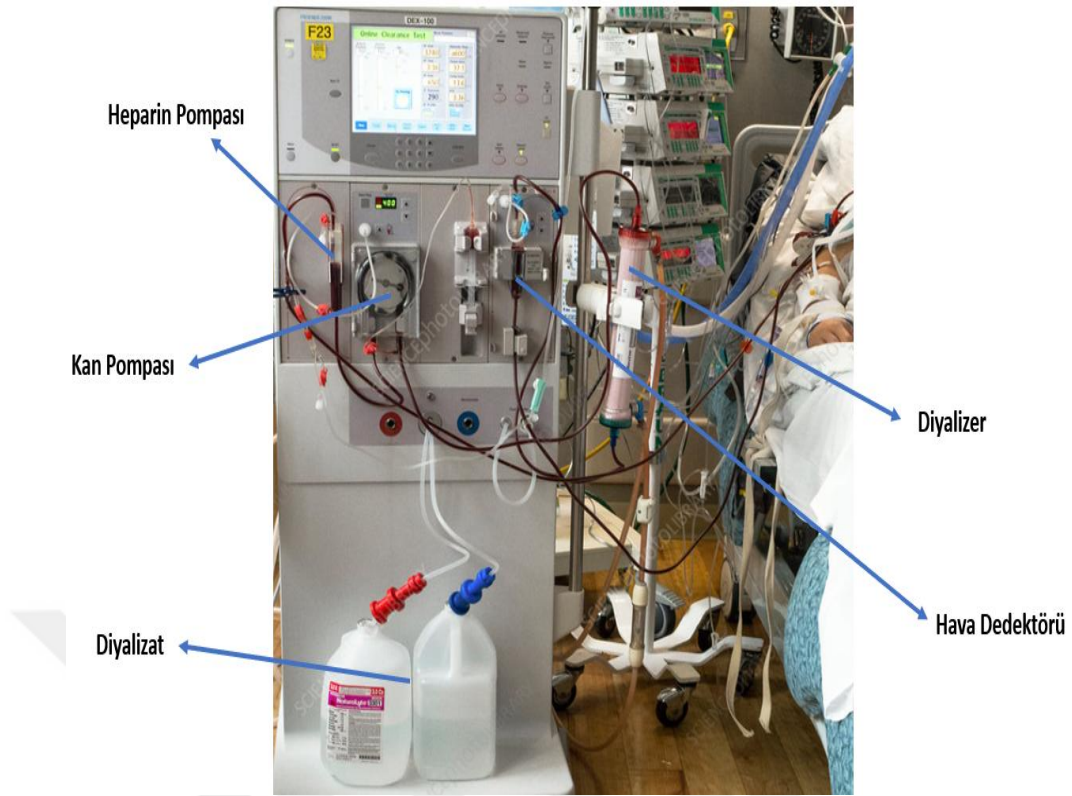
Hemodiyaliz cihazları, kan devresi ve diyaliz sıvısı devresi olmak üzere iki ana sistemden oluşur. Basınç monitörleri, kan akışını sağlayan pompa sistemleri ve güvenlik sensörleri, işlemin düzenli ve güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlar. Ters ozmoz ve ultrafiltrasyon gibi gelişmiş membran filtreleme yöntemleri, sudaki bakteriler, iyonlar ve pirojenlerin temizlenmesinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu teknolojiler, diyaliz işleminin etkinliğini artırır (60).

Diyaliz cihazlarının düzenli dezenfeksiyonu, bakteriyel kontaminasyon riskini azaltır ve sistemin güvenli çalışmasını sağlar. Ultrafiltrasyon kontrol mekanizmaları, tedavi sırasında sıvı dengesinin hassas bir şekilde yönetilmesine olanak tanır (56).

Hemodiyaliz, hastanın kanının diyaliz solüsyonu ile yarı geçirgen bir zar aracılığıyla etkileşime sokulmasıyla gerçekleştirilir; bu süreçte kullanılan filtreler kompakt, kullanışlı, steril ve kan dolaşımına uyumlu olmalıdır. Etkili bir diyaliz filtresi, üremik toksinlerin uzaklaştırılmasında yüksek etkinlik göstermeli, yaşamsal öneme sahip maddelerin geçişini en aza indirmeli, yeterli düzeyde sıvı uzaklaştırma kapasitesine sahip olmalı ve toksik olmayan, ekonomik bir yapıya sahip bulunmalıdır. Diyaliz filtreleri, kullanımdan kaldırılmış koil filtreler, nadiren kullanılan paralel tabaka filtreler ve günümüzde en yaygın tercih edilen içi boş fiber filtreler olarak sınıflandırılabilir (61).

Filtreler genellikle buhar sterilizasyonu, etilen oksit veya gamma ışınları gibi yöntemlerle dezenfekte edilir; gamma ışınları, etilen oksit nedeniyle oluşabilecek hipotansiyon veya fenalık hissi gibi yan etkileri önlemek amacıyla bazı durumlarda tercih edilir. Diyaliz membranları, biyouyumlu özellikleriyle ön plana çıkan sentetik polimerlerden üretilir; bu materyaller, kanla temas sırasında daha az advers reaksiyona neden olarak sürecin güvenilirliğini artırır.

Ultrafiltrasyon katsayısı, klirens ve kütle transfer katsayısı gibi ölçütler, membranın sıvı geçirme kapasitesini ve toksin temizleme performansını değerlendirmede kullanılan önemli göstergelerdir (62). Bu tezin konusu olan deneyde kullanılan Hemodiyaliz makinesi Şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Deneyde kullanılan hemodiyaliz makinesi.

2.2.8. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi

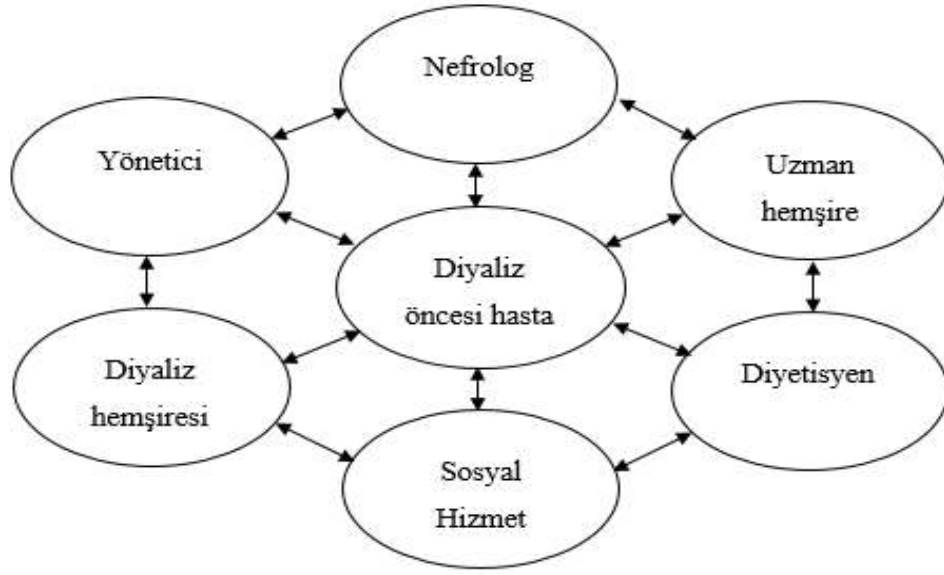
Hemodiyaliz ve periton diyalizi, KBY tedavisinde yaygın olarak kullanılan iki ana RRT modalitesidir. Hemodiyaliz, kanın yarı geçirgen bir membran üzerinden makine yardımıyla filtrelenmesi ve sıvı ile solütlerin diyalizatla değiştirilmesi esasına dayanır. Bu yöntem, ciddi böbrek yetmezliği ve akut böbrek hasarında yüksek solüt klirensi sağlamasıyla tercih edilir, ancak hemodinamik olarak dengesiz hastalarda risk oluşturabilir. Periton diyalizi ise, hastanın peritoneal zarını doğal bir filtre olarak kullanarak toksin ve sıvı uzaklaştırılmasını sağlar (63). Evde uygulanabilirliği ve hastanın yaşam kalitesini artıran esnek tedavi rejimi, bu yöntemi hemodinamik olarak stabil hastalar için cazip kılar. Ancak, hemodiyaliz vasküler erişimle ilişkili enfeksiyon riskine sahipken, periton diyalizinde peritonit gibi ciddi enfeksiyonlar görülebilir. Bu enfeksiyon risklerinin yönetimi, her iki yöntemin başarısını belirleyen önemli faktörler arasındadır. Tedavi seçiminde, hastanın medikal durumu, yaşam tarzı ve beklentileri belirleyici rol oynar (64).

2.2.9. Diyaliz Öncesi ve Sonrası Bakım

Diyaliz, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için hayati bir tedavi yöntemidir ve tedavi öncesi ve sonrası bakım, etkinliği ile hastanın genel sağlığı üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Diyaliz öncesi bakım, komplikasyonları önlemek ve tedaviye uyumu artırmak amacıyla hastanın genel sağlık durumunun değerlendirilmesi, vasküler erişim yollarının kontrolü, elektrolit ve sıvı dengesinin izlenmesi gibi adımları içerir. Hemodinamik stabilite ve elektrolit dengesinin sağlanması, diyaliz sırasında komplikasyon riskini azaltmada kritik bir rol oynar (65).

Diyaliz sonrası bakım ise, tedavi sürecinin etkilerini değerlendirme ve yönetme üzerine odaklanır. Bu süreçte, vasküler erişim yollarının bakımı, kan basıncı ve sıvı dengesinin kontrolü, elektrolit düzenlemesi ve komplikasyonların erken tespiti önceliklidir. Ayrıca, diyaliz sonrası dönemde kardiyovasküler ve metabolik sorunların izlenmesi önemli bir yere sahiptir. Her iki dönemde de hasta eğitimi ve danışmanlık büyük önem taşır. Hastalar, diyet ve sıvı alımı konusunda bilgilendirilmeli, yaşam tarzı değişiklikleri hakkında yönlendirilmelidir. Fiziksel ve psikolojik etkilerle başa çıkabilmeleri için destek sağlanması da süreçte önemli bir yer tutar (66).

Böbrek yetmezliği tanısı alan hastaların çoğunda diyaliz öncesi dönemde stres çok belirgin olarak gözlenir. Başlangıçta başarılı olmuş hastalık ve başa çıkma stratejileri, zaman içerisinde çoğu kişi için etkisini kaybedebilmektedir. Bazı hastalarda ise böbrek hastalığının uzun zamanda öngörülen etkileri hızla gerçekleşir ve bu hastalar umutsuzluk ve mutsuzluk duygusu ile karşı karşıya kalır. Bu nedenlerle bu hastaların karşılaşacakları her türlü güçlüğü multidisipliner bir ekiple bütüncül bir yaklaşım uygulanması önem arz etmektedir (67). Diyaliz tedavisinde etkin rol oynayan meslek grupları ve birbirleriyle ilişkisi Şekil 2.11’de gösterilmiştir.

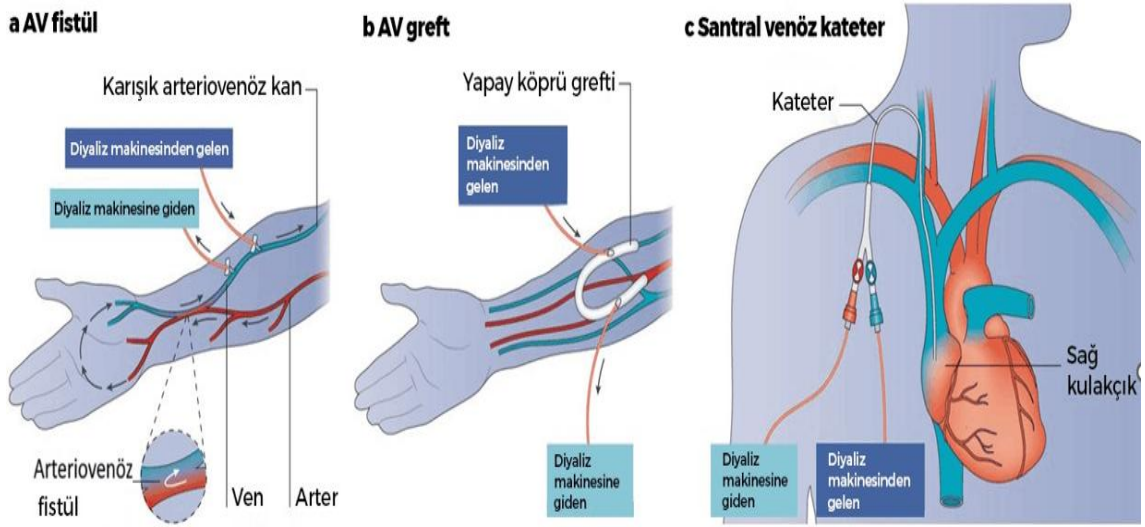


Şekil 2.11. Diyaliz tedavisinde çalışan multidisipliner ekip (67).

2.2.10. Arteriovenöz Fistül ve Kateter Kullanımı

Hemodiyaliz tedavisi için hastalarda uygun bir vasküler erişim noktasının bulunması zorunludur. Bu tedaviyi alacak hemodiyaliz hastalarında, kalıcı ve geçici kateterler, arteriovenöz fistül (AVF), arteriovenöz greft gibi çeşitli vasküler giriş yöntemleri tercih edilir ve bu yöntemler, hastaların yaşam kalitesi ve süresini ciddi şekilde etkilemektedir (68).

AVF, KBY olan kişilerde hemodiyaliz uygulamasını kolaylaştıran ve yaşam kalitesini artıran en yaygın yöntemdir. Hemodiyaliz hastaları, uygun bir böbrek nakli gerçekleşene kadar etkili bir vasküler erişim noktası kullanarak tedaviye devam etmek zorundadırlar. Bu, bir arter ve ven arasında deri altında gerçekleştirilen kalıcı bir anastomoz işlemi ile sağlanır ve uzun süreli hemodiyaliz işlemleri için kullanılır (69). Hemodiyaliz tedavisi için gerekli olan vasküler girişim yolları Şekil 2.12’de gösterilmiştir.



Şekil 2.12. Hemodiyalizde vasküler girişim türleri (70).

AVF komplikasyonları, hastaların çeşitli semptomlar yaşamasına neden olabilmektedir. Bunlar arasında anevrizma, damar yetersizliği, tromboz, fiziksel işlevsellik ve genel sağlık algısında bozulma, rüptür, ağrı, uyku problemleri, psikososyal ve duygusal zorluklar yer almaktadır (71).

Yapılan araştırmalarda, hemodiyaliz hastalarının yarısından fazlasının AVF'ye iğne girişimi ve kanülasyon sonucu belirli derecelerde ağrı ve stres yaşadığı saptanmıştır (72, 73).

2.2.11. Diyaliz Yeterliliği

KBY'de diyaliz tedavisinin esas amaçları, üremik belirtileri hafifletmek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve organ disfonksiyonlarını en aza indirmektir. Hemodiyalizin doğru dozajı, Kt/V değerleri, üre azalma oranı, hastanın klinik durumu gibi çeşitli faktörlerin değerlendirilmesi ile tespit edilir. Günümüzde, diyaliz yeterliliği klinik, biyokimyasal ve kinetik ölçümlerle değerlendirilmektedir (74).

Biyokimyasal değerlendirmede dikkate alınan parametreler şunlardır: Kan Üre Azotu (BUN); diyaliz öncesi BUN düzeyi üre üretimi ve atılmasının dengesini gösterir. Yeterli beslenme düzeyine sahip hastalarda diyaliz sonrası BUN değerinin 35 mg/dl üstünde olması yetersiz diyaliz tedavisine işaret eder. Diyalize başlangıçta BUN değerinin 70 mg/dL üzerinde olması mortalite riskini artırır (75).

Kreatinin, hemodiyaliz hastalarında ortalama olarak 0.5-1,2 mg/dl aralığındadır. Az diyaliz uygulanan ve az rezidüel renal fonksiyonu olan hastalarda prediyaliz kreatinin seviyesi, BUN ile birlikte değerlendirilir ve 6 mg/dL üstünde olması malnütrisyon ve kas kaybına işaret edebilir (76).

Hemoglobin için hedef seviye en az 11-12 mg/dl olmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında prediyaliz hemoglobin konsantrasyonunun 14g/dl'nin üzerinde olması, arteriyovenöz fistül trombozu ve anjina gibi komplikasyonlara yol açabilir. Hemodiyaliz hastalarında görülen anemi, çeşitli nedenlere bağlı olabilir; bunlar arasında eritropoetin eksikliği, demir eksikliği, hemoliz, kronik inflamasyon, malnütrisyon, kan kayıpları, alüminyum intoksikasyonu, B12 vitamini eksikliği, toksik metabolitlere bağlı kemik iliği supresyonu ve ilaçlar sayılabilir (77).

Üre Kinetik Modeli, ürenin vücuttaki dağılımını ve temizlenmesini formülleştirerek, solüt klirensi ve beslenme durumunun seviyesini belirleyen bir yöntemdir. Kt/V'nin 1 seviyesinde olduğunda, diyaliz sırasında temizlenen üre hacminin vücuttaki dağılım hacmine eşit olduğu düşünülür. Daugirdas, Kt/V'nin logaritmik bir formülle hesaplanabileceğini ortaya koymuştur. Buna göre, yeterli hemodiyaliz, hastanın diyalizden tam olarak fayda sağlaması için gerekli olan tedavi miktarı olarak tanımlanmıştır. Araştırmalar, Kt/V'nin 0.8'den düşük olduğunda klinik olayların yüksek, 1.2'den yüksek olduğunda ise daha az olduğunu göstermiştir (78).

2.3. Böbrek Fonksiyon Parametreleri

2.3.1. Üre

Üre, kimyasal formülü $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ olan renksiz ve kristal yapıda bir bileşiktir ve protein metabolizması sonucunda insan vücudunda oluşan temel bir yan üründür. Bu bileşik, karaciğerde amino asitlerin deaminasyonu sonucu ortaya çıkan toksik amonyakın daha az toksik bir forma dönüştürüldüğü üre döngüsü aracılığıyla sentezlenir.

Ürenin vücuttaki yolculuğu, farklı dokularda amino asitlerin deaminasyonu ile başlar ve bu işlem sonucunda amonyak salınır. Amonyak, karaciğere ulaştıktan sonra üre döngüsündeki enzimatik reaksiyonlarla üreye dönüştürülür ve daha sonra dolaşıma salınır (79).

Böbrekler, ürenin atılımında filtrasyon, geri emilim ve salgılama gibi karmaşık mekanizmalarla çalışır. Kan, renal arterler yoluyla böbreklere ulaştıktan sonra glomerüller adı verilen küçük damarlar aracılığıyla filtrelenir.

Filtrelenen ürenin bir kısmı renal tübüllerden geçerken yeniden emilir. Geriye kalan üre, idrar olarak atılmak üzere böbrek tübüllerinden mesaneye taşınır ve burada biriktikten sonra vücuttan dışarı atılır (80).

BUN, hemodiyaliz sürecinin yönetiminde kritik bir parametredir. İnsanlarda ana azotlu atık ürünü olan ürenin üretimi ve atılımı, çeşitli metabolik yollar ve fizyolojik mekanizmaları içeren karmaşık bir süreçtir. Sağlıklı bireylerde, böbrekler ürenin vücuttan filtrelenmesi ve atılmasından sorumludur. Ancak, böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireylerde, ürenin yeterince uzaklaştırılamaması, kanda birikmesine yol açar ve bu durum üremi olarak adlandırılır (3).

Hemodiyaliz, üremi yönetiminde hayati bir rol oynar ve üre ile diğer atık ürünlerin kandan uzaklaştırılmasını sağlar. Hemodiyaliz sırasında, hastanın kanı yarı geçirgen bir membran aracılığıyla filtrelenir; bu işlem sırasında üre ve diğer atıklar seçici olarak uzaklaştırılırken, elektrolitler ve besin maddeleri gibi gerekli bileşenler korunur. Bu süreçte BUN seviyelerinin izlenmesi büyük önem taşır, çünkü bu değerler diyaliz tedavisinin etkinliği ve hastanın genel böbrek fonksiyon durumu hakkında kritik bilgiler sağlar. BUN seviyelerindeki artış, yetersiz diyalize işaret edebilirken, diyaliz sonrası bu seviyelerdeki düşüş, atık ürünlerin vücuttan etkili bir şekilde uzaklaştırıldığını gösterir (81).

Hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalarda tükürük analizlerinin rutin biyokimyasal ve immünoasay analizlerine alternatif olabileceği ile ilgili çalışmalar literatürde yer almaktadır. Bu çalışmalarda tükürük analizlerinin serum örneklemeğinde yapılan analizler ile karşılaştırıldığında bazı avantajlarının olduğu vurgulanmaktadır. Öncelikle non-invaziv olarak örneğin alınabilmesi, ayaktan takip edilen hastalarda, laboratuvar/hastane gerektirmeden sınırlı eğitim almış kişiler tarafından veya hastaların kendileri tarafından uygulanabilmesi avantajları söz konusudur. Maliyetinin daha düşük olması da geniş popülasyonların taranmasına fırsat sunmaktadır (82).

2.3.2. Ürik Asit

Azot içerikli atık maddelerin vücuttan atılma süreçleri üç farklı yolla gerçekleşir: amonyak, üre ve ürik asit yoluyla. Ürik asit, purin metabolizmasının son ürünü olarak bilinir ve büyük oranda endojen sentez yoluyla üretilir.

Sadece küçük bir kısmı beslenme yoluyla alınan eksojen kaynaklardan gelir. Ürik asitin üretimi, karaciğer, bağırsaklar, kaslar, böbrekler, vasküler endotel hücreleri ve hatta apoptotik hücreler gibi çeşitli organ ve dokularda gerçekleşir.

Bunun nedeni, bu hücrelerin adenin ve guanin gibi nükleik asitlerin bozunması sürecinde aktif rol oynamasıdır (83).

Ürik asit sentezi, adenin ve guanin bozunmasını içeren iki ana yoldan oluşur. Adenin yolunda, adenosin monofosfat nükleotidaz tarafından adenoze dönüşür, ardından adenoze, pürin nükleosit fosforilaz etkisiyle hipoksantine deaminasyonla dönüşür. Ayrıca, adenosin monofosfat, nükleotidaz aracılığıyla inosin monofosfat ve sonrasında inosine dönüşebilir. Sonuçta oluşan hipoksantin, ksantin oksidaz etkisiyle ksantine dönüşür. Guanin yolu ise, guanosin monofosfatın nükleotidaz tarafından guanoze, daha sonra pürin nükleosit fosforilaz tarafından ksantine dönüşmesini içerir. Sonuçta oluşan ksantin, adenin ve guanin yollarıyla ksantin oksidazın etkisi altında, insan vücudunun fizyolojik koşullarında ürik aside oksitlenir (84). Erkeklerde normal ürik asit aralığı 2,5–7,0 mg/dL, kadınlarda ise 1,5–6,0 mg/dL'dir (85).

Vücutta, üratın büyük bir kısmı böbrekler aracılığıyla üç aşamalı bir süreç (filtrasyon, yeniden emilim ve sekresyon) ile atılır. Sadece üçte birlik bir kısmı ise gastrointestinal sistem yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Ürik asit, proteinlere bağlanmadan glomerüler filtrasyon yoluyla süzülür. Proksimal renal tübüllerde çoğu yeniden emilir (%95-98) ve daha sonra sekresyon işlemi gerçekleşir; böylece filtre edilen ürik asidin yaklaşık %10'u atılır. Ürat atılımı ve düzenlenmesinde URAT-1, BCRP, GLUT9 ve SGLT2 gibi çeşitli proteinler/taşıyıcılar görev alır (86).

Böbrek yetmezliği ile hiperürisemi arasındaki ilişkiyi açıklayan birkaç mekanizma bulunmaktadır. En yaygın mekanizma, monosodyum ürat kristallerinin böbrekler, eklemler ve diğer dokularda birikmesidir. Serum UA seviyesinin 6.5 mg/dL üzerinde doyumluğa ulaştığı ve kristal oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. UA, endotel disfonksiyonu, hücre içi oksidatif stres, renal fibroz ve glomerüloskleroza indükleyerek böbrek hasarına katkıda bulunabilir (4).

Hiperürisemili 1700 hastayı içeren bir çalışmada, renal fibroz biyopsi ile kanıtlanmıştır ve bu durum epitelyal ve endotelyal-mezenkimal geçiş mekanizmalarına bağlanmıştır. İltihap belirteçleri olan TNF-alfa ve CRP'nin, serum ürik asit seviyeleriyle paralel olarak arttığı bildirilmiştir. Son olarak, serum ürik asitin böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak akut böbrek hasarının güçlü bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (8, 87).

KBY hastalarında UA düzeyleri oldukça yüksek düzeylere ulaşabilmektedir. Ürik asit üretimi oksidatif stres doğrudan ksantin oksidaz enzimi üzerinden artırmaktadır (88).

Tükürük sıvısının vücudumuzda gerçekleşen fizyolojik ve patolojik süreçlerden etkilenecek, gerçekleşen metabolik olayların bir aynası olarak kabul edilebileceği tartışılmaktadır. Bu bakış açısı tükürükten yapılan çeşitli analizlerin tıpta farklı alanlardaki kanser taramalarında, hastalıkların tanısal süreçlerinde, bu hastalıkların prognostik özelliklerinin belirlenmesinde ve tedavi sonuçlarının öngörülmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir (89).

Diyaliz tedavisi sonrasında serum ve tükürük oksidatif profilinin değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir. Ürik asit düzeyinin hemodiyaliz tedavisi sonrasında hem tükürükte hem de serumda düşüş gösterdiği rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada ürik asitin tükürük antioksidan kapasitesinin %70'ini oluşturan moleküler komponenti olduğu ve diyaliz sonrasında düşüş gözlemlendiği gösterilmiştir. Bununla birlikte ürik asitin serum majör antioksidan moleküllerden biri olmadığı, serumda lipid çözünür antioksidanların majör rol oynadığı belirtilmektedir. Sonuç olarak diyaliz hastalarında bazal oral oksidatif durumun değerlendirilmesinde tükürük ürik asit düzeyi izlemi önerilmektedir (90, 91). Bu bilgiler antioksidan tedavilerin tükürük oksidatif parametrelerdeki değişimlerini morbidite ve mortalitedeki etkilerini araştıran çalışmaların yapılmasını desteklemektedir.

2.3.3. Kreatinin

Kreatinin, kaslardaki kreatin fosfatın yıkım ürünüdür ve genellikle vücutta sabit bir hızla üretilir. Glomerüler membrandan serbestçe süzülür ve böbrekler aracılığıyla neredeyse tamamen dışarı atılır. Kreatinin klerensi, genellikle GFR'yi tahmin etmek için kullanılan bir yöntemdir (92). Bu işlem, genellikle 24 saatlik bir idrar toplama süreciyle birlikte serum ve idrar kreatinin düzeylerinin ölçümünü içerir. Bununla birlikte, kreatinin klerensi hesaplamalarında hastaların idrar toplama işlemlerindeki uyumsuzluk nedeniyle hatalar oluşabilir ve bu durum özellikle ayakta tedavi gören hastalarda daha belirgin hale gelir. Hastanede yatan hastalarda idrar toplama kateterle yapıldığında daha doğru sonuçlar elde edilebilir. Ancak, düşük böbrek fonksiyonuna sahip bireylerde tübüler sekresyon, kreatinin klerensinin olduğundan daha yüksek hesaplanmasına neden olabilir (93).

Serum kreatinin ölçümü, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede en sık kullanılan parametrelerden biridir.

Kolay erişilebilir ve ekonomik bir yöntem olmasına rağmen, yüksek proteinli diyetler gibi faktörler serum kreatinin seviyelerinde yanıltıcı artışlara yol açabilir. Ayrıca, yaşlı bireylerde, amputasyon geçiren hastalarda veya çocuklarda serum kreatinin

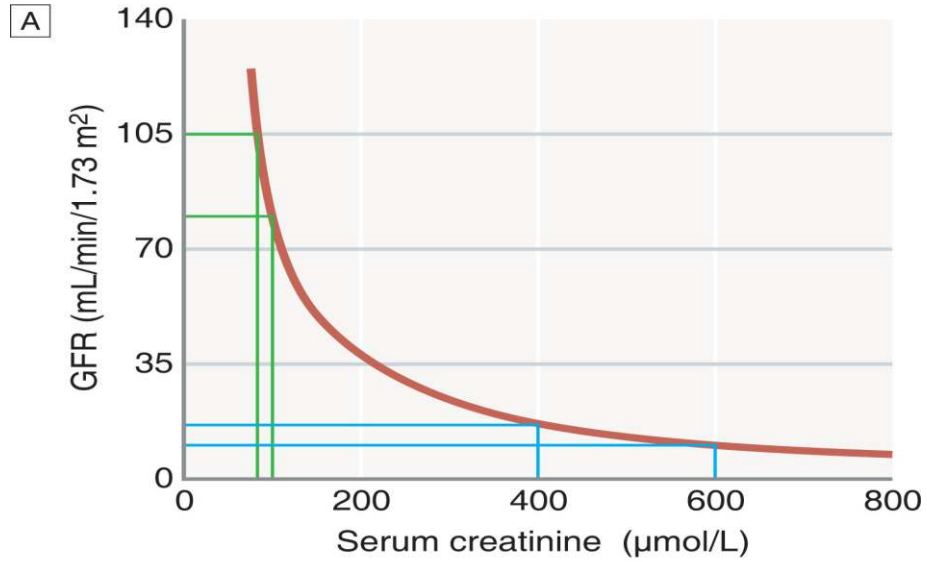
seviyeleri düşük olabilir. Serum kreatinin, böbrek fonksiyonlarındaki ani değişimlere yavaş yanıt verir; örneğin, GFR yaklaşık %50 azalmadıkça serum kreatinin seviyesindeki bir artış fark edilemez (92).

GFR tahmini için kullanılan formüller arasında Cockcroft-Gault, Modifiye Diyetle Böbrek Hastalığı, CKD-Epidemiyoloji İş birliği gibi formüller yer alır. 2009 yılında geliştirilen CKD-Epidemiyoloji İş birliği formülü, $GFR > 60 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ tahminlerinde MDRD'ye göre daha az hata yapmaktadır. Serum kreatinine dayalı formüllerin tümü, popülasyon demografisi ve bireylerin vücut yapıları gibi faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca, bu formüller sabit renal fonksiyonlara sahip hastalar için geliştirilmiştir ve akut böbrek hasarı olan bireylerde dikkatle kullanılmalıdır (94).

Serum kreatinin düzeyi, böbreklerin atık maddeleri ne kadar etkili bir şekilde süzdüğünün bir işaretidir. Normal şartlarda, kreatinin sürekli olarak üretilir ve böbrekler tarafından sabit bir hızda süzülür. Bu nedenle, serum kreatinin seviyelerindeki artışlar, böbrek fonksiyonlarında bir bozulmanın göstergesi olarak değerlendirilir. Kreatinin seviyeleri, bireyin kas kütlesi ve cinsiyeti gibi faktörlerden etkilenebilir (95).

Erkeklerde genellikle daha yüksek kas kütlesi olduğu için kreatinin seviyeleri kadınlara göre daha yüksek olabilir. Ayrıca, yaşlanma ile birlikte kas kütlesi azaldığı için, yaşlı bireylerde düşük kreatinin seviyeleri gözlemlenebilir. Bu faktörler, kreatinin seviyelerinin yorumlanmasında dikkate alınmalıdır (9).

Kreatinin metabolizmanın atık ürünü olarak oluşmakta ve büyük oranda böbrekler yolu ile atılmaktadır. Oluşan tüm kreatinin reabsorbe edilmeden atılmakta, bu nedenle böbrek fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. KBH'de tam olarak atılamaması nedeni ile serum BUN ve kreatinin artışı ile birlikte tükürük üre ve kreatinin seviyelerinde de artış gözlenmektedir. Artmış tükürük kreatinin ve üre, kuru ağız ve üremik soluma gibi hastaları rahatsız eden oral komplikasyonlara neden olmaktadır. KBH'nda yüksek serum üre ve kreatinin konsantrasyonu, serumdan tükürüğe bu maddelerin difüzyonuna neden olarak bu sıvıdaki düzeylerini artırmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak tükürük analizlerinin değerlendirilebileceği bildirilmektedir (9, 96). Serum kreatinin ile GFR hızı arasındaki ilişki Şekil 2.13'te gösterilmiştir.



Şekil 2.13. Serum kreatinin ve GFR düzeyleri arasındaki ilişki (97).

2.4. Stres Eksenleri

2.4.1. Otonom Sinir Sistemi(OSS) ve Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA)

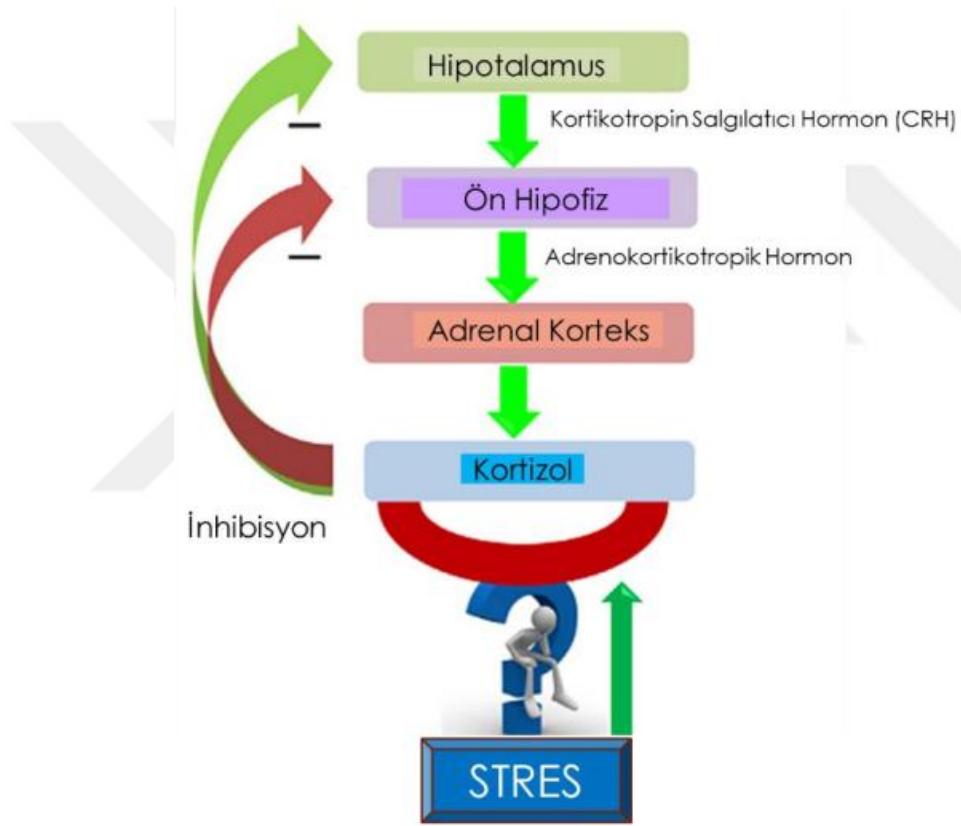
Eksen

Stres durumunda iki temel eksen aktive olur: hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini ve sempto-adrenomeduller eksen. HPA eksenini glukokortikoidlerin (kortizol) salgılamasını düzenlerken, sempto-adrenomeduller eksen ise epinefrin ve norepinefrin salgılanmasında rol oynar ve bu sistemler kardiyovasküler, immün, ürogenital ve kas sistemlerini etkiler (98). Otonom sinir sistemi (OSS) de stres sırasında aktive olur; sempatik sinir sistemi (SSS) "savaş ya da kaç" tepkisini artırırken, parasempatik sinir sistemi (PSS) dinlenme ve toparlanmayı sağlar. Stres esnasında, böbrek üstü bezinden adrenalini ve noradrenalin salgılaması artar, bu da kalp hızı, kan glikozu ve metabolizma hızını yükseltir (99).

Artan katekolamin seviyeleri, kan basıncının artması, kalp hızının yükselmesi ve metabolizmanın hızlanması gibi etkilerle çeşitli hastalıkları tetikleyebilir. Stres, hipotalamusun paraventricüler çekirdeğini uyarak kortikotropin serbestleştirici hormon sekresyonuna yol açar. Bu durum, hipofiz bezinde adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgısını tetikler; ACTH ise adrenal kortekste kortizol üretimini uyarır ve bu süreç pozitif ve negatif geri bildirim mekanizmaları ile düzenlenir (100).

Stres ölçümü, subjektif ve objektif yöntemlerle yapılabilir. Subjektif ölçümler, bireyin kendi beyanına dayalıdır ve birtakım testlerle değerlendirilir.

Ancak, bu testler kişisel yorumlara dayandığı için sonuçlar değişkenlik gösterebilir. Objektif ölçümler ise kortizol düzeyleri ve kalp hızı değişkenliği (KHD) gibi biyolojik parametrelere dayanır. OSS'nin sempatik ve parasempatik alt bölümleri miyelinli ve miyelinsiz liflerden oluşur; aktiviteleri afferent ve efferent yollarla düzenlenir. OSS aktivitesi, invazif yöntemlerle adrenal ve noradrenalin ölçümü ile değerlendirilebilir, ancak bu yöntemler genellikle pahalı ve zor uygulanabilir niteliktedir. Bunun yerine, invazif olmayan ve hassas bir parametre olan KHD, OSS aktivitesinin ölçümünde sıklıkla tercih edilir (101). OSS'nin strese yanıtı Şekil 2.14'te gösterilmiştir.



Şekil 2.14. Hipotalamus-hipofizer-adrenal aksın strese yanıtı ve feedback mekanizması (98).

Hemodiyaliz süreci, hem fiziksel hem de psikolojik stres eksenlerini harekete geçirir, bunlar tedavinin etkinliğini ve hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir. Fiziksel stres eksenleri, diyaliz sürecinin doğrudan sonuçlarıdır ve genellikle vücudun fizyolojik yanıtlarını içerir. Bunlar arasında hemodinamik değişiklikler, elektrolit ve asit-baz dengesindeki değişimler, inflamatuvar yanıtlar ve vasküler aksesle ilgili komplikasyonlar bulunur (102). Hemodiyaliz sırasında, kan, diyalizat ile temas ettiğinde, vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesi hızla değişir.

Bu, özellikle kardiyovasküler sistem üzerinde stres yaratır ve kan basıncı dalgalanmalarına, aritmilere ve bazen de miyokard iskemisine yol açabilir. Ayrıca, diyaliz süreci sırasında kullanılan malzemelerin ve membranların biyouyumluluğu da vücudun inflamatuvar yanıtını tetikleyebilir (103).

Psikolojik stres ise, hemodiyaliz tedavisi sırasında ve sonrasında hastalarda gözlenen duygusal ve bilişsel tepkilerdir. Hemodiyaliz hastaları genellikle tedavi süresinin uzunluğu, yaşam tarzı kısıtlamaları, hastalığın kronik doğası ve tedaviye bağlı komplikasyonların endişesi gibi faktörler nedeniyle psikolojik stres yaşarlar.

Bu durum, anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları gibi psikolojik rahatsızlıklara yol açabilir. Uzun süreli psikolojik stres, aynı zamanda hastaların tedaviye uyumunu ve dolayısıyla tedavinin genel etkinliğini de olumsuz yönde etkileyebilir (104).

2.4.2. Kortizol

Stres anında, hipotalamusta bulunan paraventriküler çekirdek uyarılarak kortikotropin serbestleştirici hormon salgılanır. Kortikotropin serbestleştirici hormon, hipofiz bezinin ön lobuna etki ederek ACTH salınımını uyarır. ACTH, kan dolaşımı yoluyla adrenal bezin korteks kısmına taşınır ve burada kortizol hormonunun üretimini tetikler. Kortizol salınımı, negatif ve pozitif geribildirim mekanizmaları ile düzenlenir ve bu düzenleme, hormon seviyelerinin homeostazını sağlamak için kritik bir rol oynar (105).

Kortizol, HPA eksenini ile stres arasındaki ilişkiyi değerlendirmede kritik bir parametre olarak kabul edilir. Bu nedenle stres araştırmalarında sıkça kullanılan bir hormondur ve sirkadiyen ritim göstererek gece en düşük, sabah ise en yüksek seviyelere ulaşır. Adrenal korteksten salgılanan, kolesterolden sentezlenen 362 Da ağırlığında bir steroiddir (106). Kortizol, kanda belli bir seviyeye ulaştığında Kortikotropin serbestleştirici hormon ve ACTH salınımını negatif geribildirim mekanizmasıyla baskılar ve böylece sağlıklı bireylerde seviyeleri dengede tutulur. Kronik stres ise kortizol salınımını artırarak depresyon ve diğer olumsuz etkileri tetikler. Kortizol, glikoz seviyesini yükseltme, iştah düzenleme, immün sistemi baskılama ve kemik oluşumunu azaltma gibi çok sayıda fizyolojik etkide bulunur. Kanda çoğunlukla proteinlere bağlı taşınırken %2-5 oranında serbest ve aktif formdadır; bu aktif form idrar, tükürük ve saç gibi yapılara geçebilir (107, 108).

Kortizol salınımı ile stres ve hemodiyaliz arasındaki ilişki, renal replasman tedavisinin endokrinolojik boyutlarını anlamada önem taşımaktadır. Kortizol, stres

yanıtının merkezinde yer alır ve vücudun adaptasyon mekanizmalarında kritik bir rol üstlenir. Hemodiyaliz, hem fiziksel hem de psikolojik stres kaynağı olarak HPA eksenini aktive eder ve kortizol salınımını artırabilir (109).

Tedavi süresi, sıklığı ve yaşam tarzındaki değişiklikler, hemodiyaliz hastalarında psikolojik stresi tetikleyerek kortizol seviyelerini etkiler. Kronik stresin uzun süreli etkileri, immün baskılanma, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (10).

Kortizol sentezi ve metabolizması, HPA eksen ve 11B-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi tarafından düzenlenirken, dolaşımdaki kortizol karaciğerde inaktif forma dönüşerek böbrek yoluyla atılmaktadır. Kronik böbrek hastalığındaki inflamatuvar süreçler, bu süreçlerde bozulmalara yol açabilir (110). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında artan kortizol düzeyleri, tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, hemodiyaliz tedavisinin bu süreçlere etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (111).

Tükürük örnekleme, kortizol ölçümü için invaziv olmayan, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (112). Perkütan yaralanma riskini taşımadığı gibi, hastanın anksiyetesini de azaltmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında HPA fonksiyonlarında bozulma, yüksek gece kortizol düzeyleri ve kortizol süpresyonunda yetersizlik ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, tükürük kortizol düzeylerinin serum kortizolü ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (113).

2.4.3. Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)

KHD, kalp atımı aralıklarındaki sürekli değişimleri ifade eden bir parametredir ve OSS'nin kardiyak fonksiyon üzerindeki etkisini yansıtır. KHD'nin analizi, OSS'nin sempatik ve parasempatik bileşenlerinin kardiyak etkileşimlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. KHD, stres yanıtının objektif bir göstergesi olarak kabul edilmekte olup, bu özellikle stresin fizyolojik etkilerinin anlaşılmasında önemli bir araçtır. Sempatik sinir sistemi, "savaş veya kaç" yanıtıyla ilişkilendirilen, vücudun stresle başa çıkma mekanizmasının bir parçasıdır. Bu sistem aktive olduğunda, kalp hızı ve kan basıncı artar, böylece vücuda daha fazla oksijen ve besin taşınır (114).

Diğer taraftan, parasempatik sinir sistemi, "dinlen ve sindir" durumunu teşvik eder ve kalp hızını yavaşlatır, vücudu dinlenmeye ve yenilenmeye teşvik eder. KHD'nin yüksek olması, OSS'nin iki bileşeni arasında sağlıklı bir denge olduğunu gösterir ve

genellikle iyi kardiyak fonksiyon ve genel sağlıkla ilişkilendirilir. Düşük KHD ise, sempatik etkinliğin arttığını ve stres düzeyinin yüksek olduğunu gösterir (115).

Stres yanıtı sırasında, sempatik aktivasyon artar ve bu da KHD'nin azalmasına neden olur. Bu, bireyin stresle başa çıkma yeteneğinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Özellikle kronik stres durumlarında, sürekli sempatik aktivasyon, KHD'nin sürekli düşük kalmasına ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle, KHD'nin izlenmesi, bireylerin stresle başa çıkma kapasitelerini değerlendirmede ve potansiyel sağlık risklerini belirlemede yararlı olabilir (116).

KHD'nin farklı şekilde değerlendirme yöntemleri mevcuttur. Zamansal değerlendirme, sıklık (frekans) analizi, geometrik ve non-lineer analizler bu değerlendirme yöntemleri arasındadır. Zaman bağımlı analizlerde normal R-R interval ölçümleri yapılmaktadır. Bu yöntem ile SDNN (standard deviation of all normal R-R intervals), rMSSD (root-mean square of the difference of successive R-R intervals), CV (coefficient of variation), HR (heart rate) ve pNN50 (the number of instances per hour in which two consecutive R-R intervals) gibi ölçümler yapılarak HRV değerlendirilir. SDNN ve değişkenlerinin otonom sinir sisteminin sempatik kısmını temsil ettiği, rMSSD ve pNN50'nin ise parasempatik kısmı (normal sinüs ritmi ve atriyoventriküler-nod fonksiyonları varlığında) temsil ettiği düşünülmektedir (117, 118). Zaman bağımlı KHD parametreleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Zaman bağımlı KHD parametreleri (119).

No	Değişkenin Adı	Değişkenin Açıklaması
1	HR	Kalp hızı
2	CV	Varyasyon katsayısı
3	SDNN (ms)	Tüm N-N aralıklarının standart sapması
4	RMSSD (ms)	24 saatlik kayıt boyunca normal N-N aralıkları arasındaki farklarının karelerinin toplamının ortalamasının karekökü
5	pNN50 (%)	Ardışık N-N aralıkları arasında 50 milisaniyeden fazla fark olanların yüzdesi

Frekans alanı analizi kalp atış hızı sinyalini frekans komponentleri bileşenlerine ayırır. Frekans bağımlı ölçüm yönteminde, kalp atım hızı sinyalleri yoğunluk ve frekanslarına göre ayrılarak, kalp hızındaki değişiklikler hakkında bilgi elde edilir (7).

Bu analiz için 2-5 dakika gibi kısa veya 24 saat gibi uzun süreli kayıtlar kullanılabilir. Kısa süreli analizler, sempatik ve parasempatik sistemlerin müdahalesiz bir

göstergesi olarak değerlendirilir. Bu ölçümlerde üç temel parametre bulunmaktadır: çok düşük frekans (VLF; 0.003-0.04 Hz), düşük frekans (LF; 0.04-0.15 Hz) ve yüksek frekans (HF; 0.15-0.4 Hz). HF'nin artışı parasempatik aktiviteyi, LF'nin artışı ise sempatik etkiyi işaret ederken, LF/HF oranı sempatik ve vagal tonus arasındaki dengeyi yansıtır. Ancak LF bileşeninin hem sempatik hem de parasempatik aktiviteyi içerdiği ve kardiyak sempatik innervasyondan çok barorefleks fonksiyonunu yansıttığı bildirilmiştir (120). Frekans bağımlı KHD parametreleri Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Frekans bağımlı KHD parametreleri (119)

Değişken	Birimi	Tanımı	Frekans Aralığı
Total Power (TP)	ms ²	Tüm NN aralıklarının varyansı (HF, LF, VLF, ULF'nin toplamı)	≤0.4 Hz
VLF	ms ²	Çok düşük frekans	≤0.04 Hz
LF	ms ²	Düşük frekans	0.04-0.15 Hz
LF n.u.	n.u.	Normalize edilmiş düşük frekans	-
HF	ms ²	Yüksek frekans	0.15-0.4 Hz
HF n.u.	n.u.	Normalize edilmiş yüksek frekans	-
LF/HF	-	Düşük frekans/Yüksek frekans	-

Ayrıca zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle ilişkili olduğu. KHD parametrelerinden; SDNN ile TP, SDNN indeksi ile VLF, SDANN ile ULF, RMSSD ve pNN50 nin de i HF ile güçlü korelasyonu mevcuttur (118).

KHD dakikadaki kalp atımındaki farklılıkları tanımlamaktadır ve esas olarak kalp hızının ekstrensik regülasyonu ile ilişkilidir (121). KHD kalbin çevresel uyarıcılara karşı olan düzenleyici kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilir ve esas olarak kardiyak vagal tonus kontrolü altındadır (122). KHD genellikle 24 saatlik izlem veya daha kısa süreli (1-5 dk) izlemlerle ölçülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar KHD ölçümlerinin önemini göstermiş, otonomik sinir sisteminin değerlendirilmesinde en kantitatif ölçüm yöntemlerinden biri olduğu vurgulanmıştır. Sonuç olarak KHD otonomik kontrol mekanizmalarının değerlendirilmesinde en sık uygulanan non-invaziv yöntem olarak ifade edilmiştir (123).

Yang ve arkadaşları tarafından yürütülen hemodiyaliz hastalarında KHD'nin prognostik öneminin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında; azalmış SDNN, SDANN ve LF/HF oranı kardiyovasküler ölüm için risk faktörleri olarak rapor edilmiştir (124).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırma Kapsamında Yer Alan Katılımcıların Bilgilendirilmesi

Deneyden önce Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2022/08 protokol kodlu etik kurul onayı alındı. Çalışma, etik kurulda belirtilen prosedürlere uygun şekilde gerçekleştirildi. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji kliniğinden gerekli izinler alındı. Çalışmaya uygun görülen katılımcılar bilgilendirildikten sonra onay formu imzalatılarak çalışmaya dahil edildi.

3.2. Araştırmaya Katılan Kişi Sayısının Belirlenmesi

Çalışma öncesi yapılan denemelerde elde edilen verilerden yola çıkarak örneklem sayısı Gpower isimli bilgisayar programı kullanılarak belirlendi. Bu amaçla, bağımlı gruplar için (ANOVA; Repeated measures, between factors) yapılan power analizi sonucu tip 1 hata (α) 0.05, tip 2 hata (β) 0.20 (Güç=0.80) ve etki büyüklüğü (d) 0,5 olarak kabul edildiğinde örneklem sayısı 27 kişi olarak hesaplandı. Aşırı uç değerlerden kaynaklı yaşanabilecek olumsuzlukları önlemek amacıyla çalışmaya 30 katılımcı dahil edildi.

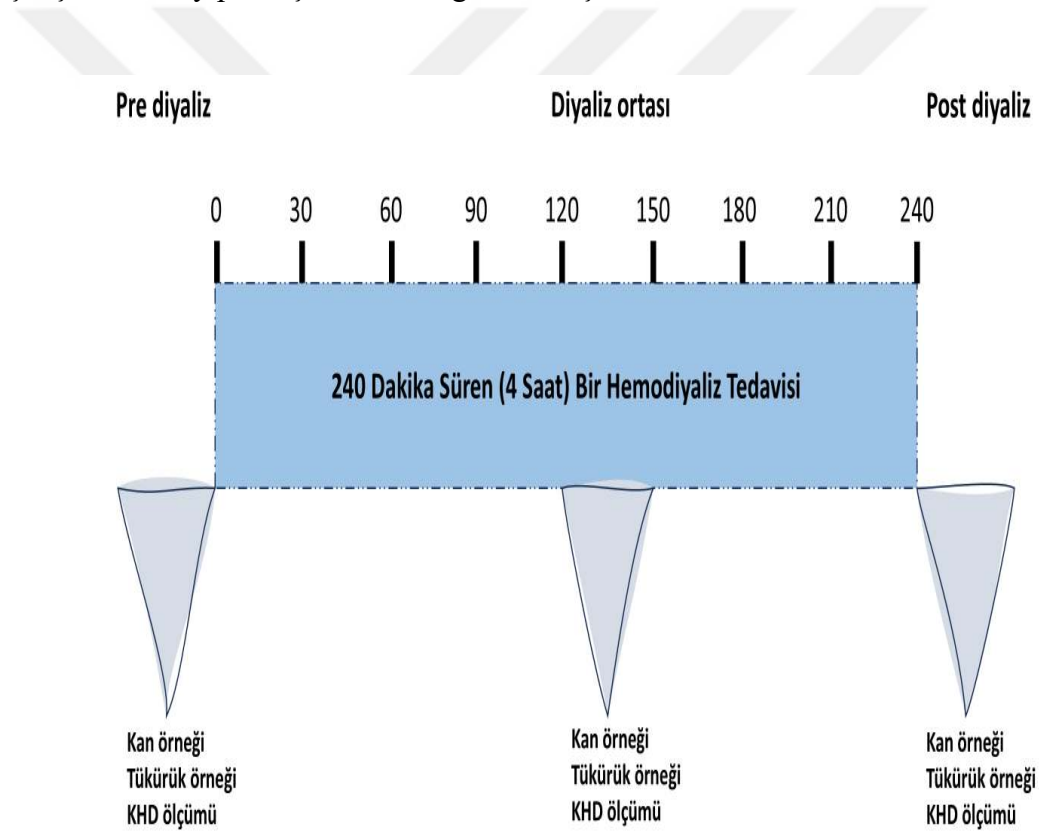
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya Nefroloji kliniğinde takip edilen ve İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hemodiyaliz Ünitesinde Hemodiyaliz tedavisi alan 22-67 yaş aralığındaki 30 KBY hastası dahil edildi. Katılımcıların yaş aralığı birbirlerine yakın olacak şekilde seçilmiş olup katılımcılara ait demografik veriler ile varsa ek hastalığı, hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar ve tedavi programına ilişkin bilgiler not alındı. Çalışmaya en az 1 yıldır düzenli bir şekilde hemodiyaliz tedavisi alan hastalar seçildi.

Çalışmaya yakın bir tarihte böbrek nakli tedavisi olacak olan hastalar, Hepatitten dolayı glomerülonefrit tedavisi alanlar ve ek olarak kalp yetmezliği tanısı almış kişiler çalışmaya alınmadı. Numuneler toplanmadan yarım saat öncesine kadar su hariç herhangi bir yiyecek ve içecek tüketimine izin verilmedi ve bulaşıcı bir hastalık riski taşıyan kişiler de çalışma kapsamının dışında tutuldu.

3.4. Deney Prosedürü

Diyaliz tedavisi alan hastalar, haftanın 3 günü (Pazartesi, Çarşamba ve Cuma) hastaneye geldiler ve hastalar öğleden önce ve öğleden sonra olacak şekilde 15'er kişiydi. Öğleden önceki tedavi seansı 7:30 da başlayıp 11:30 da bitiyordu ve öğleden sonraki seans 12:30-16:30 arasındaydı. Hastalardan diyalizden hemen önce kan ve tükürük örneği alındı, EKG çekilerek KHD ölçümü yapıldı. Diyalizin 2. saati dolduktan sonra yarım saat içerisinde ve diyaliz bittikten hemen sonraki yarım saat içinde aynı örnekler ve ölçümler tekrarlandı. Tükürük örnekleri toplanmadan önceki yarım saat hastalar hiçbir gıda ve sıvı (su hariç) tüketmedi. Toplanan kan örneklerinden hemogram, üre (BUN), ürik asit ve kreatinin çalışılırken, tükürük örneklerinde ise yine BUN, ürik asit, kreatinin ve kortizol çalışıldı. Deney planı Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



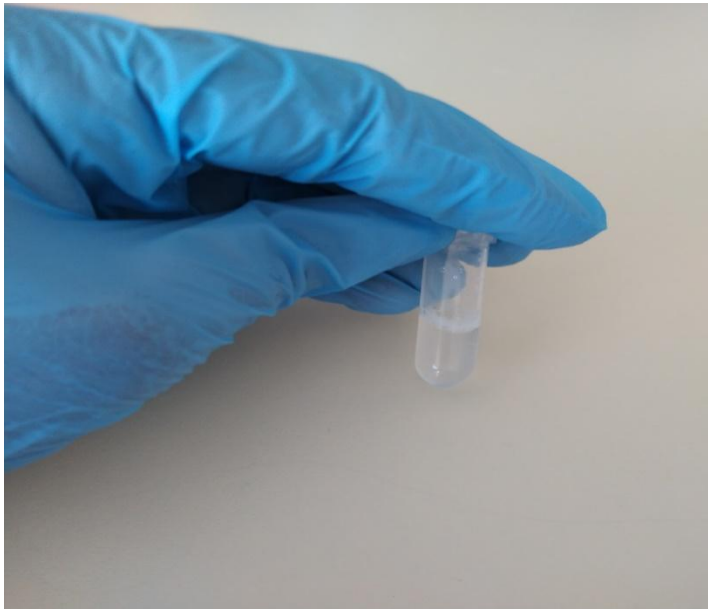
Şekil 3.1. Deney Planı.

3.5. Örneklerin Toplanması

Hastalardan sırayla kan ve tükürük örnekleri alındı, ardından EKG çekimi yapıldı. Numunelerin toplanması ve EKG kaydının alınması İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hemodiyaliz biriminde yapıldı. Örneklerin toplanması ve çekimler, hastalar uzanır pozisyondayken gerçekleştirildi, hiçbir hastaya zarar verilmedi. Deney sırasında hastalardan alınan kan ve tükürük örnekleri Şekil 2.3 ve Şekil 3.3'te gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Hastalardan alınan kan örneği.



Şekil 3.3. Hastalardan alınan tükürük örneği.

3.6. Serum Analizi

Kan örnekleri, serum kreatinin, BUN ve ürik asit (UA) düzeylerini ölçmek amacıyla toplandı ve +4°C'de muhafaza edilerek aynı gün içinde TÖTM merkez laboratuvarına teslim edildi. Hastane kayıt sistemine dahil olan katılımcıların numuneleri otomatik sistemlerle analiz edilirken, kayıtlı olmayan katılımcıların numuneleri için hastaneden sağlanan barkodlarla manuel olarak rutin analiz gerçekleştirildi. Analizler, Beckman Coulter markasına ait AU5800 model cihaz ve aynı markanın kitleri ile yapıldı. Elde edilen analiz sonuçlarına, hastane veri tabanından ad-soyad veya barkod numarası kullanılarak erişim sağlandı.

3.7. Tükürük Örneği Toplama Prosedürü

Her katılımcı için 1,5 ml kapasiteli iki adet Eppendorf tüpü hazırlandı ve tüplerin üzerine katılımcıların isimlerinin yazılı olduğu etiketler yapıştırıldı. Örneklerin toplanmasından önce, katılımcılara prosedürle ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve uygulama, araştırmacı tarafından birebir gösterildi. Tükürük örnekleri, pasif akış yöntemi (passive drool) kullanılarak toplandı (125). Bu yöntemle katılımcılar, çenelerini eğerek ağızlarında biriken tükürüğün tüplere kendiliğinden akmasını sağladı. Deney sırasında bir hastadan tükürük örneği toplama anı Şekil 3.4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.4. Tükürük örneği toplama aşaması.

3.8. Tükürük Kreatinin, Üre ve Ürik Asit Analizi

Laboratuvarda -20°C'de saklanan tükürük örnekleri, analiz öncesinde oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Örneklerdeki partiküllerin çöktürülmesi amacıyla, 15000 RPM'de 5 dakika süreyle santrifüj işlemi uygulandı. Ardından, tükürüğün süpernatant kısmından 1 ml alınarak, eşit miktarda distile su ile 1:1 oranında seyreltilip etiketlenmiş cam tüplere aktarıldı. Hazırlanan tüpler, TÖTM merkez laboratuvarına analiz için teslim edildi. Kreatinin, üre ve ürik asit seviyelerinin ölçümü, spektrofotometrik analiz yöntemiyle Beckman Coulter marka AU5800 modeli cihaz kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler, Beckman marka test kiti ile analiz edildi.

3.9. Tükürük Kortizol Analizi

Tükürükteki kortizol düzeyleri, kortizol testi kullanılarak analiz edildi. Bu işlemde, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Enzim İmmunoassay Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarı tarafından üretilen Y-İmmunotek markalı enzim immünoassay kiti kullanıldı. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle gerçekleştirilen test, kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Laboratuvarda üretilen kortizol kitinin çalışıldığı bir ELISA plakası Şekil 3.5'te gösterilmiştir.

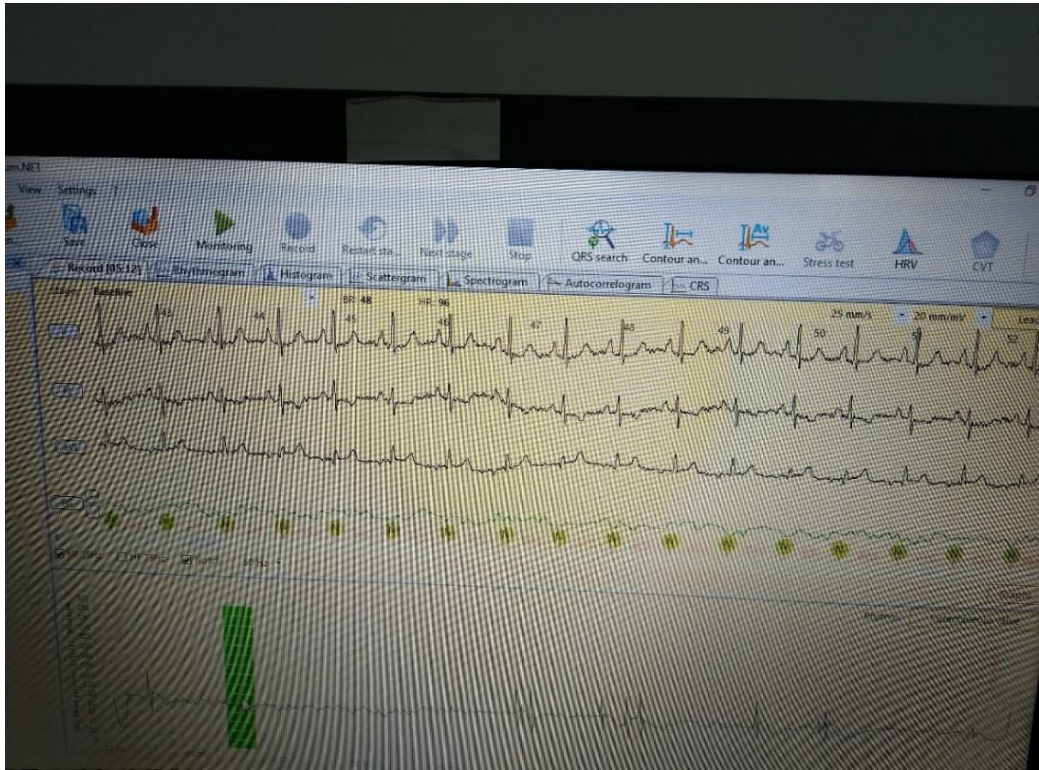


Şekil 3.5. Kortizol ölçümü yapılmış bir ELISA test plakası.

3.10. Kalp Hızı Değişkenliğinin (KHD) Ölçümü

Katılımcılardan kan ve tükürük örnekleri alındıktan sonra, KHD'ni değerlendirmek amacıyla EKG çekimi gerçekleştirildi. Çekim sırasında, katılımcılara konuşmamaları, hareket etmemeleri, düzenli bir şekilde nefes alıp vermeleri ve gözlerini kapalı tutarak uzanmaları gerektiği konusunda bilgilendirme yapıldı. Elektrotların iletkenliğini artırmak amacıyla elektrotlara jel uygulandı ve bu elektrotlar katılımcıların el ve ayak bileklerine yerleştirildi. Çekim işlemi, Neurosoft EKG cihazı ve Poly-Spectrum yazılımı kullanılarak 5 dakika süreyle gerçekleştirildi. EKG çekimi sonucunda, KHD'ye ilişkin veriler toplandı.

Bu yöntemin doğruluğunu artırmak adına katılımcıların çevresel faktörlerden etkilenmemesi için sessiz bir ortam sağlanmıştır. Ayrıca, KHD ölçümü sırasında katılımcının fiziksel stres seviyesini azaltmak amacıyla işlem öncesinde birkaç dakikalık dinlenme süresi verilmiştir. Neurosoft cihazının ileri teknolojisi, sinyal kalitesinin yüksek olmasını ve verilerin güvenilirliğini sağlamaktadır. Bu ölçümler, kalp ritim dinamiklerinin incelenmesi için temel bir araç olmakla birlikte, stres, yorgunluk ve hastalıkların tanı ve takibinde de kullanılmaktadır. Deney sırasında çekilen bir EKG'nin görüntüsü Şekil 3.6'da gösterilmiştir.



Şekil 3.6. Hastalardan alınmış bir EKG'in görüntüsü.

3.11. Verilerin İstatiksel Analizi

Mevcut çalışmada tek bir grup bulunmakla birlikte 30 katılımcıdan örnek toplandı. İstatistiksel analizler için veriler IBM SPSS Statistics 27.0.1. programı kullanılarak çalışıldı. Elde edilen bulgular normal dağılım göstermediği için Friedman'ın 2 yönlü varyans analizi kullanıldı. Ayrıca hemodiyalizden önce, hemodiyalizin ortası ve sonundaki veriler ikili olarak karşılaştırıldı. Her bir istatistik grubunun, ortalama, standart sapma ve minimum maksimum değerleri gibi tanımlayıcı değerleri tablolar halinde verildi. Farklı grupların birbiriyle olan korelasyonları için Spearman testi uygulandı ve korelasyonlar grafik halinde de gösterildi.



4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde hemodiyaliz tedavisi alan toplam 30 hasta katılmıştır ve her hasta en az 1 yıl, en fazla 22 yıldır tedavi gören hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya akut böbrek hasarı sonucu böbrek yetmezliği olan, bulaşıcı hastalığı bulunan ve yakın bir zamanda böbrek nakli olacak hastalar alınmamıştır. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların demografik özellikleri.

Demografik Veriler	
	n
Katılan Birey Sayısı	30
Yaş	
Ortalama	47
En Küçük Değer	22
En Büyük Değer	67
Cinsiyet	
Kadın	14
Erkek	16

4.2. Hemodiyaliz Öncesi Hastaların Hemogram Değerleri

Katılımcılardan diyaliz öncesi alınan kan numunelerinin hemogram değerleri aşağıda ortalama ve en küçük- en büyük değerler şeklinde Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’te gösterilmiştir. Hastaların eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri referans aralığının altında gözlenmiştir.

Tablo 4.2. Erkek hastaların hemodiyaliz öncesi hemogram değerleri.

Hemogram Parametreleri	Değerler
WBC ($10^3/uL$)	6.23 (4.18-9.18)
RBC ($10^6/uL$)	3.83 (2.86-5.82)
HGB (g/dL)	11 (8.8-14.3)
HCT (%)	34.07 (26.3-42.3)
MCV (fL)	90.23 (75.5-101)
MCH (pg)	29.59 (23.7-34.6)
MCHC (g/dL)	32.77 (29.7-35.5)
PLT ($10^3/uL$)	181 (73-325)
PDW (fL)	11.88 (9.2-17.4)

MPV (fL)	10.24 (8.8-11.5)
P-LCR (%)	28.14 (21.6-38.9)
PCT (%)	0.19 (0.1-0.34)
NEUT (10 ³ /uL)	4.13 (2.76-7.37)
LYMPH (10 ³ /uL)	1.49 (0.92-2.38)
MONO (10 ³ /uL)	0.53 (0.35-0.72)
EO (10 ³ /uL)	0.22 (0.10-0.52)
BASO (10 ³ /uL)	0.04 (0.02-0.08)
IGG (10 ³ /uL)	0.031 (0.01-0.06)

Tablo 4.3. Kadın hastaların hemodiyaliz öncesi hemogram değerleri.

Hemogram Parametreleri	Değerler
WBC (10 ³ /uL)	7.23 (5.41-9.13)
RBC (10 ⁶ /uL)	3.54 (2.59-4.58)
HGB (g/dL)	10.52 (7.8-15)
HCT (%)	34.76 (24.5-49.8)
MCV (fL)	92.84 (83.5-103.4)
MCH (pg)	30.12 (26.3-33.6)
MCHC (g/dL)	32.4 (31.4-33.9)
PLT (10 ³ /uL)	188 (101-260)
PDW (fL)	13.26 (10.7-16.4)
MPV (fL)	11.9 (9.9-12.6)
P-LCR (%)	33.37 (23.3-45.10)
PCT (%)	0.2 (0.11-0.3)
NEUT (10 ³ /uL)	4.5 (2.44-6.63)
LYMPH (10 ³ /uL)	1.68 (1.01-2.72)
MONO (10 ³ /uL)	0.58 (0.41-0.72)
EO (10 ³ /uL)	0.24 (0.1-0.55)
BASO (10 ³ /uL)	0.04 (0.02-0.07)
IGG (10 ³ /uL)	0.03 (0.02-0.08)

WBC: Akvuyar, **RBC:** Alyuvar, **HGB:** Hemoglobin, **HCT:** Hematokrit, **PLT:** Trombosit, **MCHC:** Ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **MCH:** Ortalama alyuvar hemoglobini, **PCT:** Prokalsitonin, **PDW:** Trombosit dağılım bandı, **BASO:** Bazofil sayısı, **EO:** Eozinofil sayısı, **MONO:** Monosit sayısı, **LYMPH:** Lenfosit sayısı, **NEUT:** Nötrofil sayısı, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **P-LCR:** Trombosit büyük hücre oranı, **IGG:** İmmüoglobülin G sayısı

4.3. Hemodiyaliz Sürecinde Serum Üre, Ürik Asit ve Kreatinin Düzeyleri

Hemodiyaliz sürecinde tedavinin başında, ortasında ve sonunda alınan kan örneklerinde üre (BUN), ürik asit ve kreatinin değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri, uygulanan Friedman testi sonucu oluşan sıra ortalamaları, Friedman istatistiği ve p anlamlılık değerleri Tablo 4.4, Tablo 4.5 ve

Tablo 4.6’da; serum parametrelerinin diyaliz süresince değişimleri de Box plot grafikleri kullanılarak Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’te gösterilmiştir.

Serum örnekleri, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Merkez Biyokimya Laboratuvarı’nda çalışılmış olup, parametrelerin referans aralıkları BUN için (9.8-20.1), ürik asit için (2.4-5.7), kreatinin için ise (0.57-1.11) mg/dL’dir.

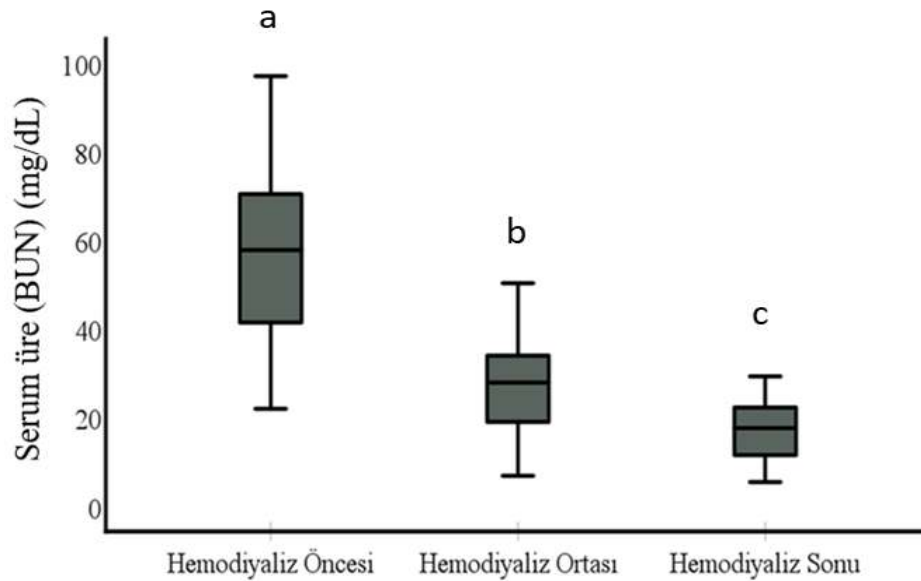
Tablo 4.4. Hemodiyaliz sürecinde serum üre (BUN) düzeyleri (mg/dL).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	Sıra Ort.	P	X ²
Hemodiyaliz Öncesi	57.14	18.77	22.1-97.1	2.97	0.001***	
Hemodiyaliz Ortası	27.54	10.66	7-50.46	2	0.001***	56.06
Hemodiyaliz Sonu	17.65	6.86	5.6-29.43	1.03	0.001***	

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

X²: Friedman testi istatistiği.

Serum kan üre azotu değerleri ve diğer tüm değerler, normal dağılım göstermedikleri için Friedman testi uygulanmıştır. Test sonucunda her 3 zaman diliminden alınarak bakılan üre (BUN) değerleri arasında anlamlı olarak fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Hemodiyaliz öncesi kan üre azotu değerleri, referans aralığının çok fazla üstünde gözlenmiş olup, diyalizin ortasında ve sonunda normal değer aralığına yaklaşmıştır.



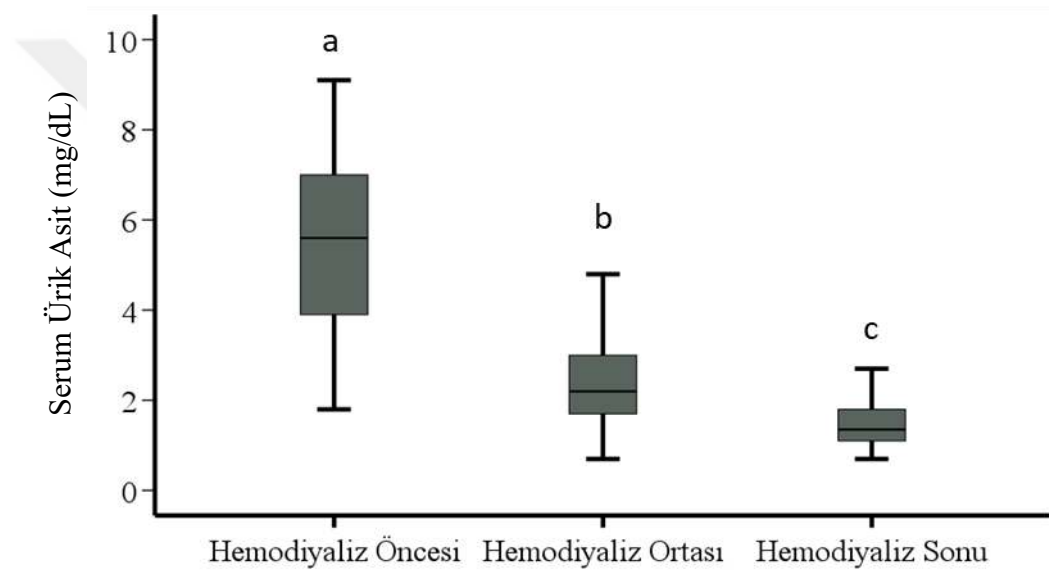
Şekil 4.1. Hemodiyaliz sırasında serum üre (BUN) değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.

Tablo 4.5. Hemodiyaliz sürecinde serum ürik asit düzeyleri (mg/dL).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	Sıra Ort.	P	X ²
Hemodiyaliz Öncesi	5.41	1.98	1.98-9.1	3	0.001***	
Hemodiyaliz Ortası	2.36	0.98	0.7-4.8	1.95	0.001***	58.61
Hemodiyaliz Sonu	1.43	0.52	0.7-2.7	1.05	0.001***	

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Test sonucunda her 3 zaman diliminden alınarak bakılan serum ürik asit değerleri arasında anlamlı olarak fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Hemodiyaliz süresince ürik asit değerleri, normal referans aralığında bulunmuş olup tedavi boyunca değerler azalmıştır.

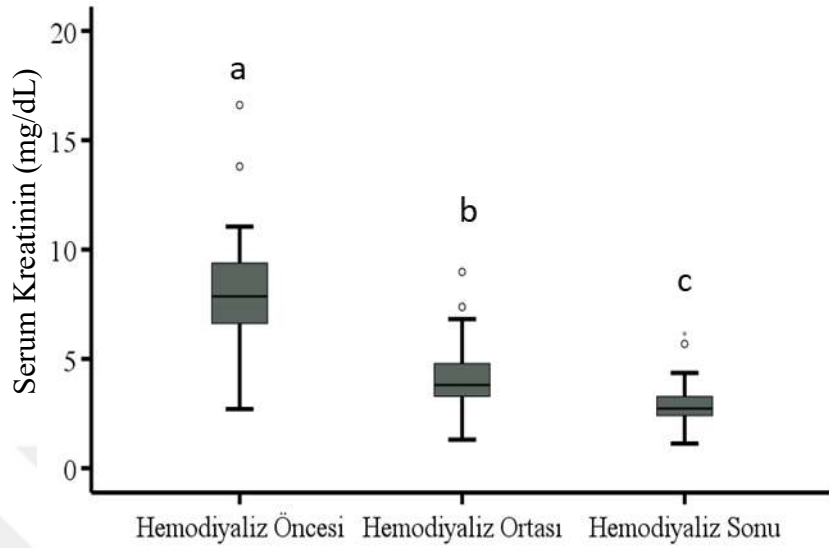
**Şekil 4.2.** Hemodiyaliz sırasında serum ürik asit değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.**Tablo 4.6.** Hemodiyaliz sürecinde serum kreatinin düzeyleri (mg/dL).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	Sıra Ort.	P	X ²
Hemodiyaliz Öncesi	7.98	2.83	2.71-16.61	2.97	0.001***	
Hemodiyaliz Ortası	4.09	1.63	1.31-8.98	1.97	0.001***	54.2
Hemodiyaliz Sonu	2.97	1.06	1.13-6.15	1.07	0.001***	

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Test sonucunda her 3 zaman diliminden alınarak bakılan serum kreatinin değerleri arasında anlamlı olarak fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Hemodiyaliz öncesi kreatinin

değerleri, referans aralığının çok fazla üstünde gözlenmiş olup, diyalizin ortasında ve sonunda giderek azalmıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hemodiyaliz sırasında serum kreatinin değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.

4.4. Hemodiyaliz Sürecinde Tükürük Üre, Ürik Asit ve Kreatinin Düzeyleri

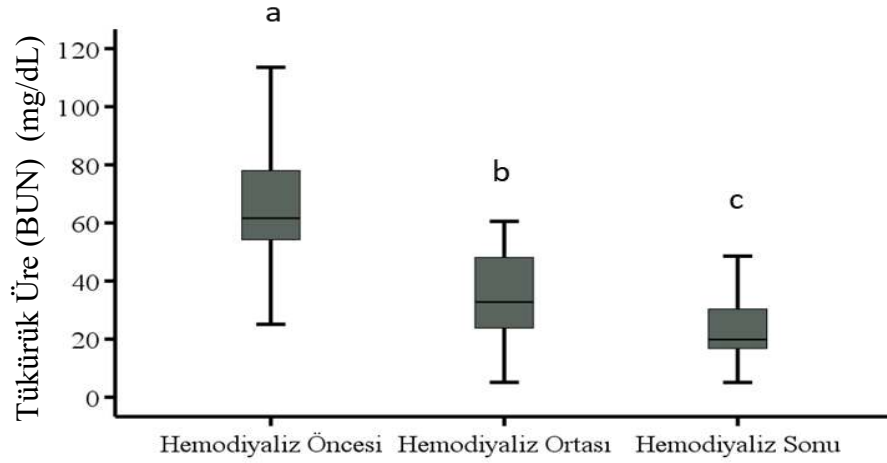
Hemodiyaliz sürecinde tedavinin başında, ortasında ve sonunda alınan tükürük örneklerinden kan üre azotu, ürik asit ve kreatinin değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri, uygulanan Friedman testi sonucu oluşan sıra ortalamaları, Friedman istatistiği ve p anlamlılık değerleri Tablo 4.7, Tablo 4.8 ve Tablo 4.9’da, tükürük parametrelerinin diyaliz süresince değişimleri de Box plot grafikleri kullanılarak Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hemodiyaliz sürecinde tükürük üre (BUN) düzeyleri (mg/dL)

	Ortalama	St.Sapma	Min-Maks	Sıra Ort.	P	X ²
Hemodiyaliz Öncesi	67.3	23.41	25.1-113.5	2.97	0.001***	
Hemodiyaliz Ortası	33.91	14.59	5.14-60.55	1.93	0.001***	52.46
Hemodiyaliz Sonu	23.96	11.98	5.11-48.6	1.10	0.001***	

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Test sonucunda her 3 zaman diliminden alınarak bakılan tükürük kan üre azotu değerleri arasında anlamlı olarak fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Hemodiyaliz öncesi üre (BUN) değerleri, tedavi boyunca giderek azalmıştır (Şekil 4.4).



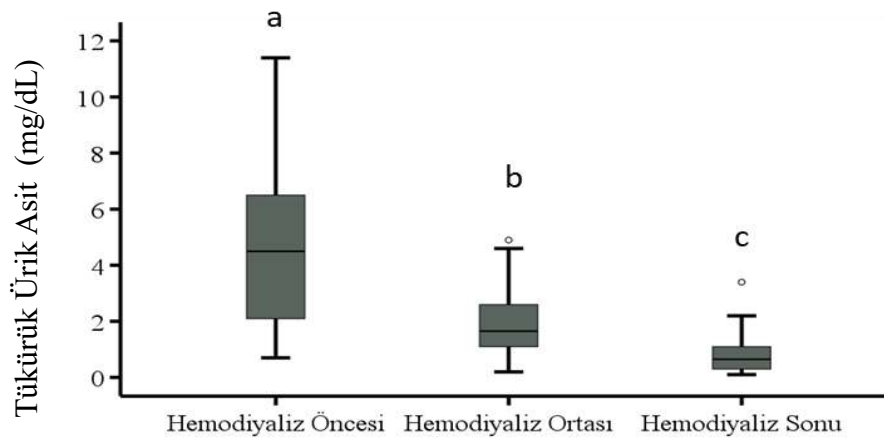
Şekil 4.4. Hemodiyaliz sırasında tükürük üre (BUN) değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.

Tablo 4.8. Hemodiyaliz sürecinde tükürük ürik asit düzeyleri (mg/dL)

	Ortalama	St.Sapma	Min-Maks	Sıra Ort.	P	X ²
Hemodiyaliz Öncesi	4.49	2.94	0.7-11.4	2.97	0.001***	
Hemodiyaliz Ortası	1.93	1.34	0.2-4.9	2.03	0.001***	58.67
Hemodiyaliz Sonu	0.86	0.8	0.1-3.4	1.0	0.001***	

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Test sonucunda her 3 zaman diliminde alınarak bakılan tükürük ürik asit değerleri arasında anlamlı olarak fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Hemodiyaliz sırasındaki değerler, tedavi boyunca giderek azalmıştır (Şekil 4.5).



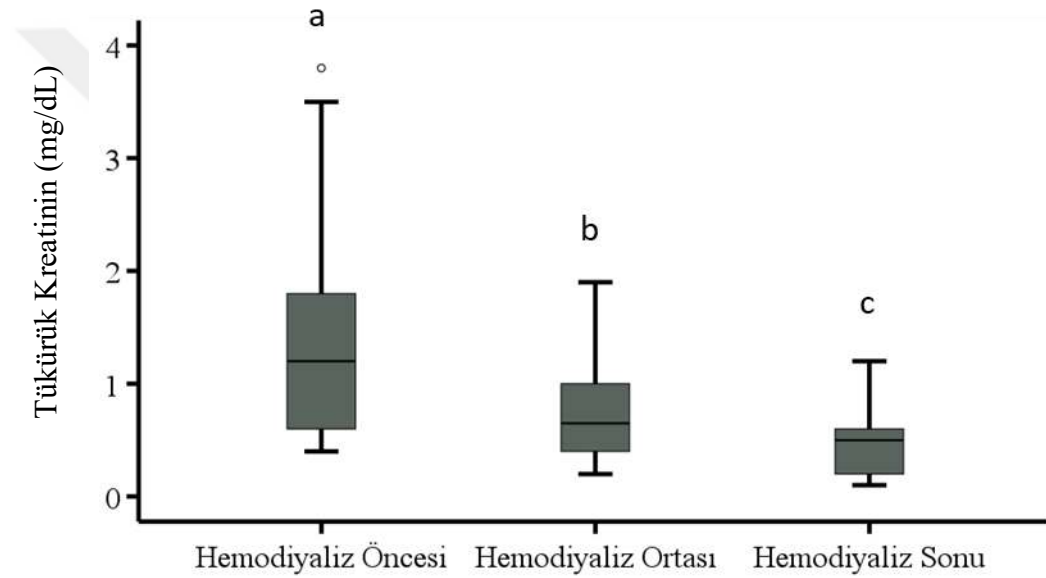
Şekil 4.5. Hemodiyaliz sırasında tükürük ürik asit değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.

Tablo 4.9. Hemodiyaliz sürecinde tükürük kreatinin düzeyleri (mg/dL).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	Sıra Ort.	P	X ²
Hemodiyaliz Öncesi	1.42	1.01	0.4-3.8	2.82	0.001***	
Hemodiyaliz Ortası	0.82	0.51	0.2-1.9	2.03	0.002**	44.69
Hemodiyaliz Sonu	0.47	0.28	0.1-1.2	1.15	0.001***	

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Test sonucunda her 3 zaman diliminde alınarak bakılan tükürük kreatinin değerleri arasında anlamlı olarak fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Hemodiyaliz sırasındaki değerler, tedavi boyunca giderek azalmıştır (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Hemodiyaliz sırasında tükürük kreatinin değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.

4.5. Hemodiyaliz Sürecinde Tükürük Kortizol Düzeyleri

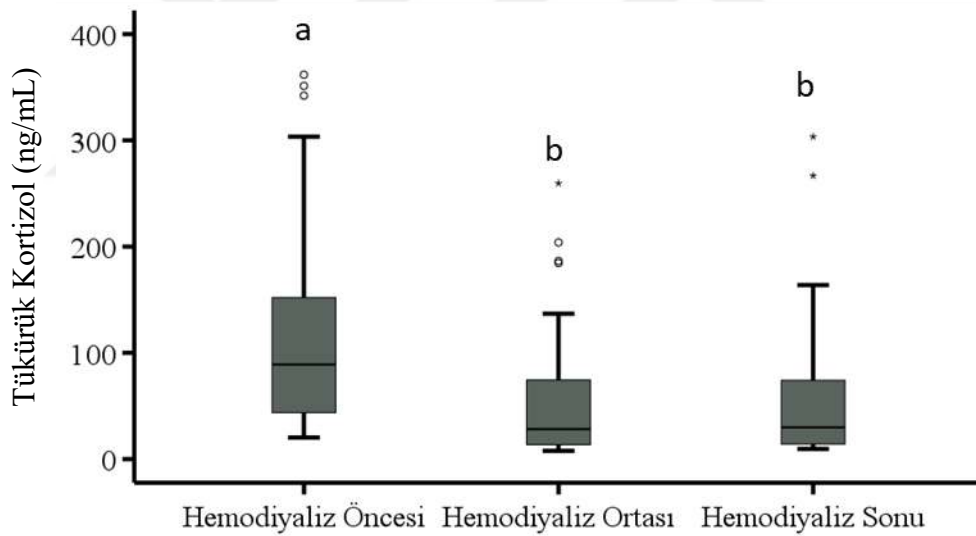
Hemodiyaliz sürecinde tedavinin başında, ortasında ve sonunda alınan tükürük örneklerinden kortizol değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri, uygulanan Friedman testi sonucu oluşan sıra ortalamaları, Friedman istatistiği ve p anlamlılık değerleri Tablo 4.10'da; kortizolün diyaliz süresince değişimi de Box plot grafikleri kullanılarak Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Hemodiyaliz sürecinde tükürük kortizol düzeyleri (ng/mL)

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	Sıra Ort.	P	X ²
Hemodiyaliz Öncesi	121.27	19.01	20.3-361.8	2.83		
Hemodiyaliz Ortası	59.87	12.54	7.77-259.6	1.67	0.001***	31.66
Hemodiyaliz Sonu	63.63	13.84	9.6-303.49	1.50		

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Yapılan Friedman testi sonucu 3 grup arasında genel farklılık anlamlı çıkmış ($p < 0.001$) ve test istatistik değeri 31.66 bulunmuştur. Ayrıca yapılan ikili karşılaştırmalarda hemodiyalizin öncesinde ve sonrasında - hemodiyalizin öncesinde ve sonunda p değeri 0.001'den küçük bulunmuşken hemodiyalizin ortasında ve sonundaki değerler arasında anlamlı bir fark bulunmamış olup p değeri 0.519 bulunmuştur. ($p < 0.05$) Hemodiyalizden önceki değerler çok yüksek olup, tedavinin ortasına doğru giderek azalmıştır.



Şekil 4.7. Hemodiyaliz sırasında tükürük kortizol değerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.

4.6. Hemodiyaliz Sürecinde Zaman Bağımlı Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) Düzeyleri

Hemodiyaliz sürecinde tedavinin başında, ortasında ve sonunda çekilen EKG kayıtlarından alınan zaman bağımlı KHD parametrelerinin (HR, SDNN, RMSSD, CV ve pNN50) ortalamaları, standart sapmaları, minimum - maksimum ve p anlamlılık değerleri

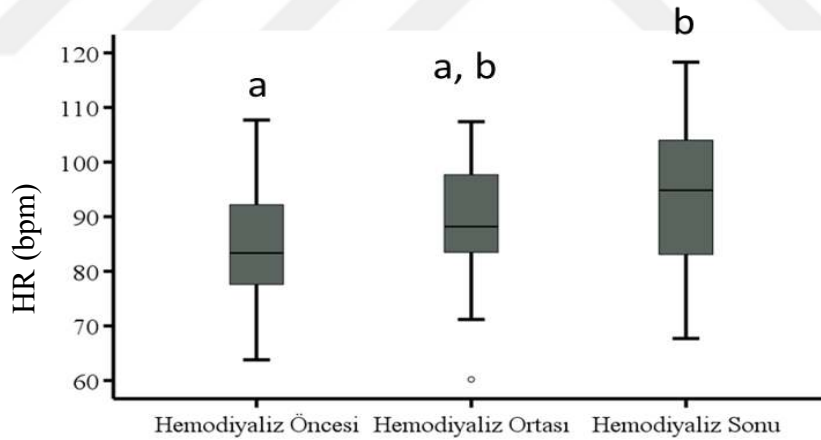
Tablo 4.11, Tablo 4.12, Tablo 4.13, Tablo 4.14 ve Tablo 4.15’te; zaman bağımlı parametrelerin diyaliz süresince değişimi de Box plot grafikleri kullanılarak Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Hemodiyaliz sürecinde HR düzeyleri (bpm).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	Sıra Ort.	P	X ²
Hemodiyaliz Öncesi	84.62	12.43	63.8-107.7	1.63	0.025*	7.4
Hemodiyaliz Ortası	88.86	11.46	60.2-107.4	2.03		
Hemodiyaliz Sonu	93.93	12.86	67.7-118.3	2.33		

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Yapılan Friedman testi sonucu 3 grup arasında genel farklılık anlamlı çıkmış ($p < 0.025$) ve test istatistik değeri 7.4 bulunmuştur. Ayrıca yapılan ikili karşılaştırmalarda sadece hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonu grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuş olup değer $p < 0.05$ ‘ten küçüktür ($p < 0.02$). Tedavi boyunca HR değerleri artış göstermiştir (Şekil 4.8.).



Şekil 4.8. Hemodiyaliz sırasında HR değerlerinin değişimini gösteren Box-plot grafiği.

Tablo 4.12. Hemodiyaliz sürecinde SDNN düzeyleri (ms).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	22.86	16.35	5-60	0.923
Hemodiyaliz Ortası	23.1	17.38	5-65	
Hemodiyaliz Sonu	18.73	12.47	5-53	

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4.13. Hemodiyaliz sürecinde RMSSD düzeyleri (ms).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	17.33	12.4	4-52	0.834
Hemodiyaliz Ortası	19.96	22.52	3-98	
Hemodiyaliz Sonu	15.26	10.48	3-41	

$p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4.14. Hemodiyaliz sürecinde pNN50 düzeyleri (%).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	1.75	2.49	0-11.7	0.71
Hemodiyaliz Ortası	1.5	2.11	0-8.3	
Hemodiyaliz Sonu	2.16	2.96	0-10.9	

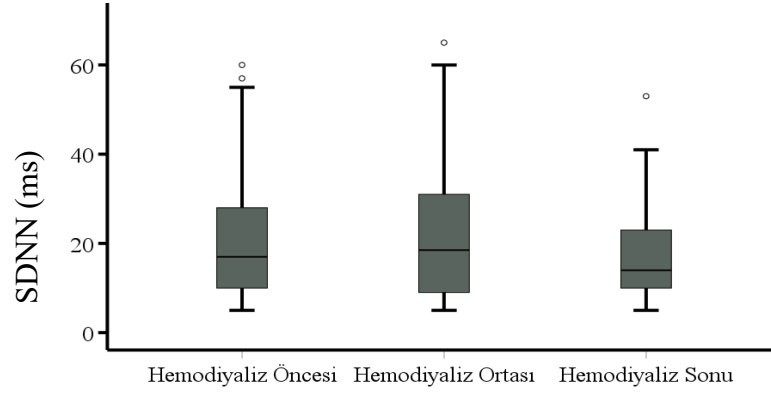
$p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4.15. Hemodiyaliz sürecinde CV düzeyleri (%).

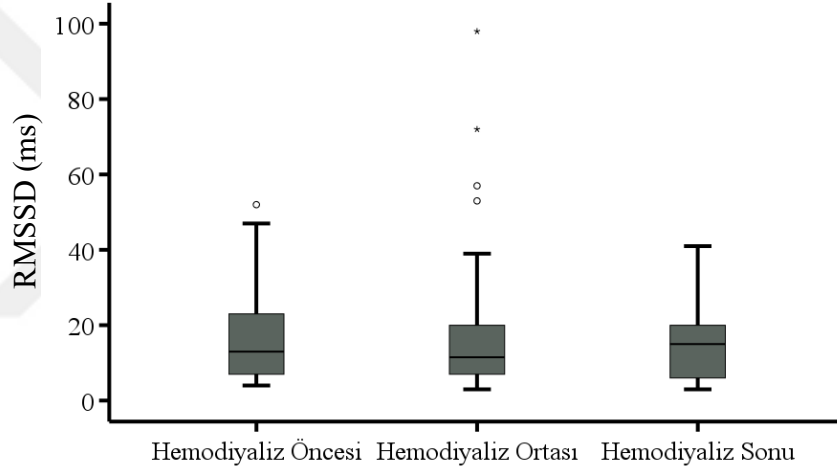
	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	3.1	2.35	0.63-10.17	0.118
Hemodiyaliz Ortası	3.75	3.57	0.82-17.22	
Hemodiyaliz Sonu	2.88	1.85	0.89-7.94	

$p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

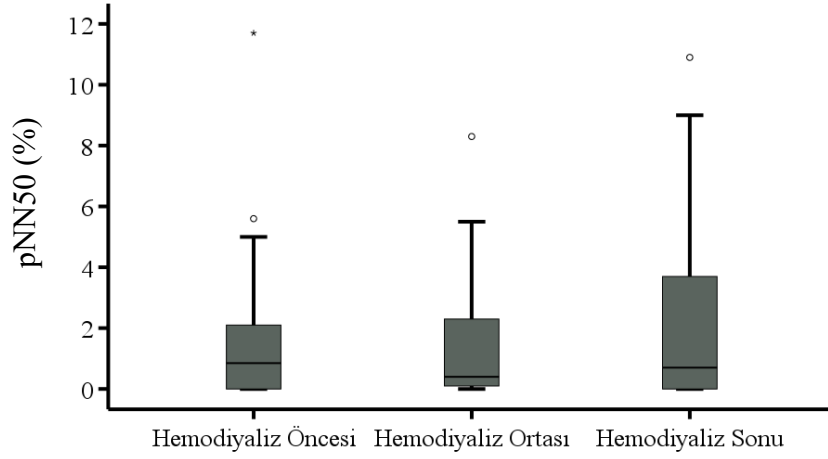
SDNN, RMSSD, pNN50 ve CV parametrelerine uygulanan Friedman'ın 2 yönlü varyans analizleri sonucunda p değerleri bu 4 parametrede de 0.05 ten büyük çıkmıştır ve genel test bu 3 grubun birbirlerinden bir farkının olmadığını ortaya koymuştur. Bu sebeple gruplar arasında çoklu karşılaştırmalar yapılamamıştır ve bu parametrelerin sıra ortalaması ve Friedman değerleri tablolarda gösterilmemiştir ($p<0.05$).



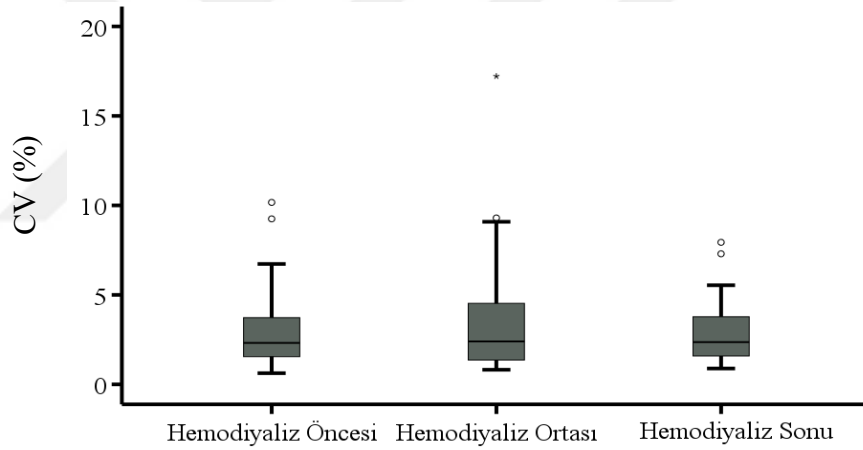
Şekil 4.9. Hemodiyaliz sırasında SDNN değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.



Şekil 4.10. Hemodiyaliz sırasında RMSSD değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.



Şekil 4.11. Hemodiyaliz sırasında pNN50 değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.



Şekil 4.12. Hemodiyaliz sırasında CV değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.

4.7. Hemodiyaliz Sürecinde Frekans Bağımlı Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)

Düzeyleri

Hemodiyaliz sürecinde tedavinin başında, ortasında ve sonunda çekilen EKG kayıtlarından alınan frekans bağımlı KHD parametrelerinin (HF, HFnorm, LF, LFnorm, %HF, %LF, LF/HF, VLF, %VLF ve TP) ortalamaları, standart sapmaları, minimum maksimum ve p anlamlılık değerleri Tablo 4.16, Tablo 4.17, Tablo 4.18, Tablo 4.19, Tablo 4.20, Tablo 4.21, Tablo 4.22, Tablo 4.23 ve Tablo 4.24'te; frekans bağımlı parametrelerin diyaliz süresince değişimi de Box plot grafikleri kullanılarak Şekil 4.13,

Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.19, Şekil 4.20, Şekil 4.21 ve Şekil 4.22’de gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Hemodiyaliz sürecinde HF düzeyleri (ms²)

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	129.9	178.5	13-672	0.126
Hemodiyaliz Ortası	143.8	232.5	6-932	
Hemodiyaliz Sonu	94.8	147.4	4-637	

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4.17. Hemodiyaliz sürecinde HFnorm düzeyleri (n.u.).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	46	19.2	9.9-81.9	0.362
Hemodiyaliz Ortası	42.29	23.91	10.6-92.2	
Hemodiyaliz Sonu	42.41	25.8	7.1-91.4	

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4.18. Hemodiyaliz sürecinde LF düzeyleri (ms²).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	142.13	181.02	10-793	0.72
Hemodiyaliz Ortası	223.83	429.71	18-2248	
Hemodiyaliz Sonu	128.53	162.77	10-743	

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4.19. Hemodiyaliz sürecinde LFnorm düzeyleri (n.u.).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	53.96	19.21	18.1-90.1	0.362
Hemodiyaliz Ortası	58.18	23.5	15.8-94.4	
Hemodiyaliz Sonu	58.01	25.05	10.8-92.9	

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4.20. Hemodiyaliz sürecinde % HF düzeyleri (%).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	22.19	15.41	4.6-75.9	0.088
Hemodiyaliz Ortası	21.07	17.57	1.8-62.2	
Hemodiyaliz Sonu	23.43	23.85	2.7-87.6	

$p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4.21. Hemodiyaliz sürecinde % LF düzeyleri (%).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	22.35	8.4	8.5-40.9	0.587
Hemodiyaliz Ortası	22.66	11.13	4.9-47.1	
Hemodiyaliz Sonu	23.58	12.81	6.7-57.5	

$p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4.22. Hemodiyaliz sürecinde LF/HF düzeyleri (ms^2).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	1.73	1.7	0.22-7.88	0.39
Hemodiyaliz Ortası	2.39	2.21	0.08-7.77	
Hemodiyaliz Sonu	2.59	2.38	0.09-7.9	

$p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4.23. Hemodiyaliz sürecinde VLF düzeyleri (ms^2).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	247.2	269.93	26-1041	0.530
Hemodiyaliz Ortası	438.76	810.1	12-4095	
Hemodiyaliz Sonu	188.6	233.15	13-789	

$p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

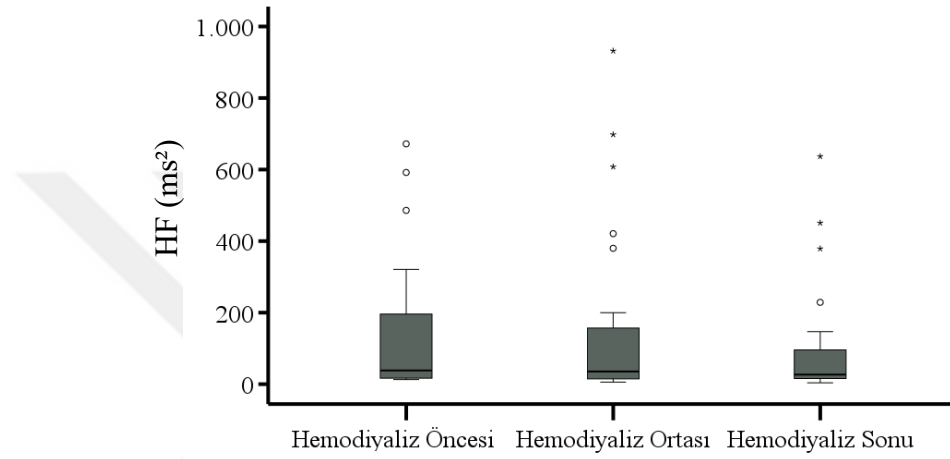
Tablo 4.24. Hemodiyaliz sürecinde TP düzeyleri (ms^2).

	Ortalama	St. Sapma	Min-Maks	P
Hemodiyaliz Öncesi	401.1	484.6	20-2014	0.97
Hemodiyaliz Ortası	374.43	297.83	31-1223	
Hemodiyaliz Sonu	301.6	292.73	38-1032	

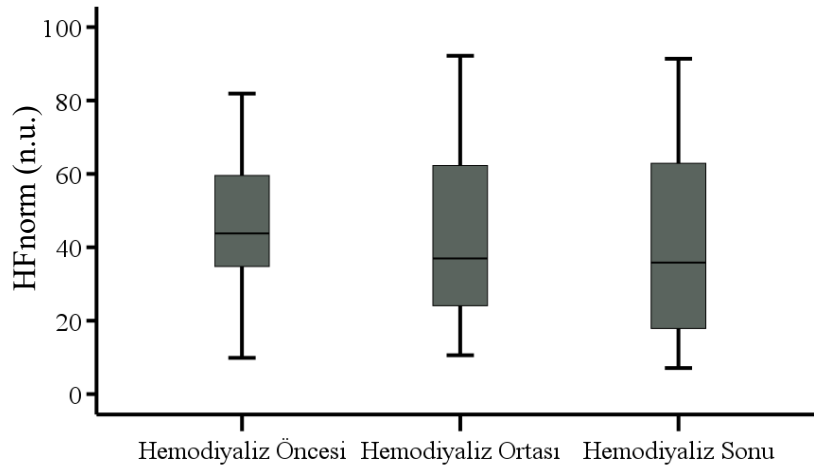
$p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

HF, HFnorm, LF, LFnorm, %HF, %LF, LF/HF, VLF ve TP parametrelerine uygulanan Friedman'ın 2 yönlü varyans analizleri sonucunda p değerleri bu 10 parametrede de 0.05 ten büyük çıkmıştır ve genel test bu parametrelerin 3 farklı zaman diliminde birbirlerinden bir farkının olmadığını ortaya koymuştur.

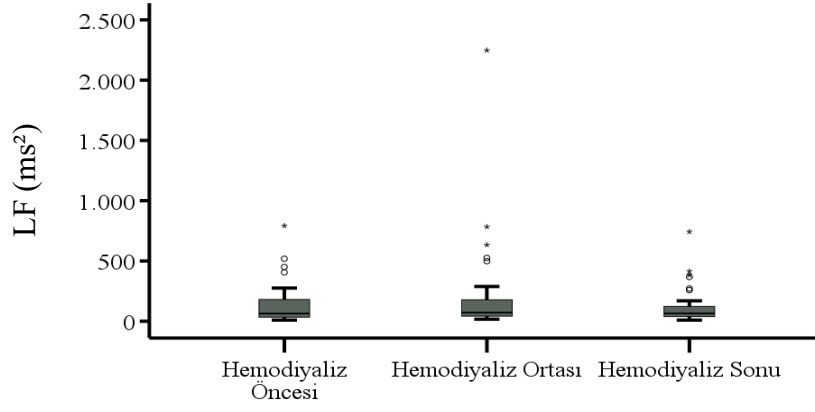
Bu sebeple gruplar arasında çoklu karşılaştırmalar yapılamamıştır ve bu parametrelerin sıra ortalaması ve Friedman değerleri tablolarda gösterilmemiştir ($p < 0.05$).



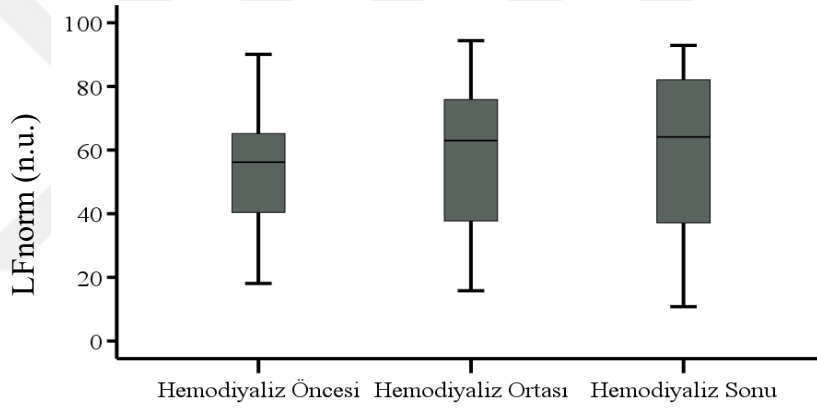
Şekil 4.13. Hemodiyaliz sırasında HF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.



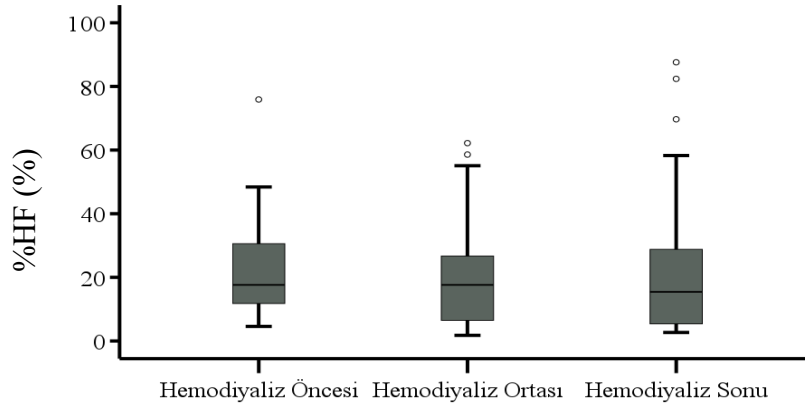
Şekil 4.14. Hemodiyaliz sırasında HFnorm değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.



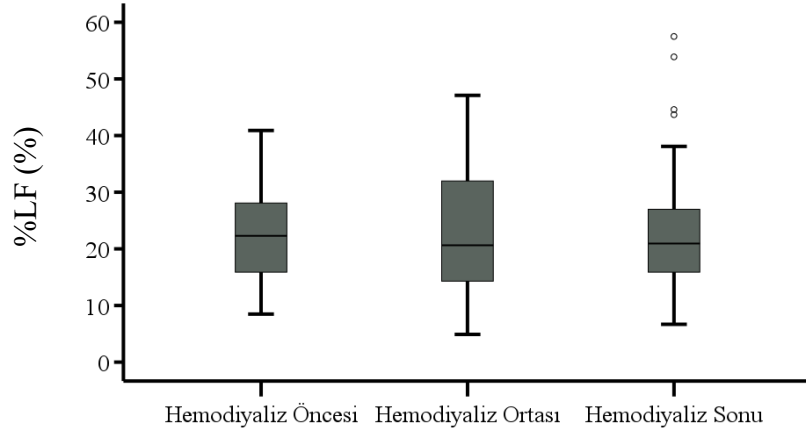
Şekil 4.15. Hemodiyaliz sırasında LF değerlerinin değişimini gösteren Box-pilot grafiği.



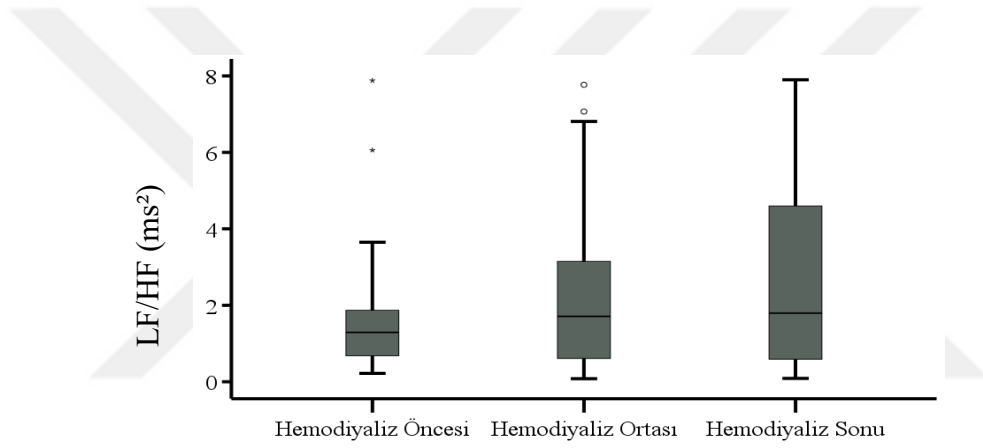
Şekil 4.16. Hemodiyaliz sırasında LFnorm değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.



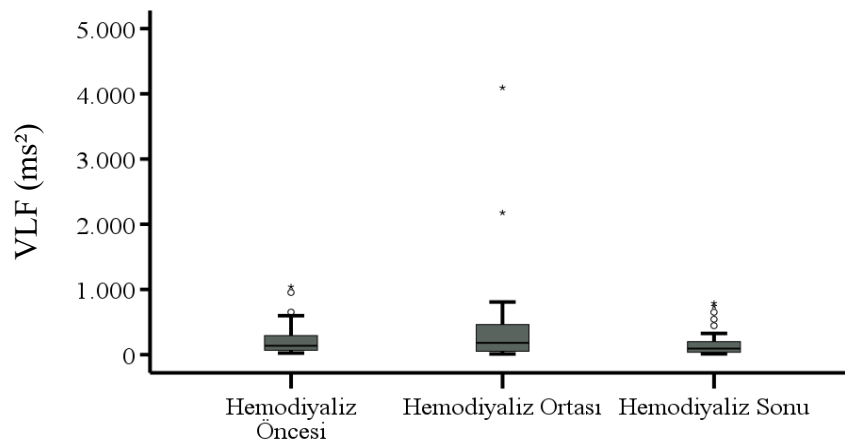
Şekil 4.17. Hemodiyaliz sırasında %HF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.



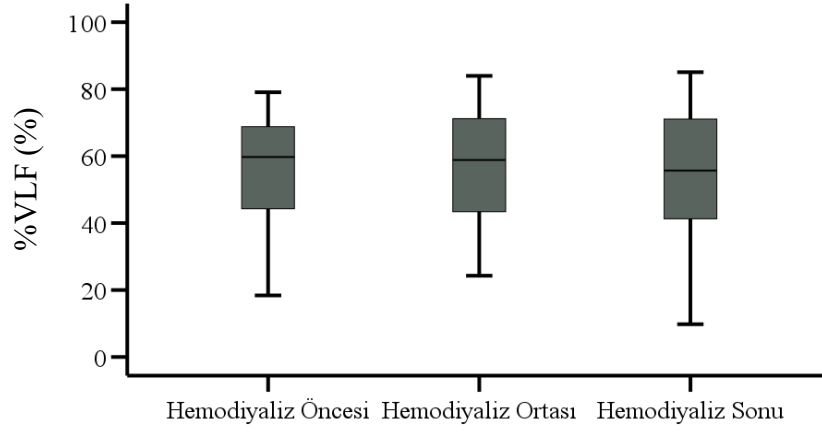
Şekil 4.18. Hemodiyaliz sırasında %LF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.



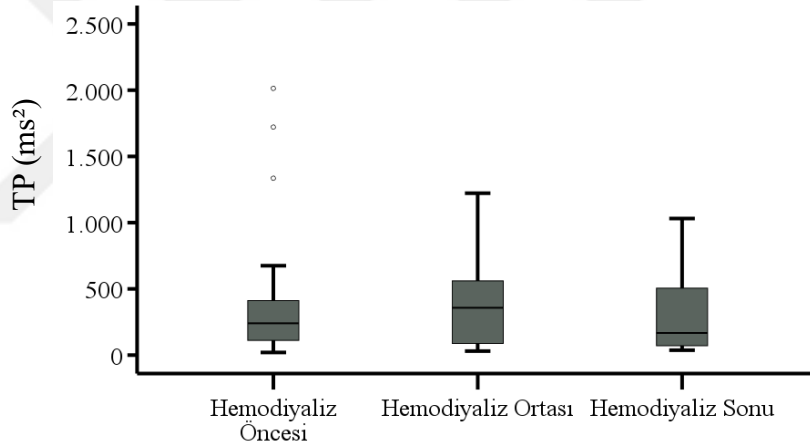
Şekil 4.19. Hemodiyaliz sırasında LF/HF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği



Şekil 4.20. Hemodiyaliz sırasında VLF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.



Şekil 4.21. Hemodiyaliz sırasında %VLF değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.



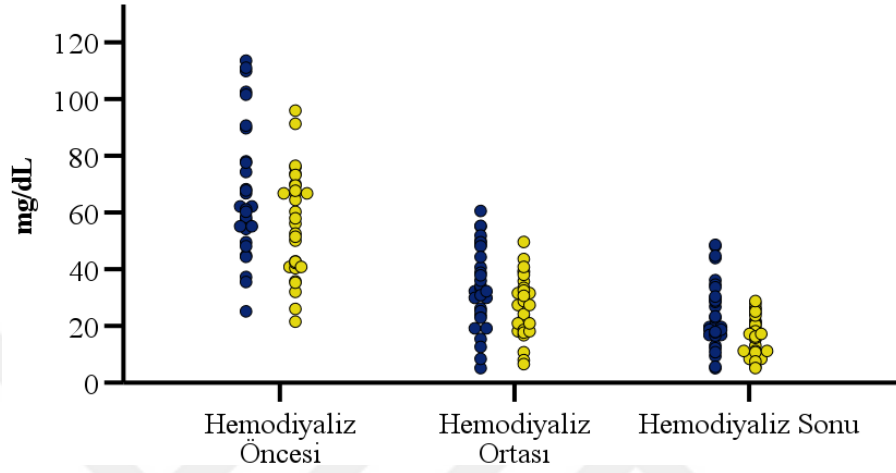
Şekil 4.22. Hemodiyaliz sırasında TP değerlerinin değişimini gösteren Box plot grafiği.

4.8. Hemodiyaliz Sürecinden Elde Edilen Verilerin Korelasyon Analizleri ve Grafikleri

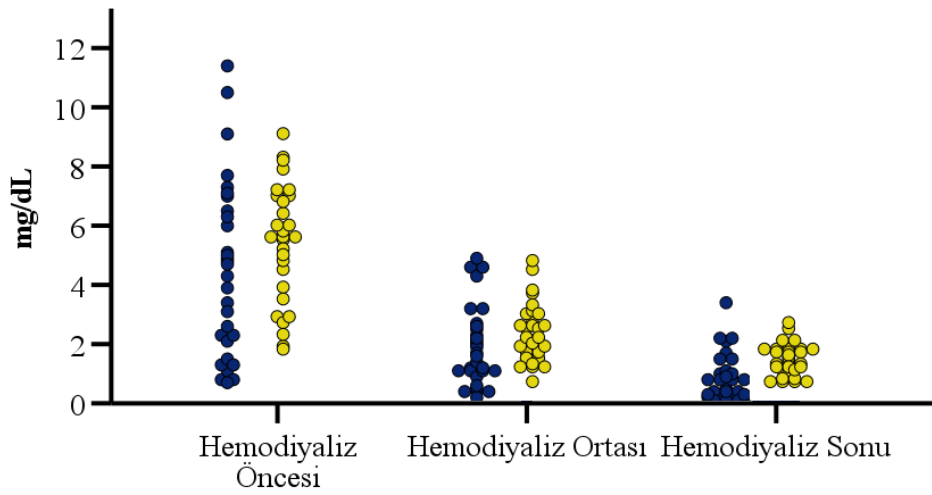
Hemodiyalizin öncesinde, ortasında ve sonunda toplanan serum, tükürük ve KHD verileri arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyonları ile ölçülmüştür. Sonuçlar; tablo, grafik ve açıklamalar ile ifade edilmiştir. Spearman korelasyon katsayısı 0-0.10 arası ilişki yok, 0.10-0.36 arası zayıf ilişki, 0.37-0.69 arası orta düzeyde ilişki, 0.70-0.89 arası kuvvetli ilişki ve 0.90-1.00 arası çok kuvvetli ilişki olarak yorumlanmıştır. Sıfırın üstündeki sonuçlar pozitif ilişki olarak yorumlanırken, sıfırın altındaki sonuçlar ise

negatif ilişki olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda p değerinin 0.05 ten küçük olması anlamlılığı, 0.05 ten büyük olması ise anlamsızlığı göstermektedir.

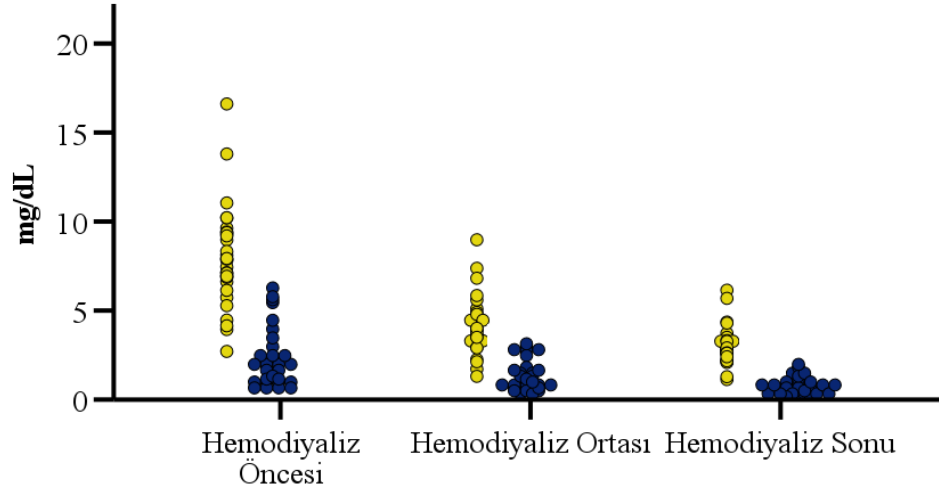
Aşağıda verilen Scatter plot grafiklerinde lacivert değerler tükürükleri yansıtırken, sarı değerler ise serumları yansıtmaktadır (Şekil 4.23, Şekil 4.24, Şekil 4.25).



Şekil 4.23. Üre (BUN) değerlerinin yayılımını gösteren Scatter plot grafiği.



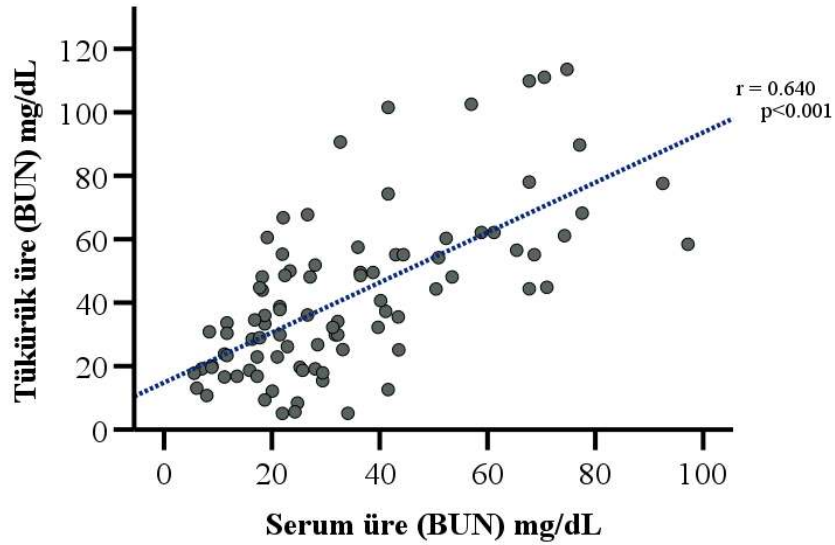
Şekil 4.24. Ürik asit değerlerinin yayılımını gösteren Scatter plot grafiği.



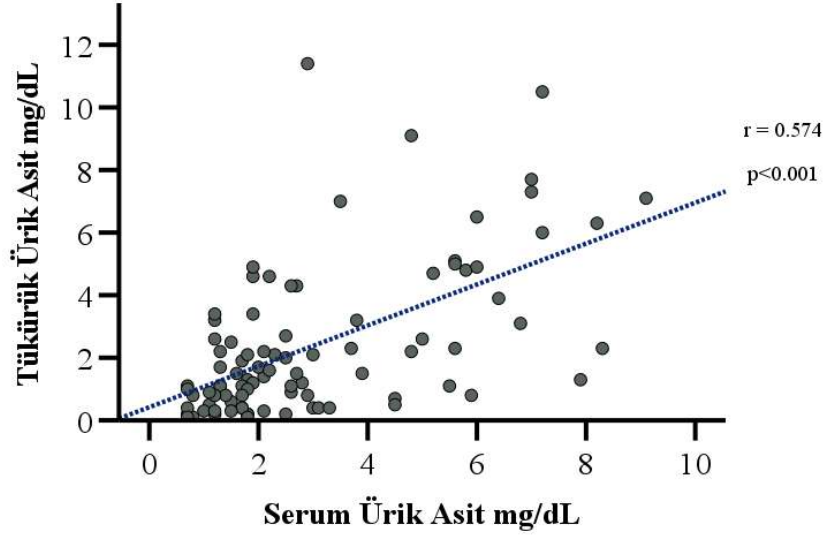
Şekil 4.25. Kreatinin değerlerinin yayılımını gösteren Scatter plot grafiği.

Bundan sonraki tüm grafiklerde ifade edilen **r** değeri **Spearman katsayısını**, **p** değeri ise anlamlılık derecesini ifade eder.

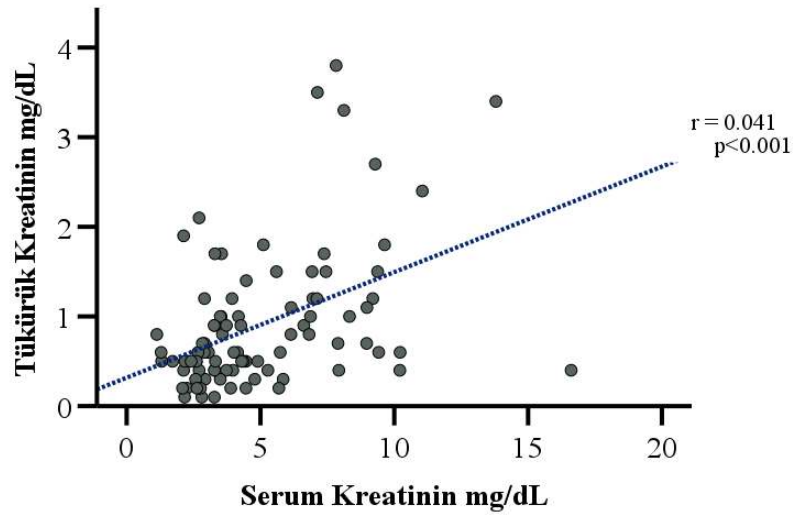
Aşağıdaki grafiklerde üre (BUN), ürik asit ve kreatinin parametrelerinin serum ve tükürük değişkenleri ile arasındaki korelasyonları incelenmiştir. Her 3 korelasyonda da orta seviyede güçlü, pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**p<0.05**).



Şekil 4.26. Serum üre (BUN) ile tükürük üre (BUN) arasındaki korelasyon grafiği.

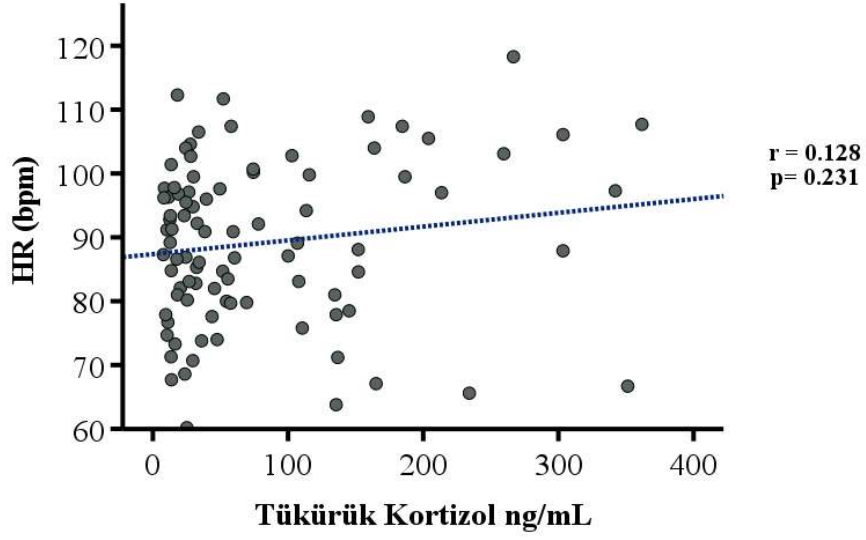


Şekil 4.27. Serum ürik asit ile tükürük ürik asit arasındaki korelasyon grafiği.

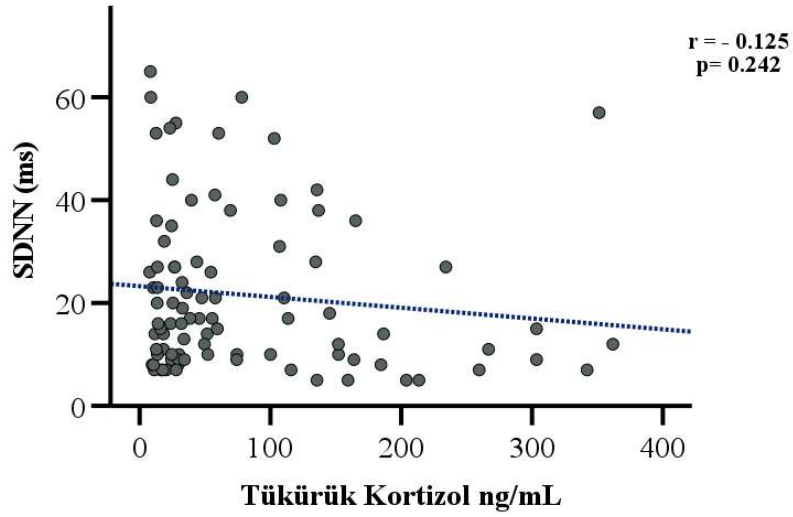


Şekil 4.28. Serum kreatinin ile tükürük kreatinin arasındaki korelasyon grafiği.

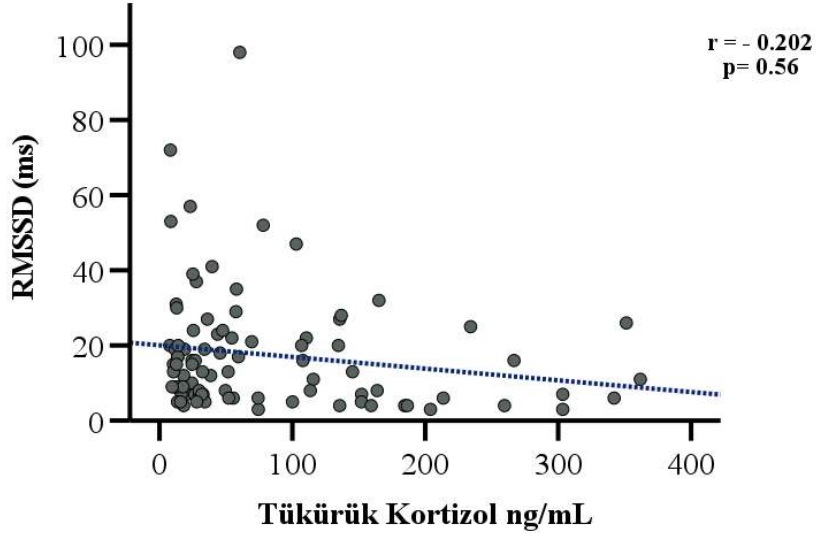
Aşağıda tükürük kortizol ile zaman bağımlı KHD parametreleri (HR, SDNN, RMSSD ve Pnn50) arasındaki korelasyonlar grafik şeklinde gösterilmiştir (Şekil 4.29, 4.30, 4.31 ve 4.32). Her 4 korelasyonda da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p < 0.05$).



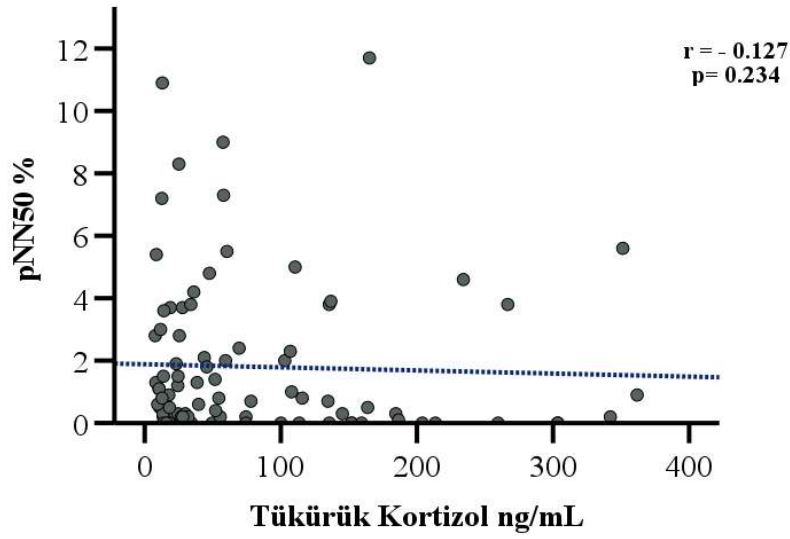
Şekil 4.29. Kortizol ile HR arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.30. Kortizol ile SDNN arasındaki korelasyon grafiği.

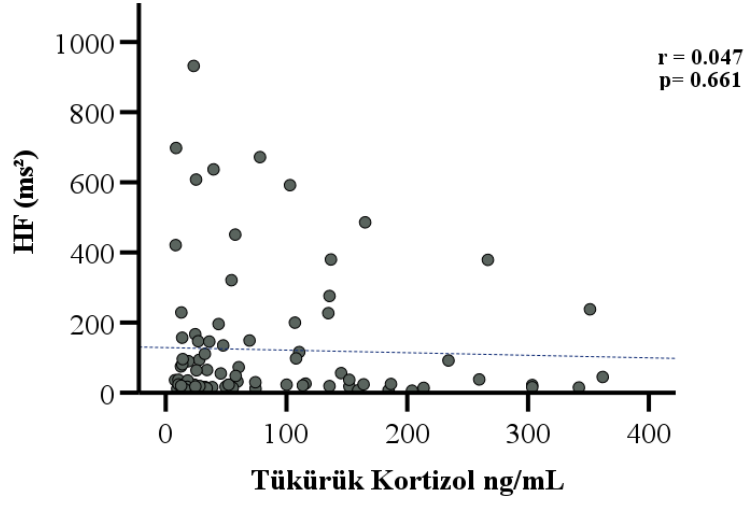


Şekil 4.31. Kortizol ile RMSSD arasındaki korelasyon grafiği.

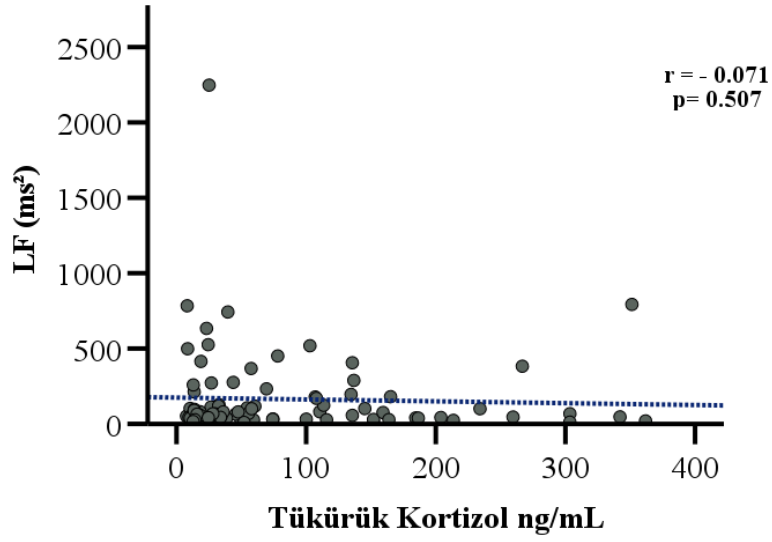


Şekil 4.32. Kortizol ile Pnn50 arasındaki korelasyon grafiği.

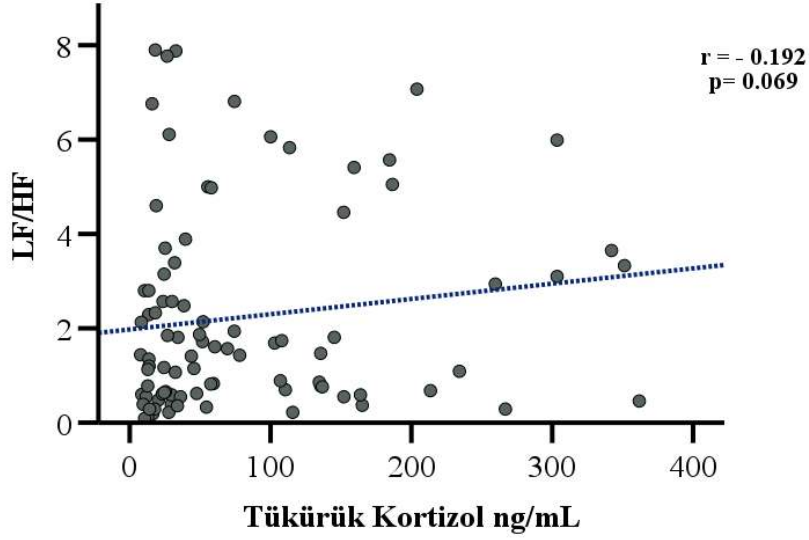
Tükürük kortizol ile frekans bağımlı KHD parametreleri (HF, LF, HF/LF, TP) korelasyon ilişkisi açısından karşılaştırılmış, her bir karşılaşma sonucunda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Şekil 4.33, Şekil 4.34, Şekil 4.35, Şekil 4.36).



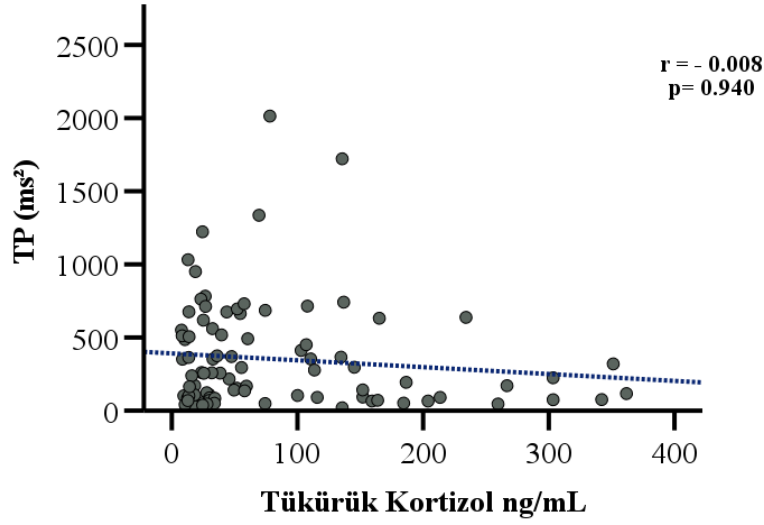
Şekil 4.33. Kortizol ile HF arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.34. Kortizol ile LF arasındaki korelasyon grafiği.

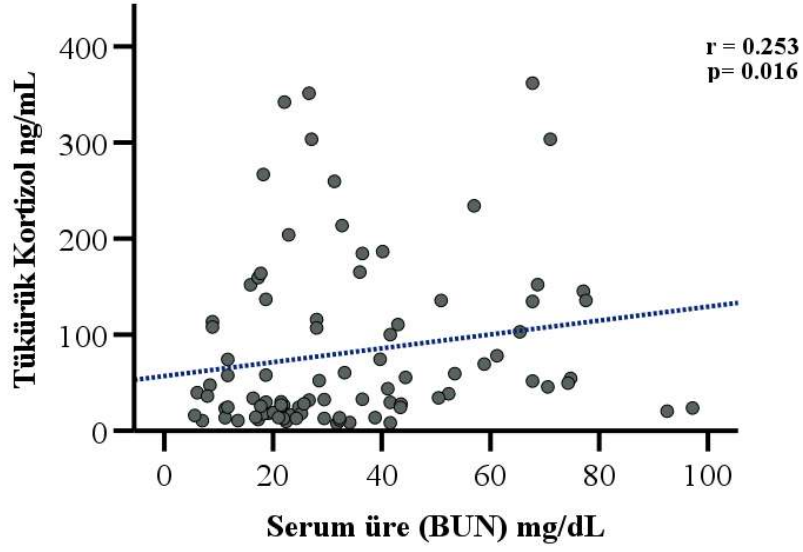


Şekil 4.35. Kortizol ile LF/HF arasındaki korelasyon grafiği.

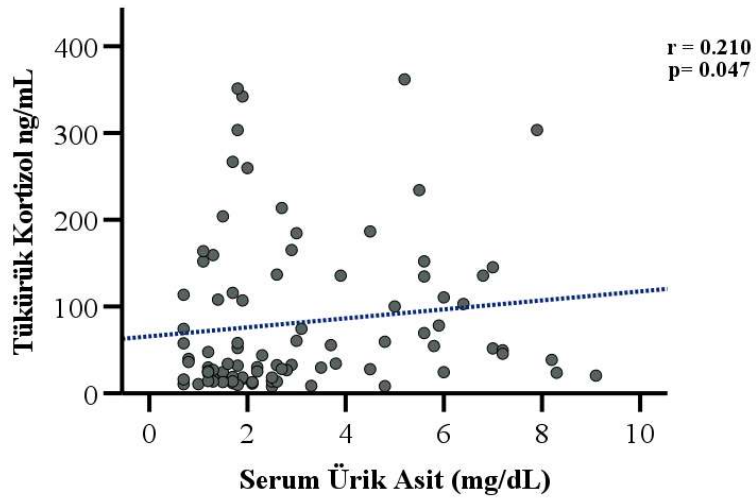


Şekil 4.36. Kortizol ile TP arasındaki korelasyon grafiği.

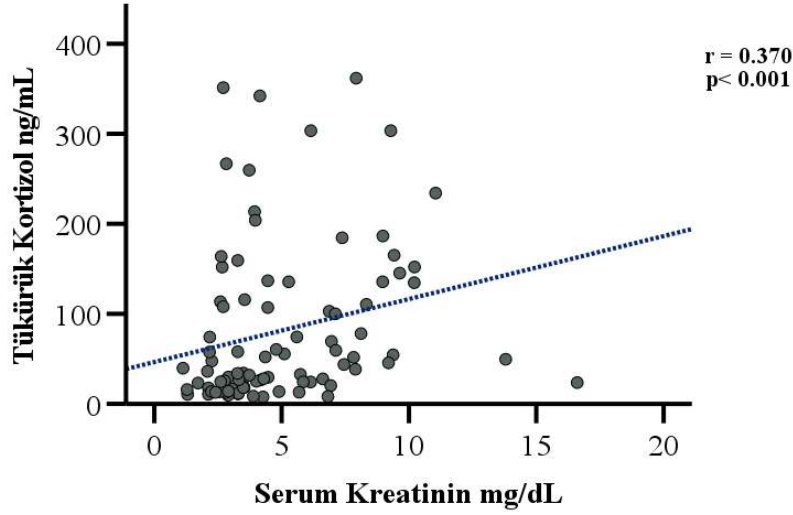
Aşağıda Serum üre (BUN), ürik asit ve kreatinin ile tükürük kortizol değerleri arasındaki korelasyonlar karşılaştırılmıştır (Şekil 4.37, Şekil 4.38, Şekil 4.39). Buna göre Serum üre- ürik asit ile kortizol arasında anlamlı, pozitif ve zayıf bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Serum kreatinin ile kortizol arasında ise üre ve ürik asite göre daha anlamlı ve orta bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$).



Şekil 4.37. Serum üre (BUN) ile kortizol arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.38. Serum ürik asit ile kortizol arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.39. Serum kreatinin ile kortizol arasındaki korelasyon grafiği.

Aşağıda serum üre (BUN), ürik asit ve kreatinin ile KHD parametreleri arasındaki korelasyonlar karşılaştırılmıştır (Tablo 4.25, Tablo 4.26). Buna göre serum değerleri ile KHD parametreleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.25. Serum üre (BUN), ürik asit, kreatinin ile zaman bağımlı KHD parametreleri arasındaki korelasyon tablosu (Spearman katsayısı; her sütundaki ilk değer r, ikinci değer ise P anlamlılık düzeyini ifade eder).

	HR (bpm)	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (%)
Serum BUN	- 0.182	0.038	- 0.033	- 0.106
(mg/dL)	0.086	0.725	0.756	0.320
Serum Ürik Asit	0.162	0.088	0.008	0.054
(mg/dL)	0.128	0.408	0.939	0.614
Serum Kreatinin	- 0.103	0.100	- 0.007	- 0.054
(mg/dL)	0.334	0.348	0.950	0.616

Tablo 4.26. Serum üre (BUN), ürik asit, kreatinin ile frekans bağımlı KHD parametreleri arasındaki korelasyon tablosu (Spearman katsayısı; her sütundaki ilk değer r, ikinci değer ise p anlamlılık düzeyini ifade eder).

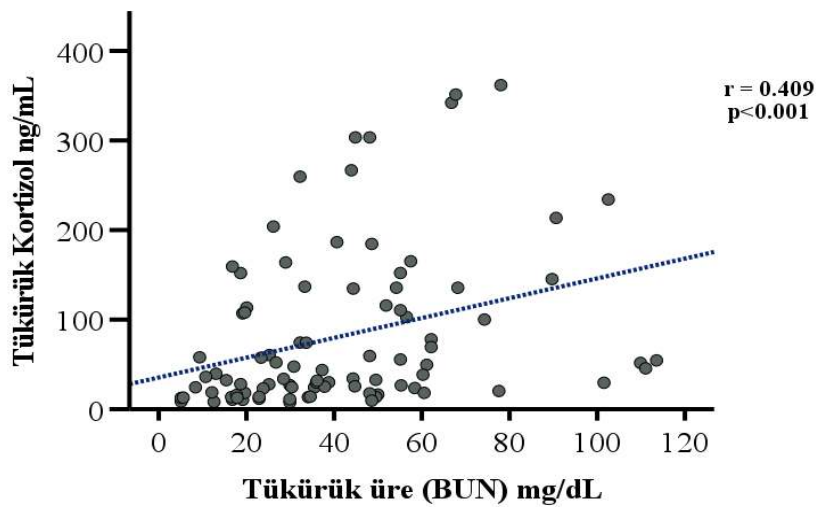
	HF (ms ²)	LF (ms ²)	LF/HF (ms ²)	TP (%)
Serum BUN (mg/dL)	0.039 0.716	- 0.095 0.371	- 0.024 0.823	0.071 0.508
Serum Ürik Asit (mg/dL)	0.019 0.861	- 0.038 0.725	0.021 0.847	0.079 0.458
Serum Kreatinin (mg/dL)	0.060 0.575	- 0.022 0.837	0.084 0.430	0.176 0.097

Tükürük BUN, ürik asit ve kreatinin parametreleri ile tükürük kortizol arasında yapılan korelasyona ait veriler Tablo 4.27’de, Şekil 4.40 ve Şekil 4.41’de gösterilmiştir.

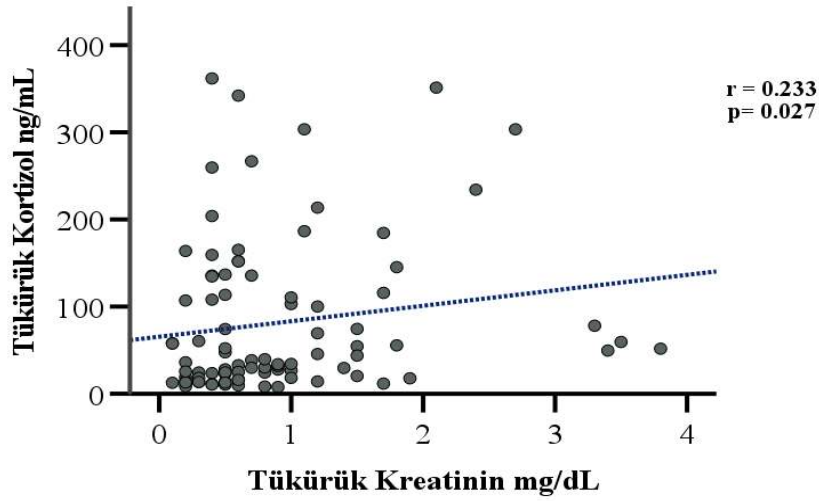
Tablo 4.27. Tükürük üre (BUN), ürik asit, kreatinin ile tükürük kortizol arasındaki korelasyon tablosu (Spearman katsayısı; her sütundaki ilk değer r, ikinci değer ise p anlamlılık düzeyini ifade eder).

	Tükürük Kortizol (ng/mL)
Tükürük BUN (mg/dL)	0.409** 0.001***
Tükürük Ürik Asit (mg/dL)	0.132 0.215
Tükürük Kreatinin (mg/dL)	0.233* 0.027*

p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.



Şekil 4.40. Tükürük üre (BUN) ile kortizol arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.41. Tükürük kreatinin ile kortizol arasındaki korelasyon grafiği.

Tablo 4.25 ve 4.26 da ifade edildiği gibi serum BUN, ürik asit ve kreatinin parametreleri ile hem zaman bağımlı hem frekans bağımlı KHD parametreleri arasında uygulanan Spearman korelasyonu sonucunda anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Tükürük BUN, ürik asit ve kreatinin parametreleri ile tükürük kortizol arasında yapılan korelasyon sonucu Tablo 4.27 de verilmiştir. Buna göre, tükürük BUN ile kortizol arasında orta seviyede, anlamlılık düzeyi yüksek ve pozitif bir ilişki, tükürük kreatinin ile kortizol arasında düşük seviyede, anlamlı ve pozitif bir ilişki bulunmuşken, tükürük ürik asit ile kortizol arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında KBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalardan; diyaliz öncesinde, diyalizin ortasında ve sonunda alınan serum ve tükürük örneklerindeki böbrek fonksiyon parametreleri (üre, ürik asit, kreatinin) ile tükürük kortizol düzeyleri ve KHD değerleri incelenmiştir. Elde edilen bulguların ayrıntılı yorum ve tartışması, diyaliz tedavisinin ne ölçüde etkili olduğunu, bu süreçte alternatif biyobelirteçlerin (örneğin tükürükten elde edilen) rol alıp alamayacağını ve stres eksenlerinin (özellikle kortizol ve KHD üzerinden) nasıl etkilendiğini çok boyutlu olarak ele almaktadır. Bu bağlamda tartışma bölümü, temelde iki ana kısma ayrılmaktadır: Birinci kısımda, serum örneklerinde ölçülen parametrelerin (hemogram, üre, ürik asit, kreatinin) diyaliz boyunca değişimi, diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin fizyolojik yorumları yer alacaktır. İkinci kısımda ise tükürük örneklerinden elde edilen üre, ürik asit, kreatinin ve kortizol verileri irdelenecek, ayrıca KHD parametrelerinin (zaman ve frekans bağımlı analizler) diyaliz sürecinde ne şekilde değiştiği ayrıntılandırılacaktır.

Bütün bu tartışma, yaklaşık olarak benzer hasta grupları üzerinde yapılan önceki literatür bulgularıyla da karşılaştırılacak ve ileride yapılabilecek çalışmalara ışık tutacak sonuçlar ve öneriler sunacaktır. Tartışma metni, tezdeki tüm alt başlıklara sadık kalınarak her parametrenin fizyolojik temelini, diyalize yanıtını ve klinik anlamını ayrıntılandıracaktır.

5.1. Hemodiyaliz Sürecinde Serum Böbrek Fonksiyon Testleri

i) Bu çalışmada, hemodiyaliz tedavisi alan hastaların diyaliz öncesinde sadece tek seferlik hemogram değerleri alınmış ve bu değerlere bakıldığında özellikle eritrosit (RBC), hemoglobin (HGB) ve hematokrit (HCT) parametrelerinin referans aralığının altında seyrettiği görülmüştür. Buna karşın lökosit (WBC) ve trombosit (PLT) gibi diğer temel kan hücresi değerlerinin referans aralığına yakın veya normal sınırlar içinde olduğu saptanmıştır. Elde edilen bu veriler, KBY hastalarında sıkça gözlenen “anemi” olgusuyla tutarlıdır (126, 127). Özellikle EPO üretiminin böbrekler tarafından yetersiz yapılması, bu hasta grubunda temel anemi nedenlerinden biri olarak vurgulanmaktadır (128).

Fizyolojik açıdan bakıldığında, RBC değerinin düşük olması (yani eritrosit sayısının azlığı), dokulara taşınan oksijen miktarının azalması anlamına gelir. Bu durum, genellikle hastalarda yorgunluk, çabuk yorulma, solukluk gibi semptomlara yol açar.

Hemoglobin düzeyinin düşük olması ise oksijen taşıma kapasitesindeki düşüşü daha spesifik şekilde ifade eder. Hematokritin düşük olması da toplam kan hacmi içinde eritrosit hacminin azaldığını gösterir (129). Kronik böbrek hastalarının diyalize bağlı yaşamlarını sürdürürken en çok karşılaştıkları problemlerden biri de budur. Ayrıca bu parametrelerdeki düşüklük, çoğunlukla uzun dönemli böbrek yetmezliğinin ve yeterli EPO salınamamasının bir sonucudur. Bunun yanı sıra diyaliz sırasında küçük miktarda kan kaybı, folat veya demir eksikliği ve kronik inflamasyon da tabloyu ağırlaştırmaktadır (130, 131).

Diyaliz tedavisi esnasında bu parametreleri düzeltmek amacıyla eritropoetin stimüle ajanlar (ESA) kullanılabilir ya da demir replasman tedavileriyle semptomlar azaltılabilir (132). Buna karşın çalışmada, tek bir kan örneğine dayanan bu hemogram değerlendirmesinden daha fazla parametreyi istatistiksel olarak çıkarmak eksik bir yorum olabilir. Dolayısıyla RBC, HGB ve HCT'nin düşük bulunması beklenmekle beraber, diğer hücresel parametrelerin normal aralıkta olması doğal bir süreç gibi yorumlanabilir. KBY dışındaki parametreleri etkileyebilecek büyük bir ek patoloji olmadığı müddetçe WBC veya PLT gibi değerler normal bulunabilir (133). Dolayısıyla bu hemogram bulgusunun en temel nedeni, böbrek kaynaklı eritropoetin yetersizliğidir. Bu durumun uzun vadede hastaların kardiyovasküler fonksiyonları üzerinde de belirgin etkilere sahip olabildiği bilinmektedir (134, 135). Ancak elde edilen sonuçlar, tek seferlik bir örnekleme dayandığı için daha geniş bir veri kümesiyle desteklenmelidir.

ii) Çalışma kapsamındaki istatistiksel analizlerde serum değerlerinin ilgili verilerin nonparametrik özellikte olması nedeniyle Friedman testi kullanılarak yapılmış ve ikili karşılaştırmalarda (önce-orta, önce-son, orta-son) anlamlı farklar gözlemlenmiştir. Bulgulara göre diyaliz öncesinde referans aralığının oldukça üzerinde olan BUN düzeyleri, tedavinin özellikle ortasında ve sonunda anlamlı biçimde düşerek referans aralığına yaklaştığı görülmüştür.

Üre metabolizması, protein yıkımı ile açığa çıkan amonyak türevlerinin karaciğerde üreye dönüştürülmesi sonucu gerçekleşir. Böbrek fonksiyonlarında kayda değer bir azalma olduğunda üre metaboliti kanda birikmeye başlar (136). Vücutta yüksek üre birikimi, kaşıntı (pruritus), yorgunluk, genel halsizlik, konsantrasyon zorluğu gibi semptomlara zemin hazırlayabilir (137). Özellikle üremik hastalarda görülen polinöropati, gastrointestinal bozukluklar ve ciltte kaşıntı gibi belirtilerin altında yatan önemli etkenlerden biri kanda birikmiş üredir (138, 139).

Ayrıca üre düzeylerinin çok yüksek olması, metabolik asit-baz dengesini bozan ek faktörlerle birleştiğinde stres aksını uyarabilir ve kortizol düzeylerinde de artışa katkıda bulunabilir (140, 141).

Bulgularda gözlemlendiği üzere, üre düzeyinin diyalizin ilk iki saatinde belirgin şekilde düşmeye başlaması, diyalizin etkinliğini kanıtlar niteliktedir. Zira çoğu klinik uygulamada, diyaliz yeterliliğini değerlendirmek için seans öncesi ve sonrası BUN değerlerine bakılır (142). Üre, diyalizle uzaklaştırılması nispeten kolay olan, molekül ağırlığı küçük bir metabolittir (143). Diyaliz periyodunun ortasında dahi alınan örneklerde belirgin bir düşüş, temizlenme sürecinin kesintisiz şekilde devam ettiğini ve tedavinin “aktif bir süreç” olduğunu göstermektedir.

Kronik böbrek yetmezliği takibinde en yaygın kullanılan parametrelerden biri olan BUN, hemodiyaliz yeterliliğini saptamada URR (urea reduction ratio) ve Kt/V gibi hesaplamalarda da yer almaktadır (144). Genellikle diyaliz başı ve sonu değerleri arasındaki yüzdesel azalma, diyalizin “temizleme kapasitesini” gösterir. Bhaskaran ve ark (145) yaptığı bir çalışmada diyalizin bitiminden 30 dakika önce üre konsantrasyonu kullanılarak yapılan hesaplamaların, hastaya rahatsızlık vermeden yüksek verimli diyalizde doz tahmininin doğruluğunu artırdığı sonucuna varmıştır. Bizim çalışmamızda ise ek olarak “diyaliz ortası” ölçümü yapılmasıyla, ilk iki saatte de üre seviyesinin ciddi oranda düştüğü görülmüştür. Nitekim bu bulgu, hekimlerin isterlerse tedavinin ortasında da bir ara ölçüm alarak diyaliz etkinliğini kabaca takip edebileceklerini düşündürür.

Genellikle rutin protokollerde diyaliz sürecinin 3-4 saat sürmesi, seansın bitiminde kan alınmasını olağan kılar. Ancak sonuçlar, diyaliz ortasında da BUN’un önemli düzeyde temizlendiğini, hatta sonunda referans aralığının yakalanabildiğini göstermiştir. Bu, “orta evrede” bile diyalizin ciddi bir klirens sağladığını ve hastanın semptomatik rahatlamaya başladığını işaret eder (146). Klinik uygulamada bu yaklaşım her zaman tercih edilmese de, bazen diyaliz yeterliliğini zaman kazandırmak için bir ara ölçümle de değerlendirme yapılabilir ya da harcanan diyalizatın sürekli örneklenmesi yoluyla da diyalizin kantifikasyonu sağlanabilir (147). Diyalizatı sürekli örnekleme imkânı bulunmayan kliniklerde diyaliz süresi veya filtre verimliliğiyle ilgili ayarlamalar yapmak için, yaptığımız ortadaki ölçüm hekimlere erken dönemde müdahale şansı verebilir.

iii) Çalışmada diyaliz öncesi, ortası ve sonunda ölçülen ürik asit değerlerinin de referans aralığı içinde kaldığı, ancak yine de üç zaman dilimi arasında anlamlı farklar tespit edildiği görülmüştür. Ürik asit seviyelerinin diyaliz boyunca kademeli olarak azaldığı ve seans sonunda referans aralığının alt sınırına kadar düştüğü raporlanmıştır.

Teorik olarak bakıldığında, üre gibi birikmesi beklenen metabolitlerden biri de ürik asittir. Ne var ki, bizim ve Li ve ark (148) çalışmasında diyalize giren hastaların ürik asit değerleri, hiçbir zaman referans aralığının üstüne tırmanmamış ve hatta diyaliz sonrası epey azalmıştır. Bu bulgu, ilgili hasta grubunda hiperürisemiye yatkınlık olmamasının veya diyet-ilaç kullanımının kontrol edici etkilerinin yansması olabilir. Dahası ürik asidin sadece böbrekler aracılığıyla değil, kısmen gastrointestinal sistem yoluyla da atılıyor olması, kandaki birikimi sınırlamış olabilir (149). Bazı hastalarda ürik asit düşürücü ajanlar (örneğin allopurinol) kullanılması da bu tabloyu açıklayan unsurlardan biridir (150).

Friedman testi sonuçları, diyaliz öncesi, ortası ve sonu arasında anlamlı fark oluştuğunu teyit etmiştir. Özellikle diyaliz sonunda ürik asitin referans aralığının altına inmesi, diyalizin bu metaboliti de etkin biçimde uzaklaştırdığına dair güçlü bir kanıt niteliğindedir (151). Ürik asidin molekül ağırlığı görece düşük olup, diyaliz membranlarından difüzyonla kolaylıkla geçebilmektedir. Dolayısıyla bu parametre de diyalizin temizleme kapasitesinin ilave bir göstergesi gibi değerlendirilebilir (152).

Diyaliz sonunda ürünün beklenenden daha düşük bir seviyede saptanması, antioksidan sistemde rolü bulunduğu bilinen ürik asidin (bir serbest radikal süpürücü olarak) biraz da gereğinden fazla uzaklaştırılabileceği ihtimalini akla getirmektedir (153). Bazı araştırmalar, düşük ürik asit seviyelerinin nörolojik ve endotel fonksiyonlar üzerinde çeşitli etkileri olabileceğini bildirmektedir (154). Yine de böbrek hastalarında bu durumun kliniğe yansıyan bir sakınca doğurup doğurmadığı net değildir. Genel olarak diyalizin, fazla toksik maddeleri dışarı atarken, bir miktar “normal sınırlardaki” maddeleri de uzaklaştırması olağan kabul edilmektedir (155). Önemli olan, hastanın genel metabolik dengesini korumaya yönelik protokolleri düzenleyebilmektir.

iv) Diyaliz öncesinde oldukça yüksek ölçülen kreatinin değerlerinin, diyalizin ortasında anlamlı şekilde düştüğü, ancak seans sonunda dahi hâlâ referans aralığının üstünde seyrettiği gözlenmiştir. Üre ile karşılaştırıldığında kreatininin tam normal aralığa inmemesi, diyaliz sürecinde benzer şekilde anlamlı farkların ortaya çıkmasına rağmen, farklı bir dinamik sergilediğini düşündürmektedir.

Kreatinin, kas dokusundaki kreatin fosfatın yıkım ürünüdür ve esasen GFR tahmininde yaygın biçimde kullanılır (156). KBY’de kandan yeterince süzülmediği için birikme eğilimi göstermesi beklenir. Yüksek kreatinin düzeyleri kas kütlesi fazla olan bireylerde daha da yukarı seyredebileceği gibi, KBY hastalarında metabolik asit-baz

dengeinde sorunlara, kas kramplarına ve genel yorgunluğa katkıda bulunur (157). Bununla birlikte, kreatininin klinik semptomatik etkileri üre kadar bariz değildir; esasen artışı, böbrek fonksiyonlarının azalmasının bir işareti olarak görülür (158).

Üreye benzer şekilde, kreatinin de “kronik böbrek yetmezliği göstergesi” parametrelerdendir. Ancak diyalizin “kreatinin temizleme” kapasitesi, üre kadar yüksek olmayabilir (159). Hem kinetik özellikleri hem de hastanın başlangıç kreatinin değeri bu noktada belirleyicidir. Eğer hastanın kas kütlesi yüksek veya artık böbrek fonksiyonu çok zayıfsa, diyaliz sonunda dahi kreatininin hâlâ referans değerlerin üzerinde kalması olağandır (160). Bu durum, her zaman diyalizin yetersiz olduğu anlamına gelmez; zira bazı protokollerde diyalizin temel hedefi üremik semptomları gidermektir. Ek olarak, Kt/V üre gibi parametreler, kreatinin yerine çoğunlukla “üre” üzerinden hesaplanmaktadır (161).

Bu çalışma, diyalizin ortasında elde edilen kan örneği ile kıyaslandığında, kreatininin anlamlı ölçüde düştüğünü, ancak seans sonunda bile tam referans aralığına inemediğini göstermektedir. Bu tablo, “diyaliz başlangıcından itibaren aktif temizlik” olgusunu yansıtır. Yine de kreatinin, üreye kıyasla daha geç normal değerlere yaklaşır genellikle seansın bitiminde dahi referans aralığının üstünde kalabilir (162). Hasta popülasyonunun çeşitliliği, farklı diyaliz filtreleri, tedavi süresi ve membran geçirgenliği gibi değişkenler de burada rol oynar (163).

Hastanın başlangıç kreatinin düzeyinin çok yüksek olması, diyaliz seansının 4 saatlik standart protokolünde tam temizlenmeyi engelleyebilir. Daha uzun süren diyaliz veya high-flux membranların kullanıldığı diyalizler kreatinin klirensini artırabilir (164). Bununla birlikte, bu çalışma popülasyonunda ortalama başlangıç kreatinininin başka merkezlere veya literatürdeki diğer popülasyonlara göre yüksek olması mümkündür. Dolayısıyla, “diyaliz sonunda kreatininin üstte kalması” tek başına diyaliz yetersizliği şeklinde yorumlanmamalıdır.

5.2. Hemodiyaliz Sürecinde Tükürük Böbrek Fonksiyon Testleri

Bu kısım, çalışmanın önemli bir özgünlüğünü teşkil etmektedir. Normalde üre, ürik asit ve kreatinin gibi parametreler kan örnekleriyle değerlendirilirken, bu çalışmada aynı parametrelerin tükürük örneklerinde de ölçülmüş olması dikkat çekicidir. Elde edilen veriler, tükürük parametrelerinin diyaliz süresince serumla benzer bir patern izleyebileceğini, hatta potansiyel olarak “non-invaziv” bir biyobelirteç aracı olabileceğini

göstermektedir. Ne var ki, çalışmada kullanılan kitin esasen serum örnekleri için optimize edildiği ve tükürük örneği için özel bir kalibrasyon veya validasyonun yapılmadığı vurgulanmalıdır.

i) Tükürük bezlerine gelen kapiller damarlardan çeşitli küçük moleküllerin sızabileceği bilinmektedir (165). Özellikle üre gibi moleküller, serumdaki yüksek konsantrasyonun yarattığı difüzyon gradyanı sayesinde tükürüğe de geçebilmekte, bu da “tükürük üresi” denilen bir parametrenin klinik olarak ölçülebilir hale gelmesini sağlamaktadır. Literatürde, kronik böbrek hastalığında kanda üre arttıkça, tükürük üresinin de arttığına dair veriler mevcuttur (166, 167). Burada, diyaliz süresince üre seviyesi azaldıkça tükürükteki üre de benzer şekilde azalmaktadır (168).

Çok sayıda çalışmada, diyaliz hastalarının veya böbrek patolojisi şüphesi olan bireylerin takibinde tükürük üresine bakılabileceği yönünde öneriler bulunmaktadır (169). Örneğin, ileri yaşta ve venöz kan alımının zor olduğu vakalarda, non-invaziv olması sayesinde tükürük örneği alınarak hem hastanın konforu sağlanabilir hem de seri ölçümlerle üre dinamikleri izlenebilir. Yine de bu yöntem henüz “rutin uygulama” düzeyine gelmemiştir. Çünkü tükürüğün pH, akış hızı, oral hijyen durumu, diyet ve ilaç kullanımından kolayca etkilenebileceği bilinmektedir (170). Çalışmamızda da BUN’un tükürük düzeyleri diyaliz boyunca anlamlı farklılık göstermiş ve bu farklılık, serumdaki değişimle paralel seyretmiştir.

Tükürük üresinin diyaliz öncesi yüksek, ortada ve sonunda gittikçe azalan bir değer göstermesi, diyaliz yeterliliğini takip etmek adına bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir (171). Teorik açıdan bakıldığında, serum BUN’un artışı ile tükürük BUN’un artışı arasında kuvvetli bir korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Eğer bu korelasyonun istikrarlı olduğu ileri çalışmalarla da doğrulanırsa, invaziv kan örneklemesine gerek kalmadan, sadece tükürük örneğiyle diyaliz etkinliği değerlendirilebilir (172). Elbette, bu sonuçların doğruluk ve güvenilirliği, kitlerin validasyonuna ve standardizasyonuna bağlıdır.

Bu çalışmada kullanılan Beckman Coulter marka kitin esasen kan örneklerine göre tasarlandığı, tükürükle uyumluluk için üretici firmanın resmi bir prosedürünün olmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle, elde edilen tükürük üre sonuçlarını “kesin bir referans aralığı” ile kıyaslamak mümkün olmamıştır (173). İleride yapılacak çalışmalarda, büyük ölçekli normal popülasyonlar üzerinde tükürük üresinin dağılımı ve referans aralığı saptanarak klinik kullanımın önü açılabilir.

Tükürük BUN ile serum BUN arasında kuvvetli bir korelasyonun sağlanmasının, muhtemelen diyaliz hastalarında serum BUN'un aşırı yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği de tartışmaya değerdir (174). “Normal” sağlıklı bireylerde BUN 15-20 mg/dL iken, diyaliz hastalarında çok daha yüksek değerlere çıkmaktadır (75). Dolayısıyla, düşük-normal BUN aralığında tükürük BUN'unun ne kadar duyarlı ve özgül olabileceği henüz bilinmemektedir. Ancak yüksek BUN değerlerinin etkin takibinde tükürük temelli izlem, ileri dönemde pratik bir seçeneğe dönüşebilir.

ii) Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünü olup, böbrek yetmezliğinde kısmen birikebilmektedir. Ancak atılımının bir bölümü böbrek dışı yollardan (örneğin bağırsak) da gerçekleştiğinden, üre kadar dramatik bir yükselme beklenmeyebilir (133). Tükürük bezlerinin kapillerlerinden de difüzyon veya taşıyıcı mekanizmalar ile kısmen tükürüğe geçebilen ürik asit, tükürük sıvısında ölçülebilir düzeylere ulaşır. Çalışmamızda, diyaliz boyunca tükürük ürik asit seviyelerinin de istatistiksel olarak anlamlı biçimde düştüğü tespit edilmiştir.

Diyaliz hastalarında serum ürik asit değeri normal sınırdan kalabilir; bu durumda tükürüğe de çok yüksek yansıma görülmeyebilir. Ancak hiperürisemiyle seyreden gut hastalığı veya kardiyovasküler risk artışı durumlarında, tükürük ürik asit ölçümünün non-invaziv tarama aracı olma potansiyeli vardır (175). Diyaliz açısından bakıldığında, ürik asidin diyalizle azaldığı gösterilmiş olup, bu metabolitin tükürükte de benzer şekilde düşmesi, “tükürük analizi yoluyla diyaliz yeterliliği değerlendirmesi” konseptini desteklemektedir (176-177).

Literatürde, bazı çalışmalarda diyaliz hastalarında serum ürik asit ile tükürük ürik asit arasında orta-üst düzeyde korelasyon tespit edilmiştir (176, 178). Bu korelasyon, çalışmamızda da elde edilmiş olup, “yüksek ürik asit değerlerinin tükürüğe yansması” durumu doğrulanmıştır. Ancak diyaliz hastalarında ürünün normal aralıkta seyretmesi, verinin klinik karar verme açısından sınırlı kalabileceğini düşündürür. Yine de hiperürisemi tablosu olan farklı popülasyonlarda bu korelasyon, tanı ve takip süreçlerine katkı sunabilir.

Serumda olduğu gibi tükürükte de ürik asidin gereğinden fazla düşmesi olasılığı, diyaliz sürecinin güçlü klirens özelliklerini yansıtır. Fazla düşüklüğün antioksidan kapasite açısından dezavantaj olup olmadığı bilinmemekle birlikte, tükürükteki ürik asit azalmasının diş çürükleri ve oral mikrobiyom dengesinde etkili olup olmayacağı da ileride araştırılmaya değer bir konudur (179).

iii) Kreatininin serumdaki yüksek konsantrasyonu, kapiller düzeyde oluşturduğu difüzyon gradyanı sayesinde bir miktar tükürüğe de geçebilir (180). Çalışmamızda, diyaliz süresince tükürük kreatinin düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiş olması, tıpkı serumda olduğu gibi diyalizin klirens etkisini doğrulamaktadır.

Çalışmada, tükürük kreatinin değerlerinin de (diyaliz öncesine oranla ortasında ve sonunda) önemli düzeyde azaldığı bulunmuştur. Sonuçlar kreatininin de tükürükte izlenebilirliğini düşündürmektedir (181, 182). Yani tükürük kreatinin parametresi, ileride diyaliz yeterliliği değerlendirmesinde ek bir yol gösterici olabilir.

Analizler, bu iki parametre arasında kayda değer bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (183). Dolayısıyla, kanda yüksek kreatinin varlığında tükürüğe de birikme olduğu ve diyaliz süresince birlikte azaldıkları gözlenmiştir. Bazı literatür kaynaklarında, özellikle son dönem böbrek yetmezliği hastalarının takibinde tükürük kreatinin analizinin faydalı olabileceği öne sürülmektedir (184). Ancak kreatininin normal referans aralığının daha dar olması, tükürükteki değişimlerin daha zor yakalanmasına sebep olabilir. Belki de farklı hasta popülasyonlarında, örneğin akut böbrek hasarı veya hafif-orta dereceli KBY’de tükürük kreatininin tanısal değeri daha farklı seyredebilir.

Serum-tükürük korelasyonu incelendiğinde, üredeki korelasyonun daha yüksek olduğu, kreatininde orta düzeyli bir korelasyon bulunduğu ve ürik asitte ise bu korelasyonun biraz daha sınırlı kaldığı söylenebilir. Nedeni muhtemelen “diyaliz hastalarında en fazla artış gösteren ve en fazla klirens uğrayan” metabolitin üre olmasıdır (185). Buna karşın kreatinin ve ürik asit de korelasyon gösterse de, aralıklar daha az geniştir. Dolayısıyla, tükürüğe yansıma potansiyelleri üre kadar güçlü olmayabilir. İleride “daha geniş ölçüm aralıklarına sahip” kitlerin geliştirilmesiyle, kreatinin ve ürik asit de non-invaziv olarak izlemde etkili biçimde kullanılabilir.

5.3. Hemodiyaliz Sürecinde Tükürük Kortizol Düzeyleri

Bu bölüm, çalışma hipotezinin stres aksına ilişkin kısmını oluşturmaktadır. Kortizol, HPA ekseninin temel ürünlerinden biri olup, diyaliz hastalarında gerek psikolojik stres gerekse fizyolojik stres faktörlerinden etkilenebilecek bir parametredir. Tükürükte ise serbest (biyolojik olarak aktif) kortizol ölçüldüğü için, kan örneklemesine göre avantajlar sunabilir (186).

Kortizol metabolizması büyük oranda karaciğerde gerçekleşir ve böbrekler, kortizolün inaktif formlarının atılımıyla da ilişkilidir (187). Ancak ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu halinde, serbest kortizol kanda yükselme eğilimi gösterebilir (188). Ayrıca kronik enflamasyon, kronik hastalık stresi ve psikolojik faktörler de kortizol seviyelerini artırabilmektedir (189). Bu nedenle son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kortizol düzeylerinin bazal olarak yüksek seyretmesi beklenebilir.

Diyaliz hastaları birçok farklı stres türünden etkilenmiş durumdadırlar. Bunlar kronik, psikolojik ve oksidatif stres olarak ifade edilebilir (190). Kronik stres altında olan bu hastalarda HPA aksının etkilenmiş olup, tam olarak birbirlerine etki mekanizmaları açıklığa kavuşmamıştır (191, 192). Biz çalışmamızda diyalizin stresle olan ilişkisini bütünsel olarak ele almak istediğimiz için hem kortizol seviyelerini hem de KHD'yi birlikte değerlendirmek istedik çünkü stres için HPA aksıyla OSS birbirlerini tamamlar niteliktedir (193).

Çalışmada, tükürük kortizolünün hem diyaliz öncesinde hem de ortasında ve sonunda, aynı kortizol kiti kullanılarak KBH'nda ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmaya göre (194) bu iki gruptan da yüksek olduğu, ancak hemodiyaliz ortasında ve sonunda birbirine benzer düzeye yaklaştığı saptanmıştır. Diyaliz öncesi kortizolün en yüksek olmasının olası iki nedeni bulunmaktadır: Birincisi, böbrek yoluyla yeterince elimine edilememiş veya metabolize olamamış serbest kortizolün birikimi; (110) ikincisi ise hastaların diyalize bağlanacak olmaları nedeniyle yaşadıkları kaygı (195). Çoğu çalışma, diyaliz hastalarında diyaliz öncesi tansiyon ve kalp hızı gibi parametrelerde de yükselme kaydederek psikolojik stresin katkısını ileri sürmektedir (196).

Bulgular, diyaliz ortasında kortizol değerinin önemli ölçüde düştüğünü, ancak ortalayla son arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Bu durum, “diyaliz süreci başladıktan sonra hastanın rahatlaması veya kortizolün diyaliz membranı aracılığıyla kısmen temizlenmesi” şeklinde yorumlanabilir (197). Ya da “bağlanma stresi” ortadan kalktıktan sonra fizyolojik stresin azaldığı varsayılabilir (198). Diyalizin ortasından sonuna kadar ise kortizolde ek bir anlamlı düşüş olmaması, vücudun temel kortizol sekresyon dengesine dönmüş olabileceğini ya da diyalizin ortalarından sonra hastaların stres seviyesinin artmasından ötürü kortizolün de artmasına ancak yine de diyalizle kortizolün hala atılıyor olmasıyla da ilişkili olabilir.

Kortizolün fazla düşmesi de immün yanıt ve metabolik süreçler üzerinde çeşitli etkilere sahip olabilir. Bu nedenle diyalizle büyük miktarda kortizolün atılıp atılmadığı da araştırma konusu olmuştur. Bazı yayınlar, diyaliz membranından kortizolün geçirgenliğinin sınırlı olduğunu, esasen “kanda bağlı formda” bulunan hormonların diyalize çok fazla maruz kalmadığını bildirmektedir (199). Dolayısıyla “kortizolün tamamen temizlenmesi” diye bir durum tipik olarak söz konusu değildir (200). Yine de çalışmadaki sonuçlar, seans boyunca ortalamada düşüş olduğunu göstermektedir ki bunun strese bağlı yanıt ve kısmi diyaliz eliminasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

5.4. Hemodiyaliz Sürecinde Zaman Bağımlı KHD Düzeyleri

Çalışmada, stresin fizyolojik yansımalarından biri de otonom sinir sistemi aktivitesindeki değişimleri ölçmek suretiyle izlenmeye çalışılmıştır. KHD (kalp hızı değişkenliği) parametreleri incelenirken iki ana kategoriye başvurulmuştur: Zaman bağımlı analiz (HR, SDNN, RMSSD, pNN50, CV) ve frekans bağımlı analiz (HF, LF, LF/HF, TP, VLF). Bu alt başlıkta zaman bağımlı parametrelerin bulguları tartışılmaktadır.

Zaman bağımlı analizde istatistiksel olarak anlamlı çıkan tek parametrenin HR olduğu, özellikle diyaliz öncesi ve diyaliz sonu arasında fark saptandığı görülmüştür. Bu fark, diyaliz sonunda kalp hızının yükseldiği yönündedir. Literatürde, diyaliz sırasında sıvı çekilmesi ve elektrolit dengesinin değişmesi, kan hacmini azaltarak sempatik aktivasyonu artırıp parasempatik sistemi azaltabilir ve kalp hızının yükselmesine neden olabilir (202). Öte yandan bazı çalışmalarda diyaliz süreci sonunda kalp hızının azaldığı da rapor edilmektedir; bu çeşitlilik, hasta popülasyonunun özellikleri ve kullanılan diyaliz protokolünün farklılıklarından kaynaklanabilir (202).

SDNN, RMSSD, pnn50 ve CV gibi değişkenler, genelde sempatik-parasempatik dengenin incelenmesinde önemlidir (121). Diyaliz sırasında genel olarak KHD azaldığını gösteren çalışmaların sayısı (203, 204) daha fazla olsa da değişimin olmadığını veya artış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (205). Bizim çalışmamızda parametrelerde diyaliz öncesi, ortası ve sonu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Oysa kortizolde belirgin bir azalma tespit edilmişti. Bu, “kortizolde düşüş gözlenirken, KHD parametrelerinin büyük ölçüde değişmediği bir tabloyu ortaya koymaktadır. Bu çelişki, birkaç şekilde açıklanabilir:

1. KHD Kayıt Süresi: Bu çalışmada her aşamada 5 dakikalık EKG kayıtları alındığı belirtilmiştir. KHD'nin zaman bağımlı parametrelerinin anlamlı değişiklik gösterebilmesi için bazen daha uzun ölçümler (ör. 10-15 dakika) tercih edilebilir (206).
2. Diyaliz Sırasındaki Elektrolit ve Volüm Değişiklikleri: Parasempatik ve sempatik aktiviteyi eş zamanlı etkileyip net sonucu baskılayabilir (207). Bu nedenle parametreler sabit kalıyor olabilir.
3. Psikolojik ve Fizyolojik Stres Farkı: Kortizoldeki değişim daha çok psikolojik gerilimle ilişkili olabilirken, KHD parametreleri hastanın hemodinamik ve elektrolit durumundan etkilenen karmaşık bir fizyolojik yansıma sunabilir (208).
4. Kortizolün Atılması: Hemodiyaliz sırasında kortizol atılımı gerçekleşirken, OSS sistemini ilgilendiren metabolitler dolaylı olarak atılır ve bu metabolitlerin KHD'yi ne kadar etkilediği belli değildir.
5. Kortizol-KHD korelasyonu: Yüksek stres dönemlerinde kortizol ile KHD arasında ilişki bulunurken (209), düşük stres dönemlerinde ilişki zayıflar ya da kaybolur.

Ayrıca literatürde, hemodiyaliz hastalarında KHD parametrelerinin bazal olarak düşük olma eğiliminde olduğu ve seans boyunca çok dalgalanma göstermeyebileceği belirtilmiştir. Bu da diyaliz hastalarında sempatovagal dengenin kronik bozulmasına işaret edebilir (210). Bir diğer deyişle, zaten “otonom regülasyon bozukluğu” olan bu hastalarda, kısa süreli kayıtlarla çarpıcı bir değişim yakalamak zor olabilir.

5.5. Hemodiyaliz Sürecinde Frekans Bağımlı KHD Düzeyleri

Frekans bağımlı parametreler (HF, HFnorm, LF, LFnorm, %HF, %LF, LF/HF, VLF, %VLF, TP) de zaman bağımlı analizlere benzer şekilde diyaliz öncesi, ortası ve sonu arasında anlamlı bir değişim göstermemiştir. Bu sonuç, diyaliz boyunca sempatik ve parasempatik bileşenlerin dalgalanmasının, 5 dakikalık ölçüm aralıklarıyla yakalanamadığını veya bu hasta popülasyonunun genel “otonom instabilite / bozukluk” durumunun dinamik değişimlere pek izin vermediği söylenebilir.

Kuramsal olarak, hemodiyalizin hasta için önemli bir stres etkeni olabileceği düşünülür (211). Ancak bulgular, zaman ve frekans alanı KHD parametrelerinde anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Bu, “diyalizin aslında sanıldığı gibi aşırı bir stres oluşturmadığı” veya “mevcut stresin KHD parametrelerine yansiyacak kadar büyük bir

dalgalanma yaratmadığı” biçiminde yorumlanabilir. Aynı zamanda yapılan bir araştırmaya göre uzun süreler diyaliz tedavisi alan hastaların, daha yeni hastalara göre stres seviyesi daha düşüktür (212). Kortizol sonuçlarına bakıldığında, stresin diyalize bağlanmadan önce daha yüksek olduğu, seans başladıktan sonra azaldığı görülmektedir. KHD ise bu nüansları yakalayamayacak kadar karmaşık regülasyonlara tabi olabilir.

Geniş katılımcılı araştırmalarda, örneğin HF bileşeninin parasempatik aktiviteyi yansıttığı, LF bileşeninin ise hem sempatik hem parasempatik etkiye duyarlı olduğu belirtilmektedir (213). Diyaliz hastalarında HF genellikle düşük, LF/HF oranı yüksek veya değişken seyredebilmektedir (214). Bu çalışmada herhangi bir anlamlı farkın çıkmaması, bu parametrelerin stabil kaldığını veya hastaların bireysel farklılıklarının çok büyük olduğunu gösterebilir. Yeterli örnek hacminin olmaması da bu farkların istatistiksel anlam kazanmasını engellemiş olabilir.

Son olarak, diyaliz sırasında hastaların birtakım sorunlarını deney esnasında gözleme şansı bulduk. Bunlar, fistül sorunları, hipotansiyon, diyaliz makinesinin arıza vermesi, yoğun üremik hastalarda ciddi kaşıntı duygusu sebebiyle hareket etme isteği, 4 saat boyunca hareketsiz durmanın zorluğu ve acıkma gibi sorunlardı. Bu sorunların üstüne hastalarda 3 defa EKG çekimi gibi ekstra bir stres oluşturma, EKG kaydında bozulmalara sebebiyet verip ve bu durum sebebiyle KHD değerleri eksik ya da hatalı olarak çıkmış olabilir.

5.6. Serum-Tükürük Böbrek Fonksiyon Testlerinin Kortizol ile Korelasyonu

Elde edilen serum, tükürük ve KHD verileri, Spearman korelasyonu ile karşılaştırılmış, bunun sonucunda serum böbrek fonksiyon testleri ile tükürük böbrek fonksiyon testleri arasında güçlü ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştu ($p < 0.001$). Bu veri başlık 5.1 de ve 5.2 de tartışılmıştı.

Ayrıca yapılan korelasyon testlerinde serum üre - ürik asit ile kortizol arasında anlamlı ($p < 0.05$) ve zayıf bir ilişki, serum kreatinin ile kortizol arasında anlamlı ($p < 0.001$) ve orta düzeyde ilişki bulundu. Tükürük kreatinin ile kortizol arasında anlamlı ($p < 0.05$) ve zayıf bir ilişki, tükürük üre ile kortizol arasında ise yine anlamlı ($p < 0.001$) ve orta düzeyde bir ilişki bulunmuş olup, tükürük ürik asit ile kortizol arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Serum ve kortizol arasındaki bu korelasyon, her iki parametrenin de diyaliz sırasında eksilmesiyle açıklanabilir. Özellikle ürik asitin bu korelasyonda zayıf olan taraf olması, hemodiyaliz öncesindeki değerinin referans aralığı seviyesinde kalmasıyla ve böbrek fonksiyonunu BUN ve kreatinin kadar yansıtmıyor oluşuyla ilgilidir (214). Yapılan literatür taramalarında serum BUN ile tükürük kortizolü doğrudan karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak ikisinin de SDBY hastalarında fazladan birikmesi ve diyaliz sırasında giderek atılması arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.

KBH'nın ilerlemesiyle birlikte renin-anjiyotensin-aldosteron ve kortizol sistemine müdahale eden ilaçların reçete edilmesi HPA aksı ile KBH arasındaki ilişkinin incelenmesinde zorluklara neden olmaktadır. Kronik böbrek hastalarının, normal sirkadiyen ritimle birlikte artan plazma kortizol düzeyleri ve deksametazon direncinin bir arada bulunduğu kortizol dinamiklerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (215).

Meuwese ve ark. (216) HPA aksı ile KBH arasındaki nedensellik ilişkisini araştırdığı kapsamlı bir çalışmada, hormonal bozuklukların böbreği etkileyebileceği, böbrek hastalığının da aksı daha da kötüleştirebileceği ve bu hastalıkla ilişkili kardiyometabolik komplikasyonlara her iki durumun da katkı yapabileceği açığa çıkmıştır.

Serum böbrek fonksiyon testleri ile kortizol arasındaki ilişkinin açıklanmasında, Cushing sendromlu hastalarda idrar kortizol/kreatinin oranının hastalığın tanısında ve prognozunda diğer testlere ek olarak iyi bir alternatif olabileceği belirlenmiştir (217). Bu durum, kreatinin-kortizol ilişkisinde ek bir bakış açısı sunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasının bulguları, hemodiyaliz hastalarında hem klasik biyokimyasal parametrelerin (üre, ürik asit, kreatinin) hem de stres eksenlerini yansıtan kortizol ve KHD ölçümlerinin diyaliz süresince nasıl seyrettiğini bütüncül biçimde değerlendirmeye imkân tanımıştır. Elde edilen sonuçlar ışığında aşağıdaki genel noktalara vurgu yapılabilir:

Üre, diyaliz tedavisinin en hızlı ve etkin şekilde temizlediği metabolitlerden biridir. Seansın başından ortasına ve sonuna kadar belirgin bir azalma göstermesi, diyaliz yeterliliğini göstermede en yaygın yol olduğunu bir kez daha doğrulamıştır.

Ürik asit, bu hasta grubunda baştan itibaren çok yüksek düzeylere ulaşmasa da, diyaliz süresince kademeli şekilde azalması, ek bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Kreatinin, diyaliz sonunda dahi referans aralığının üzerinde kalabilmektedir. Yine de ortada ve sonda anlamlı şekilde düşmesi, diyalizin etkili çalıştığını kanıtlamaktadır. Bu tablo, hastanın kas kütlesi ve başlangıç kreatinin düzeyiyle de ilişkilidir.

Tükürük üre, ürik asit ve kreatinin değerleri, serumdaki değişimle paralel bir patern sergileyerek diyaliz sürecinde azalma yönünde değişim göstermiştir.

Serum ve tükürük parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar, “Non-invaziv numune alımı” yoluyla hemodiyaliz yeterliliğini veya KBY seyrini takip etme potansiyelini göstermektedir. Ancak kit validasyonu, metodun standardizasyonu ve geniş ölçekli referans aralıklarının belirlenmesi gerekmektedir.

Diyaliz öncesi kortizolün yüksek olması, hastalarda hem kronik birikme hem de diyalize bağlanma kaygısı gibi psikolojik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Seansın ortasında kortizolde belirgin bir düşüş olması, stresteki azalmaya veya kısmi hormon klirensine veya diyalizin aktifliğine işaret eder.

Ortayla son aşama arasında anlamlı fark çıkmaması, kortizol düzeyinin seansın ikinci yarısından sonra daha stabil seyrettiğini göstermektedir. Kortizolün diyalizin ortasından sonra anlamlı bir biçimde değişmemesi, kortizolün bu süreçte dengeye girmiş olabileceğini, stresin artarak kortizol üretimiyle beraber atılımının da artmış olabileceğini ya da HPA aksındaki kronik disfonksiyonun etkisini kanıtlayabilir.

Kortizoldeki belirgin değişime karşın, zaman bağımlı KHD parametrelerinden sadece HR değişim göstermiş, diğerleri (SDNN, RMSSD, pNN50, CV) ve frekans

bağımlı parametrelerde anlamlı bir fark çıkmamıştır. Bu, 5 dakikalık EKG kayıtlarının diyaliz süresindeki stres değişimlerini yansıtmakta yetersiz kalabileceğini ya da kronik böbrek hastalığında otonom sistem bozukluğunun akut değişimlere kapalı olduğunu akla getirmektedir.

Tükürük analizlerine yönelik kit optimizasyonu ve geniş popülasyonlu referans aralığı çalışmaları yapılmalıdır. Farklı diyaliz protokollerinde (daha uzun veya kısa seanslar, high-flux vs. low-flux filtreler) tükürük parametrelerinin nasıl davrandığı incelenmelidir.

KHD ölçümleri için seans boyunca daha uzun EKG kayıtları veya aralıklı 10-15 dakikalık segmentler denenerek stres değişimlerinin yakalanıp yakalanamayacağı araştırılabilir.

Kortizol ölçümleri, sirkadiyen ritim göz önüne alınarak sabah ve akşam diyaliz seanslarında karşılaştırılabilir. Ayrıca sempatovagal denge ile kortizol arasındaki korelasyon derinlemesine incelenebilir.

Sonuç olarak, bu tez çalışması diyaliz sürecinde gerek klasik serum biyobelirteçleri (üre, ürik asit, kreatinin) gerekse tükürükten elde edilen alternatif parametreler ve stres göstergeleri (kortizol, KHD) hakkında bütüncül bir bakış sunmaktadır. Üre, kreatinin ve ürik asidin yanı sıra kortizol gibi hormonal belirteçlerin ve KHD'nin de diyaliz öncesi, ortası ve sonunda ölçülmesi, hemodiyaliz tedavisinin fizyolojik etkilerini ve hastalar üzerinde yarattığı stresi kapsamlı bir biçimde anlamaya imkân tanımıştır. Elde edilen sonuçlar, diyaliz sırasında kanda biriken metabolitlerin etkili biçimde temizlendiğini, buna karşın KHD parametrelerinde beklenen “stres azalması” sinyalinin net tespit edilemediğini göstermektedir. Bu durum, kronik böbrek hastalarının OSS dinamiklerinin karmaşıklığına işaret etmektedir. Tükürük bazlı ölçümlerin ise, ileride geliştirilecek standardize kitler ve yöntemlerle, invaziv olmayan bir izlem yöntemi olarak potansiyel vadettiği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hall JE. Medical Physiology, 13th ed. Philadelphia, Elsevier, 2015: 305-98.
2. Tanrıverdi MH, Karadağ A, Hatipoğlu EŞ, ve ark. Chronic kidney failure. Konuralp Tıp Dergisi. 2010 ;2(2): 27-32.
3. Mashayekhi F, Pilevarzadeh M, Rafati F. The assessment of caregiver burden in caregivers of hemodialysis patients. Mater Sociomed. 2015; 27(5): 333-6.
4. Jin M, Yang F, Yang I, Yin Y, Luo JJ, Wang H, Yang XF. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. Front Biosci (Landmark Ed). 2012; 17(2): 656-69.
5. Wouk N. End-Stage Renal Disease: Medical Management. Am Fam Physician. 2021; 104(5): 493-99.
6. Yılmaz Ü, İnci A, Akarsu A, Maden Ü. Factors Affecting the Choice of Renal Replacement Therapy in Patients with End Stage Renal Failure. Osmangazi Tıp Dergisi. 2022; 44(4): 499-507.
7. Ateş K. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon, nefroloji.org.tr/uploads/pdf/REGISTRY2022_web.pdf Son Erişim Tarihi 25 Aralık 2024
8. Srivastava A, Palsson R, Leaf DE, Higuera A, Chen ME, Palacios P, et al. Uric acid and acute kidney injury in the critically ill. Kidney Med. 2019; 1(1): 21-30.
9. Pham TAV. Validation of the salivary urea and creatinine tests as screening methods of chronic kidney disease in Vietnamese patients. Acta Odontol Scand. 2017; 75(8): 551-6.
10. Sagmeister MS, Harper L, Hardy RS. Cortisol excess in chronic kidney disease - A review of changes and impact on mortality. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 17(13): 1075809
11. Ghaffari M, Morowatisharifabad MA, Mehrabi Y, Zare S, Askari J, Alizadeh S. What Are the Hemodialysis Patients' Style in Coping with Stress? A Directed Content Analysis. Int J Community Based Nurs Midwifery. 2019; 7(4): 309-18.
12. Altunören O, Aydın G, Güngör Ö. Böbrek Anatomisi. İçinde: Arısoy T, Güngör Ö, Kocyiğit İ. (editörler). Böbrek Fizyopatolojisi, Reaktif, 2017: 1-3.
13. Hall JE. Medical Physiology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2007: 362-98.
14. Zhuo JL, Li XC. Proximal nephron. Comprehensive Physiology. 2013; 3(3): 1079
15. Desgrange A, Cereghini S. Nephron patterning: lessons from Xenopus, zebrafish, and mouse studies. Cells. 2015; 4(3): 483-99.

16. Brown AC, Muthukrishnan SD, Guay JA, Adams DC, Schafer DA, Fetting JL, et al. Role for compartmentalization in nephron progenitor differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(12): 4640-5.
17. Takimoto-Ohnishi E, Murakami K. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J Physiol Sci*. 2019 ;69(4): 581-87.
18. Watts SW, Morrison SF, Davis RP, Barman SM. Serotonin and blood pressure regulation. *Pharmacological reviews*. 2012; 64(2): 359-88.
19. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(7): 797.
20. Metheny MN. Fluid and electrolyte balance, Fifth edition. Ontario, Jones & Bartlett Publishers, 2012: 143-4
21. McLafferty E, Johnstone C, Hendry C, Farley A. Fluid and electrolyte balance. *Nurs Stand*. 2014; 28(29): 42-9.
22. Quade BN, Parker MD, Occhipinti R. The therapeutic importance of acid-base balance. *Biochem Pharmacol*. 2021; 183: 114278.
23. Ogobuiro I, Tuma. Physiology, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/> Son Erişim Tarihi 24.12.2024.
24. Nagami GT, Hamm LL. Regulation of acid-base balance in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017; 24(5): 274-9.
25. Urakami Y, Okuda M, Saito H, Inui K. Hormonal regulation of organic cation transporter OCT2 expression in rat kidney. *FEBS Lett*. 2000; 473(2): 173-6.
26. Rinschen MM, Völker LA, Brinkkötter PT. Overview. In: Lammert E, Zeeb M. (eds). *Metabolism of human diseases*. Wien, Springer, 2014:336
27. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(2): 415-25.
28. Sabolić I, Asif AR, Budach WE, Wanke C, Bahn A, Burckhardt G. Gender differences in kidney function. *Pflugers Arch*. 2007; 455(3): 397-429.
29. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17088.
30. Schwartz GJ, Rashid M. Overview, Structure, and Function of the Nephron. In: Lucking, SE, Maffei, FA, Tamburro RF, Zaritsky A (eds). *Pediatric Critical Care, Second Edition*. Springer Cham, 2021: 870-3

31. Barry DM, McMillan EA, Kunar B, Lis R, Zhang T, Lu T, et al. Molecular determinants of nephron vascular specialization in the kidney. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 5705.
32. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20(3): 342-70.
33. Bowman DE, Lujan HL, DiCarlo SE. Visualizing filtration: a hands-on model for understanding Starling forces in glomerular filtration rate. *Adv Physiol Educ.* 2024; 48(4): 726-32.
34. Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol.* 2012; 2012: 481520.
35. Ebefors K, Lassén E, Anandakrishnan N, Azeloglu EU, Daehn IS. Modeling the Glomerular Filtration Barrier and Intercellular Crosstalk. *Front Physiol.* 2021; 12: 689083.
36. Frische S. Glomerular filtration rate in early diabetes: ongoing discussions of causes and mechanisms. *J Nephrol.* 2011; 24(5):5 37-40.
37. Felmler MA, Dave RA, Morris ME. Mechanistic models describing active renal reabsorption and secretion: a simulation-based study. *AAPS J.* 2013; 15(1): 278-87.
38. Marieb EN, Hoehn K. Human anatomy and physiology. 11th ed. Pearson, 2021: 635-48.
39. Karadeniz G. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesinin Önlenmesi ve Yönetimi. *NefroHemDergi.* 2008; 05(1-2): 1-5.
40. Topbaş E. Kronik böbrek hastalığının önemi, evreleri ve evrelere özgü bakımı. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi.* 2015: 53-59.
41. Özbek M, Paksoy Erbaydar N. Kronik böbrek hastalığının küresel yükünün incelenmesi. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi.* 2024; 9(3): 354-65.
42. Varol E, Sivrikaya KS. Kronik böbrek yetmezliğinde yaşam kalitesi ve hemşirelik. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2018; 8(2): 89-96.
43. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012; 2(2): 1303-53.
44. Yeniçerioğlu Y. Akut Böbrek Hasarı. İçinde: Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M. (editörler). *Temel Nefroloji, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2019: 247-61.*
45. Yavuz CY, Sevinç C, Tokgöz B. Akut Böbrek Yetmezliği. İçinde: Arınsoy T, Güngör Ö, Kocyigit İ. (editörler). *Böbrek Fiziopatolojisi, Reaktif, 2017: 191-7.*

46. Çivilibal M, Aksu BY. Acute kidney injury and the current guidelines. *Med Bull Haseki*. 2015; 53(2): 116-9.
47. Quentim M. Pathophysiology of chronic renal failure. *BJA CEPD Reviews*. 2003; 3(5): 130-3.
48. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019; 322(13): 1294-1304.
49. Faber P, Klein AA. Acute kidney injury and renal replacement therapy in the intensive care unit. *Nurs Crit Care*. 2009; 14(4): 207-12.
50. Vijayan A. Tackling AKI: prevention, timing of dialysis and follow-up. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17(2): 87-8.
51. Palevsky PM. Epidemiology of acute renal failure: the tip of the iceberg. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(1): 6-7.
52. Ersan S, Köse I. The choice of renal replacement modality in an intensive care unit: which factors are predictive? *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*. 2019; 29(2): 162-6.
53. Macedo E, Mehta RL. Continuous dialysis therapies: core curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68(4): 645-57.
54. Sigwalt F, Bouteleux A, Dambricourt F, Asselborn T, Moriceau F, Rimmelé T. Clinical complications of continuous renal replacement therapy. *Contrib Nephrol*. 2018; 194: 109-17.
55. Mackenzie TA, Zawada ET Jr, Stacy WK. Hemodialysis. Basic principles and practice. *Postgrad Med*. 1985 :95 -101.
56. Sakai K. Dialysis membranes for blood purification. *Front Med Biol Eng*. 2000; 10(2): 117-29.
57. Ellis P. Back to basics: the principles and process of haemodialysis. *Journal of Renal Nursing*. 2010; 2(4): 182-5
58. Rajkomar A, Mayer A, Blandford A. Understanding safety-critical interactions with a home medical device through Distributed Cognition. *J Biomed Inform*. 2015; 56: 179-94.
59. Canaud B, Lucena R, Ward R. Water and dialysis fluid purity for contemporary hemodialysis. *Semin Dial*. 2023.
60. Lucchi L, Ligabue G, Marietta M, Delnevo A, Malagoli M, Perrone S et al. Activation of coagulation during hemodialysis: effect of blood lines alone and whole extracorporeal circuit. *Artif Organs*. 2006; 30(2): 106-10.

61. Ikonov V, Haase G, Stefanidis I, Melzer H, Mann H. Filtration fluid for hemodialysis treatment. *Int J Artif Organs*. 2002; 25(5): 379-85.
62. Ersoy FF. Hemodiyaliz Fiziksel Temelleri, Hemodiyalizde Kullanılan Araç ve Gereçler. İçinde: Akpolat T, Utaş C (editörler). Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 3. Samsun, Türk Nefroloji Derneği, 2010:1-23
63. Koçer ZM. Hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği hastalarının yaşam kalitesinin karşılaştırılması (yüksek lisans tezi). Afyon: Kocatepe Üniversitesi; 2006.
64. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis*. 1997; 30(3): 334-42.
65. Piveteau J, Raffray M, Couchoud C, Chatelet V, Vigneau C, Bayat S. Care trajectory differences in women and men with end-stage renal disease after dialysis initiation. *PLoS One*. 2023; 18(9): e0289134.
66. Çaydam ÖD, Çınar ÇS. Hemodiyaliz kronik komplikasyonları ve bakım. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*. 2016; 1(1): 60-72.
67. Sijpkens YW, Berkhout-Byrne NC, Rabelink TJ. Optimal predialysis care. *NDT Plus*. 2008; 1(Suppl 4): iv7-13.
68. Tuna Z, Oskay D, Önder D, İnal S. Assessment of hand dysfunction in patients receiving hemodialysis through arteriovenous fistula. *J Clin Exp Invest*. 2015; 6(2): 110-4.
69. Askeroglu A, Acar D, Tercan F, Çankaya A. Hemodiyaliz Hastaların Arteriovenöz Fistüle İlişkin Öz-Bakım Bilgi ve Davranışlarının İncelenmesi. *İKÇÜSBFD*. 2021; 6(3): 133-8.
70. Lawson JH, Niklason LE, Roy-Chaudhury P. Challenges and novel therapies for vascular access in haemodialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(10): 586-02.
71. Gülay T, Eler ÖÇ, Ökdem Ş, ve ark. Hemodiyaliz hastalarında konfor düzeyinin incelenmesi. *HUHEMFAD-JOHUFON*. 2020; 7(2): 122-9.
72. Hymes JL, Mooney A, Van Zandt C, Lynch L, Ziebol R, Killion D. Dialysis catheter-related bloodstream infections: a cluster-randomized trial of the ClearGuard HD antimicrobial barrier cap. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(2): 220-7.
73. Büyükyılmaz F, Kuş B. Current Evidence for Prevention of the Complications Related to Peripheral Intravenous Catheterization: Systematic Review. *Florence Nightingale Journal of Nursing*. 2017; 25: 209–17.

74. El-Sheikh M, El-Ghazaly G. Assessment of hemodialysis adequacy in patients with chronic kidney disease in the hemodialysis unit at Tanta University Hospital in Egypt. *Indian J Nephrol.* 2016; 26(6): 398-404
75. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(8): 2208-18.
76. Rees L. Assessment of dialysis adequacy: beyond urea kinetic measurements. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34(1): 61-9.
77. Pickett JL, Theberge DC, Brown WS, Schweitzer SU, Nissenson AR. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33(6): 1122-30
78. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 4(5): 1205-13.
79. Nissim I, Horyn O, Nissim I, Daikhin Y, Caldovic L, Barcelona B, et al. Down-regulation of hepatic urea synthesis by oxypurines: xanthine and uric acid inhibit N-acetylglutamate synthase. *J Biol Chem.* 2011; 286(25): 22055-68.
80. Kardasz S. The function of the nephron and the formation of urine. *Anaesthesia & Intensive Care Med.* 2006; 13(7): 309-14.
81. Mommsen TP, Walsh PJ. Biochemical and environmental perspectives on nitrogen metabolism in fishes. *Experientia.* 1992; (48): 583-93.
82. Alpdemir M, Eryilmaz M, Alpdemir MF, Topçu G, Azak A, Yücel D. Comparison of widely used biochemical analytes in the serum and saliva samples of dialysis patients. *J Med Biochem.* 2018; 37(3): 346-54.
83. Adomako E, Moe OW. Uric acid and urate in urolithiasis: the innocent bystander, instigator, and perpetrator. *Semin Nephrol.* 2020; 40(6): 564-73.
84. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016; 213: 8-14.
85. Dokuzlar Ö, Ates Bulut E, Koçyiğit SE. Geriatrik Olgularda Serum Ürik Asit Düzeylerinin Komorbid Hastalıklarla İlişkileri. *GBD.* 2018; 1(1): 1-7.
86. Keenan RT. The biology of urate. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50(3S): S2-S10
87. Ejaz AA, Beaver TM, Shimada M, Sood P, Lingegowda V, Schold JD, et al. Uric acid: a novel risk factor for acute kidney injury in high-risk cardiac surgery patients? *Am J Nephrol.* 2009; 30(5): 425-9.

88. Pieniazek A, Bernasinska-Slomczewska J, Gwozdzinski L. Uremic Toxins and Their Relation with Oxidative Stress Induced in Patients with CKD. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(12): 6196.
89. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics: current views and directions. *Exp Biol Med* (Maywood). 2017; 242(5): 459-72.
90. Bibi G, Green Y, Nagler RM. Compositional and oxidative analysis in the saliva and serum of predialysis chronic kidney disease patients and end-stage renal failure patients on peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial.* 2008; 12(2): 164-70.
91. Meucci E, Littarru C, Deli G, Luciani G, Tazza L, Littarru GP. Antioxidant status and dialysis: plasma and saliva antioxidant activity in patients with fluctuating urate levels. *Free Radic Res.* 1998; 29(5): 367-76.
92. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* 2020; 72: 9-14.
93. Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem.* 2012; 58(4): 680-9.
94. Delanaye P, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM, Cavalier E. Are the creatinine-based equations accurate to estimate glomerular filtration rate in African American populations? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(4): 906-12.
95. Krstic D, Tomic N, Radosavljevic B, Avramovic N, Dragutinovic V, Skodric SR, et al. Biochemical markers of renal function. *Curr Med Chem.* 2016; 23(19): 2018-40.
96. Lasisi TJ, Raji YR, Salako BL. Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: a case-control study. *BMC Nephrol.* 2016; 17: 10.
97. Apple FS, Benson P, Abraham PA, Rosano TG, Halstenson CE. Assessment of renal function by inulin clearance: comparison with creatinine clearance as determined by enzymatic methods. *Clin Chem.* 1989; 35(2): 312-4.
98. Özgöçer T. Menstrual döngü, kortizol uyanma yanıtı ve otonom sinir sistemi aktivitesi (doktora tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi; 2016.
99. Jayasinghe SU, Lambert GW, Torres SJ, Fraser SF, Eikelis N, Turner AI. Hypothalamo-pituitary adrenal axis and sympatho-adrenal medullary system responses to psychological stress were not attenuated in women with elevated physical fitness levels. *Endocrine.* 2016; 51(2): 369-79.

100. Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosom Med.* 2003; 65(3): 450-60.
101. Uğur FA. İşeme bozuklukları ve stres eksenleri (doktora tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi; 2024.
102. Canaud B, Stephens MP, Nikam M, Etter M, Collins A. Multitargeted interventions to reduce dialysis-induced systemic stress. *Clin Kidney J.* 2021; 14; 72-84.
103. Çeliker H, Elkiran B, İlhan N, Günel AI, Doğukan A. The effects of hemodialysis and peritoneal dialysis on oxidative stress parameters. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology.* 2001; 10(2): 88-92.
104. Dane E, Olgun N. Hemodiyaliz hastalarının psikolojik dayanıklılık durumları ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi.* 2016; 1(1): 43-54.
105. Stephens, Mary Ann C, Gary Wand. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol research: current reviews.* 2012; 468.
106. Hansen AM, Garde AH, Persson R. Sources of biological and methodological variation in salivary cortisol and their impact on measurement among healthy adults: a review. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008; 68(6): 448-58.
107. Finsterwald C, Alberini CM. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiol Learn Mem.* 2014; 112: 17-29.
108. Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol.* 1997; 158(9): 4454-64
109. Cardoso EM, Arregger AL, Budd D, Zucchini AE, Contreras LN. Dynamics of salivary cortisol in chronic kidney disease patients at stages 1 through 4. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85(2):
110. N'Gankam V, Uehlinger D, Dick B, Frey BM, Frey FJ. Increased cortisol metabolites and reduced activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2002; 61(5): 1859-66.
111. Raff H, Trivedi H. Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocr Connect.* 2012; 19(1): 23-31.
112. Lee YH, Wong DT. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. *Am J Dent.* 2009; 22(4): 241-8.

113. Kim J, Yun KS, Cho A, Kim DH, Lee YK, Choi MJ et al. High cortisol levels are associated with oxidative stress and mortality in maintenance hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2022; 23(1): 98
114. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol.* 2013; 117: 379-93.
115. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* 2018; 15(3): 235-45.
116. Thio CHL, van Roon AM, Lefrandt JD, Gansevoort RT, Snieder H. Heart Rate Variability and Its Relation to Chronic Kidney Disease: Results From the PREVEND Study. *Psychosom Med.* 2018; 80(3): 307-16.
117. Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(2): 444-9.
118. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrophysiol.* 2005; 10(1): 88-101.
119. Uçar C. Uyku, kortizol uyanma yanıtı ve Otonom Sinir Sistemi aktivitesi (doktora tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi; 2024.
120. Dişli F. Ürinerasyonun sempato-vagal denge üzerine etkilerinin kalp hızı değişkenliği ile belirlenmesi (yüksek lisans tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi; 2020.
121. Rajendra AU, Paul JK, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006; 44(12): 1031-51.
122. Routledge HC, Chowdhary S, Townend JN. Heart rate variability--a therapeutic target? *J Clin Pharm Ther.* 2002; 27(2): 85-92.
123. Lombardi F, Huikuri H, Schmidt G, Malik M. Short-term heart rate variability: Easy to measure, difficult to interpret. *Heart Rhythm.* 2018; 15(10): 1559- 60.
124. Yang L, Zhao Y, Qiao B, Wang Y, Zhang L, Cui T, et al. Heart Rate Variability and Prognosis in Hemodialysis Patients: A Meta-Analysis. *Blood Purif.* 2021; 50(3): 298-08.
125. Yau JCY, Fong TCT, Wan AHY, Ho RTH. Comparison of passive drool and cotton-based collection methods for salivary C-reactive protein measurement. *American Journal of Human Biology.* 2022; 34(9): e23782.
126. Vasudevan AR, Balasubramaniam S. Erythropoietin therapy in chronic kidney disease: an overview. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;3 8(1): 4-11.

127. Minutolo R, Provenzano M, Chiodini P, Borrelli S, Garofalo C, Andreucci M et al. Collaborative Study Group on the Conservative Treatment of CKD of the Italian Society of Nephrology. New-onset anemia and associated risk of ESKD and death in non-dialysis CKD patients: a multicohort observational study. *Clin Kidney J.* 2022; 15(6): 1120-28.
128. Boudville N, Djurdjev O, Macdougall IC. Anemia management and the role of erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35(7): 1173-80.
129. Caravaca F, Santos I, Cubero JJ, et al. Role of inflammation in low responsiveness to erythropoietin in dialysis patients. *Nephron.* 2021; 145(3): 265-72.
130. Bamgbola OF, Kaskel F. Role of folate deficiency on erythropoietin resistance in pediatric and adolescent patients on chronic dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(11): 1622-9.
131. Tsukamoto T, Matsubara T, Akashi Y, Kondo M, Yanagita M. Annual Iron Loss Associated with Hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2016; 43(1): 32-8.
132. Agarwal R. Iron metabolism and management: the common interface between chronic kidney disease and anemia. *Blood Purif.* 2021; 51(3): 240-49.
133. Hsieh RL, Chang CH, Huang YC, et al. Fatigue and related factors in hemodialysis patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020; 101(11): 1878-85.
134. Iseki K, Nishime K, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Yoshihara K et al. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron.* 1996; 72(1): 30-6.
135. Kim DH, Lee YK, Kim J, Park HC, Yun KS, Cho A et al. Effects of the route of erythropoietin administration on hemoglobin variability and cardiovascular events in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2021; 40(4): 724-33.
136. Sugahara S, Kooman JP. Metabolic and clinical consequences of high nitrogen load in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2021; 50(2): 246-56.
137. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J. Pruritus in hemodialysis patients: an international result from DOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(5): 949-56.
138. Correa S, Pinto B, Garcia-Lacalle C, et al. Relationship between pruritus, quality of life, sleep quality, and depression among hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020; 31(5): 912-19.

139. Mann N, Fayemi A, Myles M, Kelley N, Carmine B, Richmond C et al. A hemodialysis patient with difficulty ambulating: Answers. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(7): 2071-73.
140. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(1): 3-12.
141. Greisen J, Grøfte T, Hansen PO, Jensen TS, Vilstrup H. Acute non-traumatic pain increases the hepatic amino- to urea-N conversion in normal man. *J Hepatol*. 1999; 31(4): 647-55.
142. Levine J, Bernard DB. The role of urea kinetic modeling, TACurea, and Kt/V in achieving optimal dialysis: a critical reappraisal. *Am J Kidney Dis*. 1990; 15(4): 285-301.
143. Clissold N, Pinto B, Castledine C, et al. The role of urea reduction ratio and Kt/V in the assessment of hemodialysis adequacy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16(9): 1382-90.
144. Coresh J, Eknoyan G, Kusek JW, et al. Hemodialysis adequacy: from URR to Kt/V and beyond. *Kidney Int Suppl*. 2022; 99(7): 305-9.
145. Bhaskaran S, Tobe S, Saiphoo C, Moldoveanu A, Raj DS, Manuel MA. Blood urea levels 30 minutes before the end of dialysis are equivalent to equilibrated blood urea. *ASAIO J*. 1997; 43(5): M759-62.
146. Farragher J, Wan Z, Hu L, et al. Early kinetics of blood urea nitrogen reduction in the first two hours of hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2019; 23(6): 831-40.
147. Argilés A, Ficheux A, Thomas M, Bosc JY, Kerr PG, Lorho R et al. Precise quantification of dialysis using continuous sampling of spent dialysate and total dialysate volume measurement. *Kidney Int*. 1997; 52(2): 530-7.
148. Li L, Yang C, Zhao Y. Urate-lowering therapy and chronic kidney disease progression: a review of the current literature. *Therap Adv Chronic Dis*. 2020; 11: 2040622320926200.
149. Cabrera V, Hansson P, Montfort MG, et al. The extra-renal route of uric acid excretion and its physiologic significance. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021; 81(3): 195-204.
150. Rutherford E, Stewart G, Houston JG, Jardine AG, Mark PB, Struthers AD. An Open-Label Dose-Finding Study of Allopurinol to Target Defined Reduction in Urate Levels in Hemodialysis Patients. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57(11): 1409-14.

151. Pascoe EM, Tapsell L, Neal BC, et al. High-intensity dialysis improves serum uric acid and muscle mass. *Am J Kidney Dis.* 2021; 78(1): 105-14.
152. Nemati E, Khosravi A, Einollahi B, Meshkati M, Taghipour M, Abbaszadeh S. The relationship between dialysis adequacy and serum uric acid in dialysis patients; a cross-sectional multi-center study in Iranian hemodialysis centers. *J Renal Inj Prev.* 2016; 6(2): 142-7.
153. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther.* 2020; 374(3): 405-19.
154. Mandal AK, Mount DB. The biochemical basis of hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1688-98.
155. Bowry SK, Kircelli F, Nandakumar M, Vachharajani TJ. Clinical relevance of abstruse transport phenomena in haemodialysis. *Clin Kidney J.* 2021; 14(Suppl 4): i85-i97.
156. Filler G, Priem F, Lepage N, et al. Assessment of GFR in children using serum cystatin C and creatinine. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(5): 943-51.
157. Covic A, Kanbay M, Van Biesen W. Creatinine: where are we now? *Semin Nephrol.* 2021; 41(2): 125-35.
158. Yokozawa T, Oura H, Ienaga K, Nakamura K. Comparison of renal effects of creatinine, creatol and methylguanidine in rats with adenine-induced chronic renal failure. *Nephron.* 1993; 64(3): 424-8.
159. Tonelli M, Riella MC. Chronic kidney disease and the aging population. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53(11): 2289-303.
160. Yoon CH, Jung JY. Hemodialysis for end-stage renal disease in older patients: outcomes and controversies. *Clin Geriatr Med.* 2021; 37(3): 507-22.
161. Silva RE, Santos EC, Justino PBI, Santos MP, Galdino G, Gonçalves RV et al. Cytokines and chemokines systemic levels are related to dialysis adequacy and creatinine clearance in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Int Immunopharmacol.* 2021; 100: 108154.
162. Haroon S, Davenport A. Choosing a dialyzer: what clinicians need to know. *Hemodial Int.* 2021; 25(3): 318-29.
163. Ricci Z, Ronco C, Bachetoni A, D'amico G, Rossi S, Alessandri E et al. Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Crit Care.* 2006; 10(2): R67.

164. Gao ZX, Yin XR, Tang HQ, et al. Salivary biomarkers in detection of renal diseases: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 4678925.
165. Petit JM, Glorieux G, Lemoine S, et al. Salivary biomarkers: a possible approach for diagnosis and follow-up in patients with kidney disease. *Nephrol Ther.* 2021; 17(3): 161-9.
166. Kharb S, Gundgurthi A. Salivary urea and creatinine in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018; 29(1): 22-8
167. Suresh G, Kiran RA, Samata Y, Naik NP, Kumar VA. Analysis of blood and salivary urea levels in patients undergoing haemodialysis and kidney transplant. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(7): ZC18-20.
168. Pham TAV. Validation of the salivary urea and creatinine tests as screening methods of chronic kidney disease in Vietnamese patients. *Acta Odontol Scand.* 2017; 75(8): 551-6.
169. Shadpour B, Sadeghi M, Shafiee M, et al. Novel approach to salivary-based urea detection for noninvasive diagnosis of renal insufficiency. *Clin Oral Investig.* 2022; 26(4): 3529-39.
170. Thaweboon S, Yoovathaworn K, Khovidhunkit SP, et al. Oral dryness and salivary flow rate in patients undergoing hemodialysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021; 26(5): 619-26.
171. Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: finding the missing pieces of the uremic puzzle. *Kidney Int.* 2021; 99(3): 596-605.
172. Jaladanki SK, Dehury S, Das B, et al. Noninvasive salivary biomarkers for the diagnosis of chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal.* 2020; 34(12): e23515.
173. Narayana KM, Suman G, Srinivas P, et al. Diagnostic role of salivary creatinine, urea, and protein in chronic kidney disease patients. *J Dent Sci.* 2021; 16(3): 1141-1148.
174. Volozhyn IA, Husachov AI, Bondarenko OO, et al. Evaluation of salivary biomarkers as possible indicators of glomerular filtration rate in CKD patients. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2022; 12(5): 197-204.
175. Vernerová A, Kujovská Krčmová L, Melichar B, Švec F. Non-invasive determination of uric acid in human saliva in the diagnosis of serious disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 59(5): 797-12.

176. Cheng P, Xia Y, Peng C, Zhou Z. Evaluation of dialysis in patients with end-stage renal disease by salivary urea, creatinine and uric acid. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013; 38(12): 1260-3.
177. Blicharz TM, Rissin DM, Bowden M, Hayman RB, DiCesare C, Bhatia JS et al. Use of colorimetric test strips for monitoring the effect of hemodialysis on salivary nitrite and uric acid in patients with end-stage renal disease: a proof of principle. *Clin Chem*. 2008 ; 54(9): 1473-80.
178. Goll RD, Mookerjee BK. Correlation of biochemical parameters in serum and saliva in chronic azotemic patients and patients on chronic hemodialysis. *J Dial*. 1978; 2(4): 399-44.
179. Raj G, Kumar DS, Mangal G. Salivary urea and uric acid levels as biomarkers in dental caries: in vivo study. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*. 2022; 6(9): 5-27.
180. Chiou W, Pu F. Creatinine VIII: Saliva levels of endogenous “true” creatinine in normal subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1978; 25(6): 777-82.
181. Hamouda A, Sharaf A, Fathy H, Mikhael N. Assesment of the relationship of serum and salivary parameters in children undergoing hemodialysis. *Alexandria Dental Journal*. 2021; 46(1): 161-6
182. Seethalakshmi C, Koteeswaran D, Chiranjeevi V. Correlation of Serum and Salivary Biochemical Parameters in end Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis in Pre and Post-Dialysis State. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(12): CC12-4.
183. Nagarajan V, Alexander H, Shenoy MT, Kanakasekaran S, Pradipta KM et al. Comparison of Serum Urea, Salivary Urea, and Creatinine Levels in Pre-Dialysis and Post-Dialysis Patients: A Case-Control Study. *Cureus*. 2023; 15(3): e36685.
184. Adelaars S, Konings CJAM, Cox L, Boonen E, Mischi M, Bouwman RA et al. The correlation of urea and creatinine concentrations in sweat and saliva with plasma during hemodialysis: an observational cohort study. *Clin Chem Lab Med*. 2024; 62(6): 1118-25.
185. Sirich TL, Funk BA, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. Prominent accumulation in hemodialysis patients of solutes normally cleared by tubular secretion. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(3): 615-22.

186. Poll EM, Kreitschmann-AI, Langejuergen Y, Stanzel S, Gilsbach JM, Gressner A et al. Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. *Clin Chim Acta*. 2007; 382(1-2): 15-9.
187. Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S, Mohd Effendy N, Abu IF, Mohd Fahmi Teng NI et al. Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(2): 676.
188. Sagmeister MS, Harper L, Hardy RS. Cortisol excess in chronic kidney disease - A review of changes and impact on mortality. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 13: 1075809.
189. Rodríguez GR, González GJG, Martínez RA, Burciaga JE, César SR, González AD. Adrenal functional reserve in the full spectrum of chronic kidney disease. *Gac Med Mex*. 2021; 157(5): 502-07.
190. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 3081856.
191. Luger A, Lang I, Kovarik J, Stummvoll HK, Templ H. Abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1987; 9(1): 51-4.
192. Siamopoulos KC, Eleftheriades EG, Pappas M, Sferopoulos G, Tsolas O. Ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with chronic renal failure: pharmacokinetic properties, and plasma adrenocorticotrophic hormone and serum cortisol responses. *Horm Res*. 1988; 30(1): 17-21.
193. Rotenberg S, McGrath JJ. Inter-relation between autonomic and HPA axis activity in children and adolescents. *Biol Psychol*. 2016; 117: 16-25.
194. Tursun HE. Kronik böbrek hastalarında tükürük üre, ürik asit, kreatinin düzeyleri ve stres eksenleri (yüksek lisans tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi; 2024.
195. Letizia C, Mazzaferro S, De Ciocchis A, Cerci S, Morabito S, Cinotti GA et al. Effects of haemodialysis session on plasma beta-endorphin, ACTH and cortisol in patients with end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol*. 1996; 30(5): 399-02.
196. Nichols KA, Springford V. The psycho-social stressors associated with survival by dialysis. *Behav Res Ther*. 1984; 22(5): 563-74.
197. Hasannia E, Derakhshanpour F, Vakili MA. Effects of Melatonin on Salivary Levels of Cortisol and Sleep Quality of Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Psychiatry*. 2021; 16(3): 305-11.

198. Deck KA, Fischer B, Hillen H. Studies on cortisol metabolism during haemodialysis in man. *Eur J Clin Invest.* 1979; 9(3): 203-7.
199. Delmez JA, Slatopolsky E, Martin KJ, Gearing BN, Harter HR. Minerals, vitamin D, and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1982; 21(6): 862-7.
200. Boer P, Thijssen JH. The excretion of metabolites of cortisol and aldosterone in male patients on haemodialysis treatment. *Steroids.* 1977; 30(2): 203-11.
201. Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(12): 2577-84.
202. Santoro A, Mancini E, Spongano M, Rossi M, Paolini F, Zucchelli P. A haemodynamic study of hypotension during haemodialysis using electrical bioimpedance cardiography. *Nephrol Dial Transplant.* 1990; 5(1): 147-53.
203. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, Sakata S, Mukai S, Ohte N et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(2): 318-25.
204. Yang L, Zhao Y, Qiao B, Wang Y, Zhang L, Cui T et al. Heart Rate Variability and Prognosis in Hemodialysis Patients: A Meta-Analysis. *Blood Purif.* 2021; 50(3): 298-308.
205. Chan CT, Chertow GM, Daugirdas JT, Greene TH, Kotanko P, Larive B et al. Frequent Hemodialysis Network Daily Trial Group. Effects of daily hemodialysis on heart rate variability: results from the Frequent Hemodialysis Network (FHN) Daily Trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(1): 168-78.
206. Burma JS, Graver S, Miutz LN, Macaulay A, Copeland PV, Smirl JD. The validity and reliability of ultra-short-term heart rate variability parameters and the influence of physiological covariates. *J Appl Physiol (1985).* 2021; 130(6): 1848-67.
207. Jie W. Influence of blood electrolytes changes on heart rate variability of patients receiving maintenance hemodialysis before and after hemodialysis. *China Medical Herald.* 2012.
208. Bennett, M, Tomas C, Fitzgerald, J. Relationship between heart rate variability and differential patterns of cortisol response to acute stressors in mid-life adults: A data-driven investigation. *Stress and Health.* 2023; 40(3): e3327

209. Looser RR, Metzenthin P, Helfricht S, Kudielka BM, Loerbroks A, Thayer JF et al. Cortisol is significantly correlated with cardiovascular responses during high levels of stress in critical care personnel. *Psychosom Med*. 2010; 72(3): 281-9.
210. Hmwe NT, Subramanian P, Tan LP, Chong WK. The effects of acupressure on depression, anxiety and stress in patients with hemodialysis: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52(2): 509-18.
211. Baldree KS, Murphy SP, Powers MJ. Stress identification and coping patterns in patients on hemodialysis. *Nurs Res*. 1982; 31(2): 107-12.
212. Murakawa Y, Ajiki K, Usui M, Yamashita T, Oikawa N, Inoue H. Parasympathetic activity is a major modulator of the circadian variability of heart rate in healthy subjects and in patients with coronary artery disease or diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1993; 126(1): 108-14.
213. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*. 2013; 20(4): 26.
214. Sami H, Tarique I, Arain S, Mughal R, Majeed I, Saba R et al. Comparative assessment of urea, creatinine, and blood urea nitrogen in male and female patients with different age groups of chronic kidney disease in Shaheed Benazir Abad, Sindh. *World Journal of Biology and Biotechnology*. 2023; 8(2): 39-42.
215. Wallace EZ, Rosman P, Toshav N, Sacerdote A, Balthazar A. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 ; 50(1): 46-51.
216. Meuwese CL, Carrero JJ. Chronic kidney disease and hypothalamic-pituitary axis dysfunction: the chicken or the egg? *Arch Med Res*. 2013; 44(8): 591-600.
217. Bruno OD, Rossi MA, Juárez-Allen L, Serra HA, Albiero MC. The 10:00-11:00 pm urine cortisol/creatinine ratio. An alternative to late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Medicina (B Aires)*. 2015; 75(6): 373-8.