



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA
HEMODİYALİZİN KARDİYAK MORFOLOJİ VE
FONKSİYONLAR İLE NABİZ DALGA HIZI VE KAROTİS
İNTİMA MEDİA KALINLIĞINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan KAYA

Antalya, 2013



**T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA
HEMODİYALİZİN KARDİYAK MORFOLOJİ VE
FONKSİYONLAR İLE NABIZ DALGA HIZI VE KAROTİS
İNTİMA MEDIA KALINLIĞINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan KAYA

Tez Danışmanı: Prof.Dr. A. Selim YALÇINKAYA

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta tez danışmanım sayın Prof.Dr. A.Selim YALÇINKAYA olmak üzere, diğer öğretim üyeleri sayın Prof.Dr. Necmi DEĞER, Prof.Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof.Dr. İbrahim DEMİR, Prof.Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM, Prof.Dr. Cengiz ERMİŐ, Doç.Dr. İbrahim BAŐARICI, Yrd.Doç.Dr. Refik Emre ALTEKİN ve Yrd.Doç.Dr. Murathan KÜÇÜK'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan eşim, annem ve babama sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Grafikler Dizini	vi
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği	2
2.1.1. Kronik böbrek yetmezliği tanımı, evreleri, epidemiyolojisi ve toplumsal yükü	2
2.1.2. Kronik böbrek yetmezliği nedenleri	7
2.1.3. Kronik böbrek yetmezliğinde ölüm nedenleri	8
2.1.4. Renal replasman tedavileri	9
2.1.5. Türkiye’de kronik böbrek yetmezliğinde son durum	11
2.2. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalık	15
2.2.1. Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık epidemiyolojisi	16
2.2.2. Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık patogenezi	16
2.2.3. Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık risk faktörleri	18
2.2.4. Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyak bulgular	29
2.2.5. Son dönem böbrek yetmezliğinde elektrokardiyografi ve ekokardiyografi	36
2.3. Ateroskleroz, Arteriyel Katılık Ve Kalınlık	41
2.3.1. Nabız dalga hızı	42
2.3.2. Karotis intima-media kalınlığı	43
2.3.3. Son dönem böbrek yetmezliğinde nabız dalga hızı ve karotis intima - media kalınlığı	46
3. HASTALAR VE YÖNTEM	50
3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması	50
3.2. Görüntüleme Yöntemleri	51
3.2.1. Ekokardiyografik değerlendirme	51
3.2.2. Nabız dalga hızı ölçümü	52
3.2.3. Karotis intima-media kalınlığının ölçümü	52
3.3. İstatistiksel analiz	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	60
6. ÖZET	65
7. ABSTRACT	67
8. KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE-İ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADK	Arka duvar kalınlığı
AF	Atriyal fibrilasyon
AKO	Albumin-kreatinin oranı
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
Ca	Kalsiyum
CHEP	Canadian Hypertension Education Program
CREDİT (STUDY)	Chronic renal disease in Turkey (Türkiye’de kronik böbrek hastalığı) (çalışması)
CRP	C reaktif protein
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diyabetes mellitus
DZ	Deselerasyon zamanı (Deseleration time)
EBCT	Electron beam computed tomography (Elektron ışınli bilgisayarlı tomografi)
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin 6
İKH	İskemik kalp hastalığı
İMK	İntima-media kalınlığı (İntima-media thickness)
(i)PTH	(İntakt) paratiroid hormon
İVGZ	İzovolümetrik gevşeme zamanı (Isovolumetric relaxation time)
İVSK	İnterventriküler septum (kalınlığı)

KAH	Koroner arter hastalığı
KAK	Koroner arter kalsifikasyonu
KB	Kan basıncı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KDIGO	Kidney disease improving global outcomes
KGH	Kronik glomerülonefrit
KİMK	Karotis intima-media kalınlığı (Carotis intima-media thickness)
KY	Kalp yetmezliği
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler hastalık(lar)
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein (a)
MDRD	Modification of diet in renal disease
MPI	Myokardiyal performans indeksi
MY	Mitral yetmezliği
Na	Sodyum
NB	Nabız basıncı
NDD	Nabız dalga doppler (Pulsed wave doppler (PWD))
NDH	Nabız dalga hızı (Pulse wave velocity (PWV))
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation
P	Fosfor (fosfat)
PBH	Polikistik böbrek hastalığı
PD	Periton diyalizi
PN	Piyelonefrit
RRT	Renal replasman tedavisi
SA	Sol atriyum
SAV	Sol atrial volüm
SAVİ	Sol atrial volüm indeksi

SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	Sistolik kan basıncı
SV	Sol ventrikül
SVDC	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVDD	Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
SVK	Sol ventrikül kitlesi
SVKİ	Sol ventrikül kitle indeksi
SVSC	Sol ventrikül sistol sonu çapı
TG	Trigliserid
TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF α	Tümör nekrozis faktör α
USRDS	United States Renal Data System
VKİ	Vücut kitle indeksi
VYA	Vücut yüzey alanı
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. GFH'na göre KBY evrelemesi	4
2.2. Albuminüriye göre KBY evrelemesi	4
2.3. Türkiye'de SDBY'nin insidans ve prevalansı	6
2.4. HD, PD ve transplantasyon hastalarının yaş dağılımı	13
2.5. Hastaların RRT'nde geçirdikleri süre	13
2.6. Böbrek yetmezliğinde KVH için risk faktörleri	19
2.7. Böbrek hastalıklarında lipit bozuklukları	23
2.8. Evre 2-4 KBY olanlar için kullanılan lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler	24
2.9. Böbrek yetmezliğinde EKG anormallikleri	37
4.1. Demografik verilerin gruplara göre dağılımı	53
4.2. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı	53
4.3. KBY etyolojisinin gruplara göre dağılımı	54
4.4. Hipertansif hasta sayısı ve oranları	54
4.5. Antihipertansif kullanım sayısı ve oranları	54
4.6. Hiperlipidemik hasta sayısı ve oranları	54
4.7. Antihiperlipidemik kullanımı sayısı ve oranları	55
4.8. Kan basıncı, nabız ve biyokimyasal parametrelerin gruplara dağılımı	56
4.9. Ekokardiyografik parametreler	57
4.10. LVDD'un gruplara göre dağılımı	57
4.11. SVH'nin gruplara göre dağılımı	58
4.12. NDH ve KİMK'nın gruplar arasındaki dağılımı	59

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Türkiye’de RRT gören hasta sayısının yıllara göre değişimi	11
2.2. Türkiye’de RRT gören hastaların yıllar içerisinde milyon nüfus başına insidans ve prevalansındaki değişim	12
2.3. RRT gören hastalarda etyolojinin yıllar içerisindeki değişimi	12
4.1. Sol Atriyal Volüm (SAV)	57
4.2. Deselerasyon Zamanı (DZ)	58
4.3. Sol Maksimum KİMK	59
4.4. Maksimum ve ortalama KİMK ortalamaları	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Üremik kardiyomiyopati gelişimi	18
2.2. Diyastolik mitral akımın, NDD kaydının şematik görünümü	40
2.3. Mitral kapak, pulmoner ven akımının ve mitral anulus hareketinin NDD kayıtları	41
2.4. Karotis intima-media kalınlığı ölçümü - şematik görünüm	45
2.5. Karotis arterin gri-skala ultrasonografi ile görüntülenmesi	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), hem dünyada hem ülkemizde sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Yol açtığı morbidite ve mortalite oranları giderek artmakta, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemekte ve tedavisi için gereken renal replasman tedavilerinin (RRT) yüksek maliyeti sebebiyle toplumsal yükü de giderek artmaktadır (1-5).

KBY, çeşitli etyolojilere bağlı olarak nefronların kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterizedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 3 ay veya daha uzun sürede azalabilir. Bu süre, etyolojiye ve hastanın kendisine bağlı olarak değişebilir (6).

Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) böbrek fonksiyonları ileri derecede azalır, sonuçta giderek artan azotemi ve sistemik etkileri sonucunda klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Bu klinik durum üremi olarak adlandırılır. Son evrede sıklıkla RRT'e ihtiyaç duyulur (6). Günümüzde SDBY için en iyi tedavi şekli renal transplantasyondur ancak donör kısıtlılığı sebebiyle diyaliz halen en çok başvuru alan tedavi yöntemidir (7). RRT alan hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu artıştaki sebepler arasında KBY hastalarının tıbbi hizmete ulaşma oranının artması, SDBY hastalarındaki sağ kalım oranlarının artması ve KBY insidansındaki gerçek bir artış sayılabilir (5,8).

SDBY gelişen hastalardaki en yaygın mortalite sebebi kardiyovasküler (KV) komplikasyonlardır. KV komplikasyon gelişiminde klasik risk faktörlerinin KBY hastalarında fazla oluşu ve böbrek yetmezliğine bağlı faktörler rol oynamaktadır (9,10). Böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle arteriyel vasküler hastalıklar ve kardiyomyopati sık görülür (11).

Bu çalışmada, günümüzde SDBY' nin en yaygın tedavi şekli olarak kullanılan hemodiyaliz, arteriyel katılık ve kalınlık, sol ventrikül (SV) morfoloji ve fonksiyonları üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

KBY, tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Yol açtığı morbidite ve mortalite oranları giderek artmakta, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemekte ve tedavisi için gereken RRT'lerinin yüksek maliyeti sebebiyle toplumsal yükü de giderek artmaktadır (1-5).

KBY, çeşitli etyolojilere bağlı olarak nefronların kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterizedir. GFH 3 ay veya daha uzun sürede azalabilir. Bu süre, etyolojiye ve hastanın kendisine bağlı olarak değişebilir (6).

National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) Kılavuzu, böbrek hasarının başlangıcından itibaren tüm hastalık yelpazesini tanımlamak için "*kronik böbrek hastalığı (KBH)*" ifadesinin kullanılmasını önermektedir. Bu sendromun derecesi böbrek fonksiyonu iyi korunmuş gizli böbrek hasarından (evre 1), RRT gerektiren böbrek yetmezliğine (evre 5) kadar değişmektedir (12,13).

2.1.1. Kronik böbrek yetmezliği tanımı, evreleri, epidemiyolojisi ve toplumsal yükü

Tanımı

KBY, altta yatan böbrek hastalığı etyolojisine bakılmaksızın en az 3 ay süren böbrek hasarı ve/veya GFH'nın $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir. Bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmaları ve böbrek biyopsisinden elde edilir. Glomerüler fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan böbrek hasarının en sık rastlanan göstergesi proteinüridir (genellikle 30 mg/gün veya üzerinde albuminüri). Proteinüri diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve glomerüler hastalıklarda böbrek hasarının en erken belirtisidir. İdrar mikroskopisinde anormal sedimentin bulunması veya böbrek görüntüleme çalışmasında anormal yapıların gösterilmesi böbrek hasarının kanıtlarıdır (12,13)

KBY, böbrek hastalığının nedenine, tipine, şiddetine, ilerleme hızına ve komorbid durumlara göre heterojen bir durumdur. Bununla beraber, hastaların çoğunda iki basit test ile KBY tanısı konulabilir; 1) Proteinüri ölçümü için idrar testi, 2) GFH'nın tahmini için

kan serum kreatinin ölçümü. Bu iki test ile sebebi bilinmese bile KBY tanısı kolayca konulabilir (6).

Evreleri

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 kılavuzuna göre KBY tanısı konmuş hastalarda evreleme, hastalığın sebebi, GFH kategorileri (G evreleri) ve Albuminüri kategorilerine (A evreleri) göre yapılır (14). Böbrek hastalığının sebebini aydınlatmak (DM, ilaç toksisitesi, otoimmün hastalık, üriner obstrüksiyon, renal transplantasyon, vb) spesifik tedavi verilmesine olanak sağlar ve hastalık progresyonunu ve komplikasyonlarını azaltabilir. GFH'na baktığımızda, Evre 1'de GFH korunmuştur ancak böbrek hasarı başlamıştır; hastanın proteinürisi ve albuminürisi veya böbrek görüntülemesinde değişiklikler mevcuttur. Evre 2, böbrek hasarı ile birlikte hafif azalmış GFH'nın bulunması durumudur ($60-89 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$). Evre 3, a ve b olarak 2 kategoriye ayrılır. Evre 3a'da, GFH'nda hafif-orta derecede ($45-59 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$), Evre 3b'de ise orta-ciddi derecede azalma ($30-44 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) mevcuttur ($30-59 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$). Evre 4'te ise GFH da ciddi derecede azalma mevcuttur ($15-29 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$). Evre 5, SDBY aşamasıdır ve GFH'nın $15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına inmiştir. Evre 5 RRT'nin gerekli olduğu evredir (Tablo 2.1) (12,13), diyalize giren hastalar 5D alt grubuna ayrılır. Albuminürinin normal, yüksek (eski mikroalbuminüri evresi) ve çok yüksek (eski makroalbuminüri ya da nefrotik düzeyde) olarak 3 evresi vardır (Tablo 2.2). İlk kez KDIGO 2012 kılavuzunda KBY evrelemesine katılmıştır. Bunun sebebi yüksek albumin seviyeleri olan hastalarda, GFH'ndan bağımsız olarak, KBY komplikasyonlarının ve mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (14,15). Risk artışı üriner Albumin-Kreatinin Oranı (AKO) 30 mg/g ya da üzerinde olduğunda en fazladır ($\text{GFH} > 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olduğunda bile). AKO, böbrek hasarını göstermede albuminüri ile tutarlıdır. Ayrıca AKO $10-29 \text{ mg/g}$ (yüksek normal) arasında iken bile hafif risk artışı mevcuttur.

Akut böbrek hasarı geri dönüşümlü olabilir ancak böbreğin kronik hastalıklarının %90'ından fazlası SDBY ile sonuçlanır. Son döneme gidişi etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar yaş, altta yatan böbrek hastalığının nedeni aile öyküsü, etnik köken, proteinüri, cinsiyet, alkol ve uyuşturucu bağımlılığı, analjezik kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, sigara, hiperlipidemi, HT, aneminin varlığı ve şiddeti gibi faktörlerdir.

Tablo 2.1. GFH'na göre KBY evrelemesi (14).

Kategori	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	
G1	>90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-Orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-Ciddi derecede azalmış
G4	15-29	Ciddi derecede azalmış
G5	<15	Böbrek Yetmezliği

Tablo 2.2. Albuminüriye göre KBY evrelemesi (14).

Kategori	Albuminüri (mg/gün)	AKO (mg/mmol)	AKO (mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal-Hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Ciddi derecede artmış

KBY'nin patofizyolojisinde birçok mekanizma rol oynar. Başlangıçta hasarlı nefronlara yanıt olarak sağlam nefronlarda işlev artışı ve hipertrofi gelişir. Glomerüler kapiller basıncının ve plazma kan akımının artışı sonucu glomerüler hiperfiltrasyon oluşur. Tüm bu değişiklikler skleroza zemin hazırlar ve altta yatan hastalıktan bağımsız olarak glomerüler skleroza neden olur. Glomerüler sklerozda belirli evreler tespit edilmiştir. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon gelişir. İkinci evrede mezenşiyal proliferasyon olur. Bunu glomerüler skleroz ve fibrozis takip eder. Sağlam kalan nefronlarda gerçekleşen bu patolojik yol altta yatan hastalık düzelse de devam eder.

Hayati risk oluşturan üremiden korunmak için RRT'lerinden birini uygulamak gerekmektedir. Günümüzde uygulanan RRT'leri hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) veya renal transplantasyondur.

NKF-KDOQI tarafından yayınlanan kılavuzlar, KBY hastalarına ve ailelerine, evre 4 KBY döneminde (GFH 30 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi) tedavi seçeneklerinin anlatılmasını, hastanın tercihiye göre hazırlıkların yapılmasını önermektedir. Evre 5 (GFH 15 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi) KBY'de ise kar zarar hesabı yaparak RRT'ne başlama zamanının belirlenmesi önerilmektedir (16,17).

Epidemiyolojisi ve toplumsal yükü

KBY tüm dünyada sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), SDBY insidansında ve özellikle prevalansında önemli derecede bir artış gözlenmiştir. ABD'nde 2003 verilerine göre SDBY insidansı milyon nüfus başına 336, prevalansı ise milyon nüfus başına 1403 olarak saptanmıştır. 2004 yılında United States Renal Data System (USRDS) verilerine göre ABD'nde 104.364 yeni SDBY hastası kayıtlara eklenmiştir. ABD'nde SDBY olan (Evre 5; RRT gerektiren evre) hasta sayısı 2004 yılında 336.000 iken, sonraki 10 yılda 2 katına çıkacağı tahmin edilmektedir. KBY ve SDBY insidans ve prevalansında ırksal ve etnik farklılıklar dikkat çekicidir. KBY, ABD'nde Afrika kökenlilerde daha sık görülüp, bunları Asyalı Amerikalılar ve beyazlar izlemektedir. Avrupa ülkelerinde ortalama olarak SDBY insidansı ise milyon nüfus başına 135, prevalansı ise milyon nüfus başına 700 olup, ortalama yıllık artış hızının %5-8 arasında süreceği tahmin edilmektedir. Yaşlılardaki SDBY sıklığının genel popülasyondan çok daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (18,19).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği (TND) Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre SDBY insidansında ve prevalansında artış gözlenmiştir. 2006 yılı itibari ile son 10 yılda insidansda 2 kat, prevalansda ise 5 katı düzeyinde artış olmuştur (Tablo 2.3.). Ülkemizde ise RRT gerektiren SDBY hasta sayısı 2006 yılında 40.000'ni geçmiş (prevalansı milyon nüfus başına 500 civarındadır) olup, son 15 yıllık dönemde ortalama yıllık artış hızı %12'dir. Bu oran Batı ülkelerindeki hızın yaklaşık iki katıdır. RRT gören hasta sayısındaki tırmanışın nedenleri arasında KBY hastalarının tıbbi hizmete ulaşma oranının artması, konuya duyarlılığın artması, SDBY hastalarındaki sağ kalım oranlarındaki artışına ve bir ölçüde böbrek hastalığı insidansındaki gerçek bir artışa da bağlanabilir (5,8).

TND'nin Türkiye'de erişkin yaş grubunda KBH prevalansını belirlemek için yaptığı CREDIT çalışmasının 2009 yılında yayınlanan ön raporunda KBY prevalansı; %17.6 olarak bildirilmiştir. Yani her altı kişiden bir tanesinin KBH olduğu bildirilmiştir. Bu hastalardan; %0.15 hasta evre 5, %0.27 hasta evre 4, %4,67 hasta evre 3, %5,15 hasta evre 2, %5,4 hasta evre 1 KBY olarak tanımlanmıştır. Yine TND'nin 2009 yılı kayıt sistemi raporunda; Türkiye'de KBY etyolojisinde; birinci sırada DM (%27,9), ikinci sırada HT (%26,4) ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklar (%8,7) yer almaktadır (20).

Türk Nefroloji Derneğinin 2009 yılı kayıt raporuna göre 2009 yılı itibariyle, 59443 hasta SDBY nedeniyle RRT almaktadır. Bunların %78,5'ine (46650 hasta) HD, %9,1'ine

(5418 hasta) PD uygulandığı, %12,4'üne (7375 hasta) ise renal transplantasyon yapıldığı bildirilmektedir (20).

Tablo 2.3. Türkiye'de SDBY'nin insidans ve prevalansı.

Yıl	Diyaliz hasta sayısı	İnsidans	Prevalans
1995	8316	73,4	109
1998	13715	78	188
2001	24348	137	313
2003	30223	118	432
2005	35983	154	491
2006	38053	186	578

SDBY'nin başta kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olmak üzere yaratmış olduğu sistemik komplikasyonlar nedeniyle yüksek morbidite ve mortalitesi vardır. SDBY hastalarında mortalite oranlarının genel popölasyona göre 20-30 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda en sık rastlanan ölüm nedeni olan KVH'lara yatkınlık, aslında hastalığın çok daha erken evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Son kılavuzlara göre azalmış böbrek fonksiyonunun (GFH'nın 60 ml/dk'nın altına inmesi durumu) bağımsız KV risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ülkemizdeki TND verilerine göre diyaliz hastalarının yaklaşık olarak %50'si KV nedenlerden kaybedilmektedir (5).

SDBY'nin maliyetleri giderek artmaktadır. Dünyada 1,5 milyonun üzerinde diyaliz (HD ve PD) gören veya renal transplantasyon yapılmış insan yaşamaktadır. Bu ekonomik yük gelişmiş ölkelerde sağlık bütçelerini zorlamaktadır. Bu sayının gelecek 10 yılda ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir. Daha düşük gelir düzeyi olan ölkelerde ise altından kalkılması mümkün olmayan bir ekonomik yük ortaya çıkacaktır. Ülkemizde ise 2005 yılında diyalize giren SDBY hastaları için bütçeden yaklaşık 1 milyar dolar harcandığı hesaplanmıştır (8).

Gelişmiş ölkelerde RRT gören hastaların %80'inden fazlası yaşamakta iken gelişmekte olan ölkelerde bu oran daha düşüktür. Örneğin, Hindistan ve Pakistan gibi ölkelerde RRT ihtiyacı olan hastaların ancak %10'u bu tedavilere ulaşabilmektedir. Birçok Afrika ölkesinde RRT'ne ulaşma olanağı ya yok ya da çok azdır. Yani bu ölkelerde SDBY hastalarının çoğu ölmektedir (1-3).

Gelişmekte olan ölkelerde ekonomik yük, KBY'nin genellikle genç yaşlarda ortaya çıkması nedeniyle daha ciddi boyuttadır (2). KBY'ne yol açan nedenlerin dağılımı

ülkeden ülkeye, ırka ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Bununla birlikte dünyanın her yerinde DM'a bağlı SDBY oluşumu giderek artmaktadır. Geçmişte KBY'ne götüren en önemli neden kronik glomerülonefritler (KGN) iken, günümüzde ise sıklıkla altta yatan nedenler DM ve HT'dur. ABD'nde USRDS verilerine göre SDBY'ne yol açabilen 50 farklı neden bildirilmiştir. Bunlar arasında; DM, HT ve KGN ilk üç sırayı almaktadır. Ülkemizde ise TND'nin ulusal kayıt sistemi verileri de benzer tabloyu ortaya koymuştur. Ülkemizde de SDBY'ne götüren nedenler arasında ilk üç neden DM, HT ve KGN olup, bunları ürolojik hastalıklar, kronik tübülointerstisyel hastalıklar ve piyelonefritler (PN) izlemektedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde etyoloji bilinmemektedir. Pediatrik yaş grubundaki hastalarda ise SDBY'ne götüren en önemli nedenler ise vezikoureteral reflü, tekrarlayan üriner infeksiyonlar ve KGN'lerdir (5,18,19).

SDBY'nin sıklığı ABD'nde %0,1 iken ülkemizde %0,06 düzeyindedir. Ancak KBY'nin daha erken evrelerinin (Evre 1-4) çok daha fazla popülasyonu etkilediği bilinmektedir. Bütün evreleri hesaba kattığımızda KBY sıklığının toplumlar arasında büyük değişkenlik göstermesine rağmen ortalama %10 civarında olduğu görülmektedir (18).

2.1.2. Kronik böbrek yetmezliği nedenleri

KBY'nin nedenleri arasında toplumlar arasında değişkenlikler mevcuttur. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında diyabetik nefropati, KGN, HT, polikistik böbrek hastalığı (PBH), obstrüktif üropati ve interstisyel nefritler (obstrüksiyon veya reflü ile birlikte olan/olmayan dahil) ve nadiren de kalıtsal böbrek hastalıkları vardır. Hastaların önemli bir kısmı hekime ileri üremik tablo içinde başvurduğu için altta yatan hastalığın bulunması mümkün olmayabilir. Ülkemizde de bu grubun oranı yüksektir (21).

ABD'nde 2000-2004 yılları arasında SDBY gelişen hastaların primer renal yetmezlik nedenleri %44,9 oranında DM, %27 oranında HT, %8 oranında KGN olarak saptanmıştır. Yine mevcut SDBY popülasyonunda prevelans raporuna bakıldığında SDBY'nin en sık nedeni %36,7 ile DM'dir. Bunu %24,4 ile HT ve %16,1 ile KGN izlemektedir. SDBY'nin diğer nedenleri sıklık sırasına göre kistik/hereditör konjenital hastalık %6,2, interstisyel nefrit %4,6, etyolojisi bilinmeyen %4,1, sekonder glomerülonefrit %3,3, diğer nedenler %3,2, neoplazm %0,9'dur (22).

Türkiye'de de sıralama ABD'ne benzerdir. Fakat oranlar biraz farklıdır. 2005 yılı sonu itibari ile mevcut HD hastalarının SDBY etyolojisinde DM %24,3 ile başı

çekmektedir. Bunu %23,7 ile HT ve %9,8 ile KGN izlemektedir. Diğer daha az sıklıkta görülen nedenler sırası ile ürolojik hastalıklar, PBH, PN ve renal vasküler hastalıktır. Hastaların yaklaşık %20'sinin ise etyolojisi bilinmemekte veya etyoloji ile ilgili veri yoktur. PD hastalarında da sıralama aynı ve oranlar DM, HT, KGN için sırası ile %21,8, %20,6, %12,8'dir. Yine hastaların %21'inin etyolojisi bilinmemektedir (7).

2.1.3. Kronik böbrek yetmezliğinde ölüm nedenleri

Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında diyaliz hastaları 10 ila 20 kat daha fazla ölüm riskine sahiptir (23). 64 yaşının üstünde diyalize başlayan bir erkeğin 5 yıllık yaşam oranı kolon kanseri veya prostat kanseri olan birine göre daha azdır. Benzer şekilde 65 yaşının üstünde diyalize başlayan bir kadının 5 yıllık yaşam oranı meme kanseri veya kolon kanseri olan birine göre daha azdır (24).

ABD'nde 2004 yılında 84252 SDBY hastası kaybedilmiştir. Tüm SDBY hastalarında düzeltilmiş yıllık ölüm oranı %17 olarak bulunmuştur. Bu oran HD hastalarında %20,7, PD hastalarında %22,6 ve renal transplantasyon hastalarında %4,2'dir (22).

ABD'nde SDBY hastalarında ölümlerin yaklaşık %50'si KV nedenlere bağlıdır (akut miyokard infarktüsü, kardiyak arrest, inme vs.). Bu da yıllık %8 KV mortalite hızına tekabül etmektedir. KV mortaliteyi sırası ile septisemi, malign hastalıklar, pulmoner infeksiyonlar, hiperkalemi ve kaşeksi izlemektedir (25). Türkiye'de de ölümlerin yarısından fazlası KV hastalıklara bağlıdır (%42 kardiyak nedenler %8,7 serebrovasküler olaylar). Bunları infeksiyonlar %10,6 ve maligniteye bağlı ölümler %9,3 izlemektedir (7).

Çeşitli klinik çalışmalarda da gözlemlendiği ve veri tabanlarında belirtildiği gibi SDBY hastalarında KV komplikasyonlar mortalitenin ana sebebidir (22,24,25). Ayrıca diyaliz hastaları sık hastane yatışı olan hastalardır ve bu hastane yatışlarının 1/3'ü KV hastalıklara bağlıdır. 24-44 yaşları arasındaki bir diyaliz hastası 75 yaşın üstünde renal hastalığı olmayan bir birey ile benzer KV hastalıktan ölüm riskine sahiptir (24). Bu nedenlerle tüm SDBY hastalarının çok yüksek KV riske sahip bireyler olarak düşünülmesi ve bu varsayıma göre bu hastalara agresif koruyucu tedbirlerin uygulanması uygun gibi görünmektedir (26).

2.1.4. Renal replasman tedavileri

SDBY olan hastalarda RRT'leri; HD, PD veya renal transplantasyondur. Hastalar üç tedaviden de zaman içerisinde faydalanmak durumunda kalabilirler (27).

Hemodiyaliz

Bir sıvıdan diğerine (kan veya diyalizat) konsantrasyon gradyentine göre solütlerin pasif olarak diffüze olduğu bir diyaliz yöntemidir. HD sırasında üre, kreatinin, potasyum gibi maddeler kandan diyalizata, kalsiyum (Ca), bikarbonat gibi maddeler ise diyalizattan kana geçerler. Böylece diyaliz işlemi ile bazı maddelerin plazma konsantrasyonlarında değişiklikler olur. Solüt uzaklaştırılması standart HD ile hızlıdır. Sürekli yenilenen kan akımı ve diyalizat ile iki kompartman arasında yüksek konsantrasyon gradyenti sağlanır ve diffüzyon oranı artırılır. Standart HD transmembran basınç gradyenti artırılarak sıvı uzaklaştırılması için de kullanılır. Üre ve elektrolitler gibi küçük solütler ultrafiltrasyon sırasında sıvı içinde plazma ile aynı konsantrasyonda uzaklaştırılır (28). HD işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalıdır. Bunun için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu sağlamak için günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kateterin femoral, subklaviyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Arteriyovenöz fistül, arter ve ven arasında bir pencere açılmasıdır (29).

Diyaliz tercihleri her ülkede farklılık göstermektedir. Ülkemizde HD %78 oran ile öncelikli tercih edilmektedir (7).

Hemofiltrasyon; Hidrostatik basınç gradyenti kullanılarak bir hemofiltre membranından plazmanın filtre olması sağlanır. İşlem sırasında ayrıca küçük ve orta molekül ağırlıklı solütlerin su ile konvektif transportu gerçekleşir. Aşırı sıvı uzaklaştırıldığında sıvı replasmanı gereklidir. Sıvı replasmanı, dilüsyona bağlı olarak bu solütlerin plazma konsantrasyonunu düşürebilir (30).

Hemodiyafiltrasyon; Diyaliz ve filtrasyon yöntemlerinin bir kombinasyonudur. Solüt kaybı başlıca difüzyon ile, daha az oranda hemofiltrasyonla olmaktadır. Yedek solüsyonun online hazırlanması üzerine dizayn edilmiş postdilüsyon hemodiyafiltrasyon gerçekleştirilir. Diyalizat, tek kullanımlık ultrafiltrat, likit asit konsantratu ve kuru tozlu bir kartuştan online hazırlanan likit bikarbonat konsantrattan geçirilerek elde edilmiş

ultrafiltre suyun oranlanmasıyla hazırlanır. Bu yedek solüsyon ikinci bir ultrafiltreden geçirilerek ultrasaf hale getirilir (30,31).

Hemofiltrasyon-resirkülasyon: Hastanın ultrafiltratının, rejenere edilerek yeniden hastaya verilmesi esasına dayanır, bir çeşit hemodiyafiltrasyondur (29).

Periton diyalizi

Periton zarı aracılığı ile kapiller kan ve diyaliz solüsyonu arasında solüt ve sıvı değişimi prensibine dayanan bir diyaliz şeklidir. Solüt değişimi difüzyon ve konveksiyon yolu ile gerçekleşirken, sıvı değişimi diyaliz solüsyonuna uygun osmotik ajanların eklenmesi ile ortaya çıkan osmotik gradyent sayesinde gerçekleşir. PD hastaları farklı PD yöntemleri vardır. Bunlar; sürekli ayaktan PD, aletli PD, aralıklı PD, sürekli sıklık PD, gece PD ve tidal PD'dir. Hem hastanın sosyal şartlarına uygun hem de PD'nin gerek solüt klirensi gerekse ultrafiltrasyon transferini en yükseğe çıkaracak olan bir PD yöntemi seçilir (32).

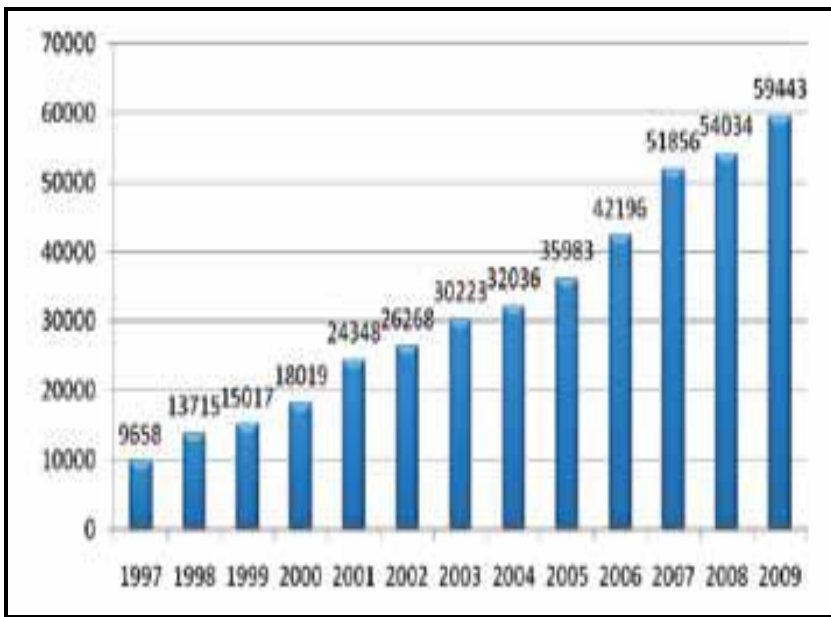
Renal transplantasyon

SDBY'nin en başarılı tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Renal transplantasyon hastalarda hem yaşam süresini, hem de yaşam kalitesini artırmaktadır. Böbrek nakli ile bir yıllık hasta sağ kalım oranı %90-98, beş yıllık hasta sağ kalım oranı ise %80-90'dır. HD hastalarında birinci ve beşinci yıl sonunda hasta sağ kalım oranları %84 ve %55 bulunmuştur. PD hastalarında ise, birinci ve beşinci yıl sonunda sağ kalım oranları %93 ve %81 olarak bulunmuştur (33). Ayrıca yapılan araştırmalar göstermiştir ki, ülkemizde ilk 1 yıl içinde böbrek naklinin maliyeti diyaliz maliyetine yakınken, daha sonraki yıllarda bu maliyet giderek azalmaktadır ve %50 daha ucuz olmaktadır (34).

Renal transplantasyonda giderek artan başarıda en önemli etken yeni geliştirilen immünsüpresif ilaçlardır. İmmünsüpresif ilaçlar dışında başarıyı etkileyen faktörler arasında alıcının yaşı, vericinin yaşı, donörün kadavra veya canlı oluşu, HLA uyumu, kan grubu uyumu, soğuk iskemi zamanı, altta yatan hastalık sayılabilir.

2.1.5. Türkiye’de kronik böbrek yetmezliğinde son durum (TND Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2009 raporuna göre)

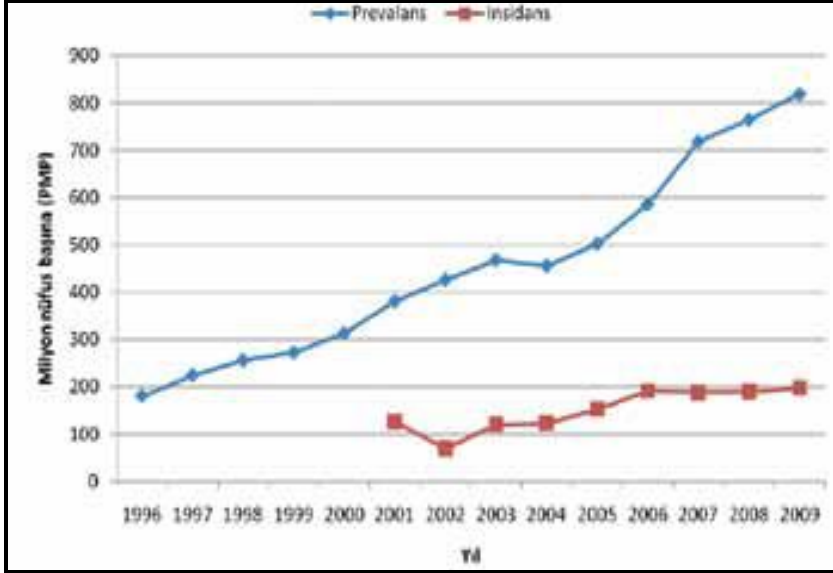
Merkez bazlı verilere göre 2009 yılı sonu itibariyle toplam 59443 hastanın RRT aldığı tespit edilmiştir. RRT alan hastaların sayısında artış eğilimi devam etmektedir (Grafik 2.1.). En sık uygulanan RRT tipi HD (%78,5) olup, bunu renal transplantasyon (%12,4) takip etmektedir, PD (%9,1) ise üçüncü sırada gelmektedir. Prevalans milyon nüfus başına 819, insidans ise milyon nüfus başına 197 olarak hesaplanmıştır (Grafik 2.2.).



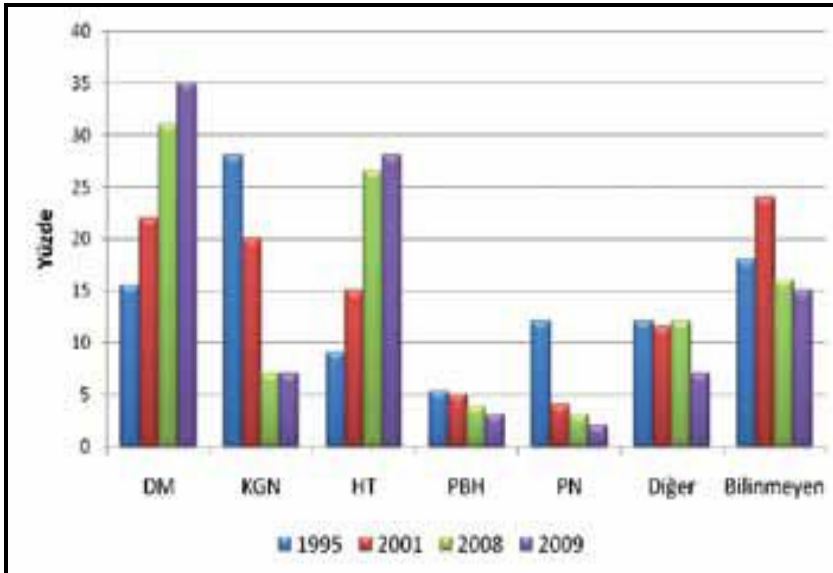
Grafik 2.1. Türkiye’de RRT gören hasta sayısının yıllara göre değişimi.

Hemodiyaliz; Toplam HD hasta sayısı 46.650 olup yıllık artış devam etmektedir. HD tedavisi gören tüm hastaların %55,4’ü erkek, %44,6’sı kadın olup, yaş dağılımları Tablo 2.4.’te gösterilmiştir. HD hastalarının neredeyse %80’inin orta yaşlı ve yaşlı hastalardan oluştuğu dikkat çekmektedir. HD’e 2009 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 12907’dir ve bunların 10102’si 90 günden uzun takip edilmiştir. Yeni hastalarda en önde gelen etyolojik faktör DM’dur (%32,7), bunu sırasıyla HT (%26,3), KGN (%7,2), PBH (%3,1), PN (%2,4), amiloidoz (%1,9) ve diğer nedenler izlemektedir. Hastaların %15’inde primer hastalık belli değildir. Son yıllarda DM ve HT sıklıklarının artması dikkat çekmektedir (Grafik 2.3.). Doğal olarak yüksek oranda rastlanan HT’un primer mi, yoksa altta yatan başka bir böbrek hastalığına sekonder mi, olduğunu ortaya koymak

kolay değildir. Hastaların %35,1'i acil, %64,9'u ise elektif olarak HD tedavisine başlamıştır. Acil HD endikasyonları içinde hipervolemi ve akciğer ödemi (%37,8) başta gelen sebeplerdir, bunu bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar (%18,9), kontrolsüz HT (%11,7) ve üremik ensefalopati (%5,8) takip etmektedir.



Grafik 2.2. Türkiye’de RRT gören hastaların yıllar içerisinde milyon nüfus başına insidans ve prevalansındaki değişim (2001 yılından önceki insidans rakamları güvenilir olmayabileceği için gösterilmemiştir).



Grafik 2.3. RRT gören hastalarda etyolojinin yıllar içerisindeki değişimi.

Tablo 2.4. HD, PD ve transplantasyon hastalarının yaş dağılımı.

Yaş	0-19	20-44	45-64	65-74	75+
Hemodiyaliz (%)	1,1	21,1	42,4	23,8	11,6
Periton diyalizi (%)	1,8	35,2	48,2	11,8	3
Transplantasyon (%)	7,8	63,6	26,7	1,9	0

HD hastalarının yaklaşık %80'inde antihipertansif tedavi ile veya tedavisiz şekilde kan basıncı (KB) regülasyonun sağlandığı saptanmıştır. Hipoalbuminemi sıklığındaki azalma hastaların beslenme durumundaki düzelmenin bir bulgusudur. 2009 yılı itibariyle hastaların %38,8'inde albumin 4 g/dl'in üstündedir. Anemi tedavisi için hastaların %62,4'ü halen eritropoezi uyarıcı ajan kullanmaktadır, %28,4'ü ise daha önce bu ajanları kullanmışlardır. Hastaların %55'i demir tedavisi de almaktadır. Hastaların ortalama (son 3 ay) hemoglobin (hgb) değeri 10,9 g/dl olarak bulunmuştur.

Hastaların HD tedavisi ile yaşam sürelerine göre ayrımı Tablo 2.5.'te görülmektedir. Buna göre hastaların yaklaşık %40'ı beş yıldan uzun süredir HD'e girmektedir. Ölümle ilgili veri 4563 hastada bildirilmiştir. HD hastalarında KV nedenler (%52,1) önde gelen ölüm nedenidir, bunu serebrovasküler nedenler (%12,2) ve malignite (%11,3) takip etmektedir. KV ölümler kalp yetmezliği (KY) (%38), iskemik kalp hastalığı (İKH) (%36,1) ve ani ölüm şeklinde (%22,8) oluşmuştur.

Tablo 2.5. Hastaların RRT'nde geçirdikleri süre.

Süre (yıl)	0-5	6-10	11-15	16-20	>20
Hemodiyaliz (%)	60.3	27.4	9	2.6	0.8
Periton diyalizi (%)	76	20.7	3.1	0.2	0

Periton diyalizi; Toplam PD hasta sayısı 5418 olup, hasta sayısında bir önceki yıla göre (5774) azalma dikkat çekmiştir. Yeni hasta alımında beklenen artışın olmaması, bu azalmada, önemli bir faktör olarak görülmektedir. PD tedavisi almakta olan mevcut tüm hastaların %51,7'si erkek %48,3'ü kadın olup, yaş dağılımları Tablo 2.4.'te görülmektedir. PD'ne 2009 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 1345'dir. Yeni hastalarda en önde gelen etyolojik faktör HT'dur (%32,2), bunu sırasıyla DM (%30,1), KGN (%8,9), PN (%3), PBH (%3,0), amiloidoz (%2,9) ve diğer nedenler izlemektedir. Hastaların %12,4'ünde primer hastalık belli değildir. Yüksek oranda rastlanan HT'un

primer mi, yoksa altta yatan başka bir böbrek hastalığına sekonder mi olduğu tartışılması gereken bir durumdur.

Hastaların %27,8'inde KB kontrolünün istenilen düzeyde olmadığı (>140/90 mmHg) saptanmıştır. Beslenme durumunun önemli göstergelerinden albumin, hastaların %30,8'inde 3.5 g/dl'nin altındadır. Hastaların %20,1'inde ise 4 g/dl'in üzerindedir. Son on yıl içinde hipoalbuminemi sıklığı genellikle %25-30 arasında değişen bir aralık içinde seyretmektedir. Anemi tedavisi için hastaların %53,3'ü halen eritropoezi uyarıcı ajan kullanmaktadır, %26,6'sı ise daha önce bu ajanları kullanmışlardır. Hastaların %52,6'sı demir tedavisi de almaktadır, HD hastalarından farklı olarak demir sıklıkla oral yoldan (%34,6) kullanılmaktadır. Hastaların ortalama (son 3 ay) hgb değeri 11,2 g/dl olarak bulunmuştur.

Peritonit sıklığı 29,9 ay/epizod olarak hesaplanmıştır. Peritonit dışındaki komplikasyonlar içinde hiperlipidemi başta gelmektedir (%20,9), bunu sırasıyla hipervolemi (%14,7), psikolojik sorunlar (%12,4), herni (%9,9), İKH (%8,5), ultrafiltrasyon yetersizliği (%7,4), diyaliz yetersizliği (%6,8), obezite [vücut kitle indeksi (VKİ)>30] (%6,1), drenaj bozukluğu (%5,4) ve hiperglisemi (%3,6) takip etmektedir.

Hastaların PD tedavisi alma sürelerine göre ayrımı Tablo 2.5.'te görülmektedir. Buna göre hastaların yaklaşık %24'ü 5 yıldan uzun süredir diyalize girmektedir. Ölümle ilgili veri 434 hastada bildirilmiştir. PD hastalarında KV nedenler önde gelen ölüm nedenidir (%46,7), bunu infeksiyon (%19,3) ve serebrovasküler nedenler (%13,3) takip etmektedir.

Transplantasyon: Ülkemizde yıllar içinde yapılan böbrek nakli sayıları giderek artmaktadır. 2009 yılında Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2362, TND kayıt sistemi verileri göre ise 1790 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. 2009 yılı itibari ile 6597 hasta fonksiyone greftle izlenmektedir. Alıcıların %62,7'ü erkek olup, yaş dağılımları Tablo 2.4.'te gösterilmiştir ve olguların 20-44 yaş aralığında yoğunlaştığı dikkat çekmektedir. Yapılan nakillerin %72,8'i canlı vericilerden yapılmıştır. Akraba olan canlı vericiler içinde annelerin (%41) ilk sırada yer aldığı bunu sırasıyla kardeşler (%23), babalar (%22), diğer akrabalar (%9) ve çocuklar (%5) izlemiştir. Son yıllarda eş ve akraba olmayan canlı verici oranındaki artış dikkat çekicidir. Ayrıca genellikle %25-30 dolaylarında seyreden kadavra verici oranının %21,1'e gerilemesi arzu edilmeyen bir durumdur. Transplantasyon hastalarında etyolojide KGN (%15,8), HT (%13,2) PN (%8,9) ve DM (%7,8) önde gelen

nedenlerdir. Hastaların %28'inde etyoloji bilinmemektedir. Ayrıca HT'un ikincil HT olabileceği gözden kaçmamalıdır. Organ nakli öncesi hastaların %70'inde HD, %16.4'ünde PD tedavisi uygulanmıştır, %13.4'ünde ise preemtif (diyaliz tedavisine başlanmadan) transplantasyon yapılmıştır. Çok az sayıda hastaya ise diyaliz tedavisine girmeden ikinci nakil yapılmıştır (%0.1). Yeni yapılan nakillerin büyük kısmında (%86.8) birinci yıl sonunda kreatinin değerleri 2 mg/dl'nin altında seyretmiştir, ancak diyalize dönen (%3.1), ölen (%3.8) veya greft fonksiyonu iyi olmayan (%6.2) hastaların toplamı %10'un üstündedir, bu rakamları değerlendirirken ülkemizde canlı vericiden yapılan nakillerin yüksek oranda olduğu akılda tutulmalıdır. Greft kaybı nedenleri 1589 hastanın verisine göre değerlendirilmiştir; en sık neden kronik allograft nefropatisidir (%43,7), bunu fonksiyone greft ile ölüm (%39,1), orijinal hastalığın nüksü (%5,5), geri dönmeyen akut rejeksiyon (%5,2) ve diğer nedenler (%6,5) takip etmektedir (35,36).

2.2. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalık

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar SDBY'ndeki yüksek KV morbidite ve mortaliteye en çok katkıda bulunan faktörlerin büyük damarlarda meydana gelen hasarlanma olduğunu belirlemiştir (37,38). Arteriyel hastalıkla birlikte sol ventrikül hipertrofisi (SVH), hemodiyaliz hastalarında KV mortalitenin yüksek olmasındaki birincil faktörlerdendir (39). Üremik hastalarda makrovasküler hastalık hızla gelişmekte ve İKH, SVH, konjestif kalp yetmezliği (KKY), ani ölüm ve inmenin yüksek insidansından sorumlu tutulmaktadır (40). Arteriyel hastalık, KV hastalığın altında yatan, en iyi bilinen neden olan ateroskleroz ile eş değer olarak düşünülse de SDBY'nde meydana gelen arteriyel hastalık diğer vasküler değişiklikleri de kapsar. Bu vasküler değişiklikler kronik üremi ile ilişkili artan hemodinamik yük ve böbrek hastalığının ilerlemesi ile oluşan humoral bozukluklara yanıt olarak oluşan oklüziv olmayan arteriyel yeniden yapılanmayı içerir (41-45). Yani majör arterlerin duvar kalınlığındaki artma ve arteriyel genişleme ile bağlantılı olan ve arteriyosklerozis olarak adlandırılan artmış arteriyel katılık ve azalmış damar kompliyansından oluşur (40,44).

Artmış arteriyel katılık sistolik kan basıncında (SKB) ve nabız basıncında (NB) yükselmeye neden olarak SV ard yükünü arttırır ve kardiyak hipertrofiye neden olur (46). Ayrıca diyastolik kan basıncını (DKB) düşürerek miyokardiyal iskemiye katkıda bulunan koroner arter perfüzyon basıncında düşüşe sebep olur (47). Bu değişiklikler (artmış SKB,

NB ve azalmış DKB) genel popülasyonda olduğu kadar SDBY hastalarında da KV morbidite ve mortalite için bağımsız prediktif faktör olarak tespit edilmişlerdir (48).

2.2.1. Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık epidemiyolojisi

Renal disfonksiyon ve yetersizlik sıklıkla KV fonksiyon bozukluğuna neden olurken; KVH'da renal fonksiyonları bozabilir (49). KVH, SDBY olan hastalarda en önemli ölüm nedenidir (50). KBY olan hastalar, KVH gelişme riski açısından yüksek riskli grupta yer alırlar ve koroner arter hastalığı (KAH) ve SVH görülme oranları yüksektir. Ayrıca, KBY'de, ölümün bağımsız belirleyicilerinden biri olan KKY'nin gelişme sıklığı da yüksektir (51,52). HD hastalarında KV nedenler (%52) önde gelen ölüm nedenidir. Bunu serebrovasküler nedenler (%12) takip etmektedir. KV ölümler KY (%38), İKH (%36) ve ani ölüm şeklinde (%23) sıralanır. PD hastalarında da KV nedenler önde gelen ölüm nedenidir (%47). Bunu infeksiyon (%19) ve serebrovasküler nedenler (%13) takip etmektedir (35,36).

2.2.2. Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık patogenezi

Miyokard infarktüsü ve anjina pectoris gibi KAH semptomları ile başvurularda sebep sıklıkla koroner arter perfüzyonun azalmasıdır. İKH genellikle kritik düzeyde KAH sonucu olmakla beraber, diyaliz hastalarının %27'sinde iskemik semptomlar non-aterosklerotik hastalık nedeni ile olmaktadır (39). Non-aterosklerotik hastalık, altta yatan kardiyomiyopati, küçük damar hastalığı, [HT, DM, Ca, fosfat (P) depozisyonu], azalmış kapiller yoğunluk, anormal miyosit biyoenerjisine bağlıdır (50). SVH koroner rezervi azaltarak iskemik semptomlara predispozisyon oluşturur.

KY bulguları altta yatan bir kardiyomiyopatinin en sık göstergelerindendir. SV yapısı ve fonksiyonu, SV basınç yüklenmesi, volüm yüklenmesi ve miyosit ölümü sonucu değişir (53). SV basınç yüklenmesi HT, arteriyoskleroz ve nadiren aort stenozu sonucu oluşur ve miyosit kalınlığının arttığı ama SV volümünün çok az değiştiği konsantrik SVH'ne neden olur. SV volüm yüklenmesi, tuz ve su yüklenmesi, anemi ve arteriyovenöz fistül nedeni ile oluşur ve miyosit uzunluğunda artmanın ve SV volümünde artmanın olduğu ekzantrik SVH'ne neden olur (Şekil 2.1.).

Her iki yüklenmede de SVH adaptasyon olarak oluşur. Stabil duvar stresi oluşturularak enerji bölüştürüldüğü için bu durum başlangıçta yararlı olsa da, zamanla

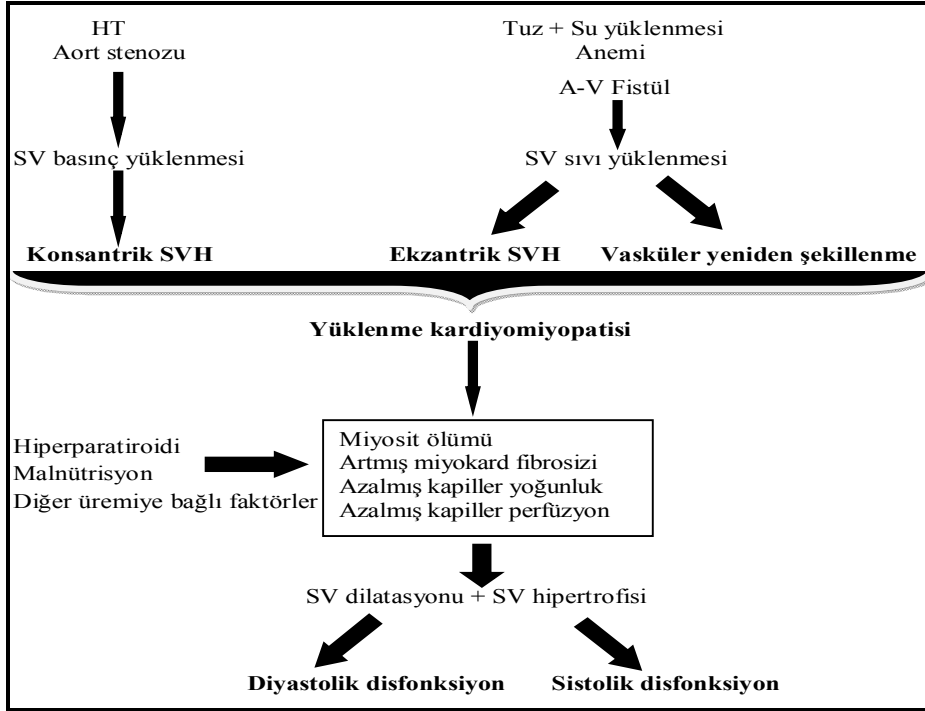
SVH miyosit ölümü (devam eden SV yüklenmesine bağlı), kapiller yoğunluğunda azalma, miyokardiyal fibrozis, diyastolik disfonksiyon nedeni ile zarar verici bir hal alır (26,53).

Fibroziste artış sonucu SV kompliyansı azalır; kalp daha yüksek dolma basıncına gereksinim duyar. Hipervolemi varlığında bu durum pulmoner ödem ve hipotansiyona yol açabilir. Miyokardiyal fibrozis aynı zamanda aritmi gelişimi için de bir risk faktörüdür; diyaliz hastalarında ani ölüme yol açabilecek ciddi atriyal ve ventriküler aritmiler (ventriküler fibrilasyon dahil) görülebilir. Hiperparatiroidi ve yüksek P'lı diyet fibrozise yol açabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) ve endotelin reseptör blokörleri fibrozisi azaltır. Bu nedenle fibrozis gelişiminde anjiyotensin 2'nin de rolü olabileceği kabul edilmektedir (11).

SV volüm-SV basınç eğrisi sola kayar. SV volümünde küçük değişiklikler SV basıncında büyük değişikliklere neden olabilir ve semptomatik SV yetmezliğine zemin oluşturur. Miyosit ölümü kompensatuvar SVH ile birlikte SV dilatasyonunu indükler ve sistolik disfonksiyon ortaya çıkar. Devam eden SV yüklenmesine ek olarak, miyosit ölümü, azalmış büyük ve küçük damar perfüzyonu, hiperparatiroidizm, malnütrisyon ve ciddi üremi ile ilişkili faktörlere bağlı olabilir (53).

Kan akımı yüklenmesi sadece SV yeniden şekillenmesine değil, ayrıca vasküler yeniden şekillenmeye de neden olur. Vasküler yeniden şekillenme kalınlaşmış, dilate olmuş, kompliyansı azalmış arterlerin bulunduğu arteriyosklerozis ile sonuçlanır. Bu durum aterosklerozisten farklıdır. Aterosklerozis bilindiği gibi fokal intermittan tıkaçıcı özellikte arteriyel bifurkasyoları tutma eğiliminde olan plaklar ile karakterizedir (26,53).

Arteriyosklerozis arteriyel elastikiyeti azaltarak ve arteriyel dalga yansımalarını arttırarak SVH'ne katkıda bulunur. Bu durumda kalbin iş yükünü arttırır. Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) arasında kuvvetli korelasyon mevcuttur (44). Ayrıca arteriyoskleroz subendokardiyal koroner perfüzyonu azaltarak İKH'na predispozisyon yaratır (53). Kronik üremisi olan hastalar koroner perfüzyon bozukluğu, aterosklerozis, SV yapısında ve fonksiyonunda bozukluklara neden olabilecek multiple risk faktörlerine sahiptirler. Diyaliz başlangıcında semptomatik İKH veya KY varlığı erken mortalitenin belirtecidir. İKH'nın etkisi KY'nden bağımsız gibi görünmemektedir. Sonuçta ölüme götüren kardiyak süreç SV disfonksiyonundan geçmektedir (54).



Şekil 2.1. Üremik kardiyomiyopati gelişimi.

2.2.3. Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

SDBY hastalarında genel popülasyonda kabul görmüş DM, HT, sigara içimi, dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin yanında meydana gelen üremi ve üremi ile ilişkili KV risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu risk faktörleri üremik durum ile ortaya çıkan dislipidemi, protrombotik faktörler, hiperhomosisteinemi, hemodinamik yüklenme, anemi, artmış oksidatif stres hipoalbuminemi ve anormal Ca, P metabolizması gibi kronik üremiye özgül durumlardan oluşur. Bununla birlikte son yıllarda çalışmalarda odak noktası haline gelen ve KV riski ölçmede yeni bir metod olarak öngörülen arteriyel katılık ve arteriyel kalınlık ölçümü göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur (55).

Culleton ve arkadaşlarının popülasyon bazlı yaptıkları çalışmada, sigara içimi dışında diğer geleneksel risk faktörlerinin erken evre böbrek fonksiyon bozukluğunda da yüksek oranda bulunduğu tesbit edilmiştir (56). Bu durum muhtemelen KBY'nin KVH risk faktörlerinin oluşumunu sağlamasından ve/veya KBY ve KVH'nın her ikisinin de ortak risk faktörlerine sahip olmasından kaynaklanmaktadır (57). SDBY'de geleneksel KV risk faktörlerin yanında geleneksel olmayan üremik ortamda bulunan KV risk faktörleri de bulunmaktadır (Tablo 2.6.) (58).

Tablo 2.6. Böbrek yetmezliğinde KVH için risk faktörleri (11).

Geleneksel risk faktörleri	Geleneksel olmayan risk faktörleri
- İleri yaş - Erkek cinsiyet - HT - Yüksek, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) - Düşük, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) - DM - Sigara - Fiziksel inaktivite - Menopoz - Aile öyküsü	- Albuminüri - Homosistein - Lipoprotein (a) [Lp (a)] ve apolipoprotein (a) - Anemi - Ca, P metabolizma bozukluğu - Hücre dışı sıvı volümünde artma - Elektrolit dengesizliği - Oksidan stress - İnflamasyon - Malnütrisyon - Trombojenik faktörler - Uyku bozuklukları - Nitrikoksit/ endotelin dengesinde bozulma

Diyabetes Mellitus

Bu gruptaki hastaların çok yüksek KV risk altında olduğu genel olarak kabul görmüştür. Foley RN ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DM bazalde konsantrik SVH, İKH ve KY ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur. Ek olarak yeni İKH gelişimi, genel mortalite ve 2 yıl sonraki mortalite ile de ilişkisi tespit edilmiştir (25).

Yaş ve cinsiyete göre düzeltmelerden sonra diyabetik diyaliz hastalarında non-diyabetikler ile karşılaştırıldığında ekokardiyografik (EKO) bozuklukların progresyon oranı ve yeni KY gelişme oranı benzer, yeni gelişen İKH, tüm mortalite ve KV mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (59). Diyaliz tedavisi sırasında diyabetik hastaların yaygın kardiyak morbidite ve mortalitesi kardiyomiyopatinin progresyonundan çok İKH'dan kaynaklanır.

Diyabetik SDBY hastalarında kardiyak olaylar çok daha fazla ölümcüldür. Diyabetik hastalarda Foley RN ve arkadaşlarının belirlediği mortalite risk faktörleri ileri yaş, İKH, KY, SVH, sigara içimi ve hipoalbuminemi içermektedir (60).

Genel popülasyon için DM, KAH için net bir risk faktörüdür. Bu etki HT ve dislipidemi gibi risk faktörlerinin daha fazla prevelansından bağımsızdır. KAH'nın doğal tarihçesinin tanımlanmasındaki en önemli sorun bunun diyabetik SDBY hastalarında sıklıkla sessiz olduğu gerçeğidir. Sessiz KAH prevelansı yaş ile birlikte artmaktadır. Manske ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transplant öncesi koroner anjiyografi yapılan asemptomatik diyabetiklerin %88'inde önemli arteriyel stenoz bulunmuştur. 45 yaş altı

hastalarda sadece 5 yıldan az diyabeti olanlar, elektrokardiyografide (EKG) ST segmenti normal olanlar ve 5 paket yılından daha az sigara içimi olanların anjiyografik KAH'na sahip olmadıkları öngörülebilmiştir (sensitivite %97, negatif prediktif doğruluğu %98) (61).

Hipertansiyon

KBY'inde HT sıklığı hedef nüfusa, renal hastalığın nedenine ve renal fonksiyon seviyesine göre değişmekle birlikte, %60-100 arasındadır (10-12). HT'un patogenezinde rol oynayan en önemli etkenler, artmış intravasküler sıvı, sempatik hiperaktivite ve buna bağlı renin-anjiyotensin aktivitesindeki artmanın neden olduğu vazokonstriksiyondur (62).

Sodyum (Na) retansiyonu ve dolayısıyla intravasküler volüm artması kardiyak atım volümünün artmasına neden olur (63). Kardiyak atım volümünün artmasına neden olan bir diğer faktör de anemidir. HT'a yol açan diğer mekanizmalar, vazodilatasyon etkisi olan prostaglandinlerde ve nitrik oksitte azalma, vazokonstriktör etkisi olan endotelinde artma ve sonuçta periferik vasküler direncin yükselmesidir (62). Bir endojen molekül olan asimetrik dimetil arjinin, L-arjininden nitrik oksit oluşumunu sağlayan nitrik oksit sentaz enzimini inhibe eder. Bu molekül SDBY hastalarında birikir ve bu yolla vazodilatör olan nitrik oksit oluşumunu engeller ve HT patogenezinde rol alır (63). Bunların yanında eritropoetin ile tedavi edilen diyaliz hastalarının yaklaşık üçte birinde KB'nda 10 mmHg veya üzerinde artış görülmektedir. KBY hastalarında sık rastlanan sekonder hiperparatiroidizm de HT patogenezinde rol oynar (64).

Diyaliz hastalarında uygun KB < 120/80 mmHg'dir. Yeterince veri olmasa da, bu hastalarda KB'nı 140/90 mmHg ve altında tutmanın KVH riskini azalttığı belirtilmektedir. Aydınlanmamış önemli bir konu, bu hastalarda KB yüksekliğinin hangi zamanda yapılan ölçüme göre söylenmesi gerektiğidir. Elde edilen bilgiler ışığında, diyaliz öncesi KB'nın hedef alınması uygun görünmektedir. Diyaliz sırasında veya sonrasında semptomatik hipotansiyondan kaçınmak için, diyaliz öncesinde 140/90 mmHg üzerinde KB hedef alınabilir. Genel nüfusta dahi KB kontrolünün yeterli olmadığı düşünülürse, diyaliz hastalarında bunun çok daha zor olduğu söylenebilir. Genel nüfustan farklı olarak, bu hastalar tuz kısıtlaması dışında non-farmakolojik yaklaşımlardan yarar görmemektedir (65).

ABD’nde NKF-KDOQI’nın bildirisine göre, KBY’li veya böbrek nakli yapılmış diyalize girmeyen hastalarda hedeflenen KB 130/85 mmHg’nın altında; > 1 gr/gün proteinürisi olanlarda ise 125/75 mmHg’nın altında olmalıdır (65). Bu hedefler 2003 yılında yayımlanan JNC 7 raporunda sırasıyla < 130/80 mmHg ve < 125/75 mmHg olarak belirlenmiştir (66). Canadian Hypertension Education Program (CHEP) 2012 kılavuzunda nondiyabetik KBY hastalarında KB hedefi <140/90 mmHg olarak belirlenmiştir (67). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011 kılavuzu ise KB hedefini 80 yaşın altındaki hastalar için <140/90 mmHg, 80 yaşın üstündekiler içinse >150/90 mmHg olarak belirlemiştir (68). Tercih edilmesi gereken ilk tedavi yöntemi, KBY’li hastalarda su ve tuz kısıtlaması ile diüretikler, diyaliz hastalarında ise su ve tuz kısıtlaması ile etkin diyalizdir (63,65). Bu şekilde ekstraselüler sıvı hacmi kontrol edilmeye ve kuru ağırlık korunmaya çalışılır (64). İlerlemiş renal fonksiyon bozukluğunda ve medikal tedaviye yanıtız HT’da diyaliz gündeme gelebilir. Ciddi üremi semptomları (ensefalopati, perikardit), tedaviye yanıtız hiperkalemi, metabolik asidoz, ciddi bulantı, kusma, malnütrisyon, tedaviye dirençli KY, pulmoner ödem diyaliz endikasyonlarını oluşturmaktadır. Diyalize başlamak için kesin bir laboratuvar değeri olmamakla birlikte, birçok kuruluş, 24 saatlik idrar toplanarak hesaplanan üre ve kreatinin atılımının aritmetik ortalaması olan GFH’nın 10 ml/dk/1.73 m²’nin altına düştüğü hastalarda diyalize başlamayı önermektedir. Ayrıca, GFH 10-20 ml/dk/1.73 m² arasında iken malnütrisyon, asidoz ve sıvı yüklenmesi gibi bulgular ortaya çıkabilir. Bu semptomlar diyabetik hastalarda daha ciddi ve abartılı olduğundan, diyabetik hastalarda erken diyaliz endikasyonu vardır. Hastada ciddi üremik semptomlar gelişmeden ve GFH 10 ml/dk/1.73 m²’nin altına inmeden diyalize başlanmalıdır. Erken diyalize başlamak üreminin süresi ve ciddiyetini azaltarak üremiye bağıli komplikasyonları azaltabilir, HT kontrolünü kolaylaştırır, yaşam kalitesini artırır ve hastanın beslenme durumunu iyileştirir (69).

KBY’de HT tedavisi HT’un genel tedavi prensiplerine benzer. Dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri renal atılımı olan ilaçlarda doz ayarlamasıdır. Diyaliz tedavisine yeni başlanan hastaların %75-80’inin, daha önceden diyalize girmekte olanların ise %60’ının en az bir antihipertansif ajan kullandığı saptanmıştır. Yapılan birçok çalışma sonucunda, renal yetersizliği olan hastalarda KB’nı kontrol altına almak için ortalama 3.5-4.2 arasında değışik antihipertansif ajana ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (70). Belirli antihipertansif ajanların KV riskle birlikte renal riski de

azaltmada yararlı oldukları bilinmektedir. Bunlar ACE-İ, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), non-dihidropridin kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler ve belki de beta-blokerlerdir (71). NKF-KDOQI, KBY'li hastalarda ACE-İ, renal transplant hastalarında ise ACE-İ veya kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımını önermektedir (51).

Dislipidemi

Diyaliz hastalarında lipid metabolizması anormallikleri sıktır. Klasik olarak hipertrigliseridemi vardır. Yüksek trigliserit (TG) düzeyleri, düşük LDL ve yüksek Lp (a) seviyeleri hem HD, hem de PD hastalarında tipiktir (72-78). İngiltere'den bir çalışma prediyaliz hastaların %70'inde, HD hastalarının %44'ünde ve PD hastalarının %82'sinde hiperkolesterolemi prevalansı olduğunu göstermektedir. Yüksek dislipidemi insidansına rağmen çalışmaya katılanların sadece %16'sının lipid düşürücü tedavi aldığı bunlarında sadece %50'sinde terapötik hedefe ulaşıldığı gözlenmiştir (73). Retrospektif bir çalışmada 190 PD hastasının 12 aylık takiplerinde total kolesterolün artmış ölüm riski için prediktif olduğu gösterilmiştir (79).

PD hastaları, HD hastalarına göre daha aterojenik bir profile sahiptirler. PD hastaları yüksek LDL ve total kolesterole, yüksek apolipoprotein B ve TG seviyelerine ve düşük HDL kolesterol düzeylerine sahiptir (Tablo 2.7.). PD'nde görülen bu lipid bozukluklarının etyolojisi tam anlaşılamamışsa da peritondan glukoz yüklemesi ve protein kaybının her ikisinin de katkısı var gibi gözükmemektedir. PD hastalarında Lp (a) düzeyleri de yükselmiş durumdadır (86). PD hastalarındaki LDL artışının sebebi, hipoalbuminemi sonucu onkotik basıncın azalmasının LDL'nin karaciğerdeki sentezini stimüle ettiği olarak gösterilmektedir (81).

1500'den fazla HD hastasının değerlendirildiği Diaphane Collaborative Çalışma Grubundan elde edilen verilere göre KB verilerine benzer şekilde kolesterol seviyeleri ile sonlanım arasında "U-shaped" ilişki tanımlanmıştır (82). Benzer gözlem Lowrie ve arkadaşları (83) tarafından 12000 HD hastasında ve Iseki (84) tarafından konfirme edilmiştir. Düşük kolesterol seviyeleri diyaliz hastalarında muhtemelen malnütrisyonu yansıttığı için daha yüksek toplam mortalite ile ilişkili bulunmuştur (83). Bu verilerden çıkarılan kanı şudur ki hipokolesterolemi koruyucudur ama SDBY hastalarında tehlikeli olabilir. Hipoalbuminemiye benzer biçimde düşük total kolesterol ve LDL kolesterol malnütrisyon ve ciddi komorbiditenin belirtici olabilir. Bunun tersine, yüksek kolesterol seviyeleri diyaliz hastalarında iyi nütrisyon ve sağlık durumunun göstergeleri olabilir.

Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin normal sınırlara düşürülmesi de ayrıca koruyucu olabilir. Yüksek LDL kolesterolün statin bazlı lipid düşürücüler ile düşürülmesinin diyabetik olsun olmasın renal disfonksiyonu olmayan popülasyonda azalmış genel ve KV mortalite kadar azalmış majör KV olaylarla da ilişkisinin gösterildiği çok kuvvetli kanıtlar vardır. Renal disfonksiyonu olmayan popülasyondan elde edilen veriler normokolesterolemik hastaların bile statin tedavisinden fayda gördüğünü göstermektedir (84). Bununla birlikte statin bazlı lipid düşürücüler, renal disfonksiyonu olmayan hastalarda olduğu gibi, SDBY hastalarında da etkilidir ve iyi tolere edilir. USRDS Wave 2 diyaliz morbidite ve mortalite, çalışmasından elde edilen verilerin retrospektif analizi statin kullanımının KV mortalite kadar tüm nedenlerden ölüm riskinde azalma ile de ilişkili olduğunu doğrulamıştır (85). Bunun tersine diyaliz hastalarında fibrat kullanımının yaşam süresi üzerine faydası yoktur. Son olarak bazı deneysel veriler statinlerin vasküloprotektif ve lipid düşürücü etkilerinden ayrı bazı faydalarının olduğunu öne sürmektedir (86). Kronik üremi ile ilişkili mikroiinflatuar durum ve endotelial disfonksiyon statin tedavisi ile düzeltilebilir. Yukarıda bahsedilenlere ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı rehberlerine göre yükselmiş LDL kolesterolü bulunan tüm diyaliz hastalarının LDL kolesterol 100 mg/dL'nin altına düşürülmesi hedeflenerek genel ve ilaç önerilerini alması gerektiği önerilmektedir (23).

Tablo 2.7. Böbrek hastalıklarında lipit bozuklukları.

Renal hastalık evresi	Kolesterol seviyeleri			TG
	Total	HDL	LDL	
Nefrotik sendrom	↑↑↑	↓	↑↑	↑
KBY	→	↓	→	↑↑
HD	→	↓	→	↑↑
PD	↑	↓	↑	↑
Renal transplantasyon	↑↑	→	↑	↑

2011 yılında Avrupa Kardioloji Derneği ve Avrupa Ateroskleroz Derneğinin dislipidemi tedavisi Görev Grubu tarafından hazırlanan kılavuzda da azalan GFH, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, artmış bir KV risk ile ilişkilidir şeklinde belirtilmiştir. KBH'da dislipidemilerde tipik olarak TG'de yükselmeler ve HDL'de düşüşler görülmesine karşın, total kolesterol ve LDL'deki değişiklikler daha az belirgindir

denmiştir. Evre 2-4 KBY olanlar için lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler Tablo 2.8.’de verilmiştir. Yine aynı kılavuzda “*solid organ nakli yapılan hastalarda sıklıkla lipit anormallikleri görülmektedir, bu dislipidemiler aterosklerozun gelişmesi, nakledilen organın damarlarında bozulmaya ve sonuçta önemli damar hastalıklarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır*” şeklinde belirtilmiştir (87).

Lp (a), genel popülasyonda KAH ile net olarak ilişkili, LDL kolesterol benzeri yüksek aterojenik bir moleküldür. Lp (a)’nın düşük molekül ağırlıklı izoformları hem renal disfonksiyonu olmayan hastalarda hem de SDBY hastalarında yüksek aterojeniktir. Serum konsantrasyonları hem HD, hem de PD hastalarında renal disfonksiyonu olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında 2-3 kat artmıştır. SDBY hastalarında Lp (a) ile KV hastalık arasındaki ilişki belirtilmektedir (88).

Tablo 2.8. Evre 2-4 KBY olanlar için kullanılan lipit düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler.

Öneriler	Sınıf	Düzy
KBY, KAH için risk eşdeğeri kabul edilmektedir. Bu hastalarda tedavinin birincil hedefi olarak LDL’nin düşürülmesi önerilir.	1	A
KBY hastalarında KVH riskini azalttığından bu hastalarda LDL’nin düşürülmesi önerilmelidir.	2a	B
Böbreklerde işlev kaybını ılımlı ölçüde yavaşlatmak ve böylece diyaliz gerektiren SDBY’nin gelişmesine karşı böbrekleri korumak için statinlerin kullanılması önerilmelidir.	2a	C
Statinler patolojik proteinüriyi (>300 mg/gün) iyileştirici etkiler gösterdiğinden evre 2-4 KBY’de kullanılmaları düşünülmelidir.	2a	B
Orta-ağır derecede KBY’de tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte LDL [$<1,8$ mmol/L (<70 mg/dL)] hedefine ulaşmak üzere statinlerin kullanılması düşünülmelidir.	2a	C

Hiperhomosisteinemi

Homosistein, esansiyel sülfür içeren aminoasit metioninin demetilize olmuş türevidir. Hiperhomosisteineminin major sebepleri; homosistein metabolizmasında görevli enzimler için genetik defektler ve vitamin eksiklikleridir (düşük B12 ve folik asit düzeyleri). SDBY hastalarının %84-92’sinde hiperhomosisteinemi bildirilmiştir.

SDBY’nde homosistein artışının başlıca nedenleri; üriner ekskresyon azalması, B6 vitamininin kullanıldığı basamakta olası defekt, ekstra renal katabolizmanın azalması, homosistein metabolizmasının azalmasıdır.

Hiperhomosisteinemi en az üç genel mekanizma ile ateroskleroza hızlandırır:

1. Direkt endotelyal toksisitesi ile endotelyal hücre proliferasyonu ve endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe etmesi,
2. Trombosit yapışkanlığında artış,
3. Pıhtılaşma faktörlerindeki fonksiyonel bozukluklar.

Homosistein seviyeleri yüksek hastaların 2/3'ünde homosistein metabolizmasında görevli B6, B12 vitaminleri ile folat yetersizliği belirlenmiştir (81,89,90).

SDBY hastalarında homosistein düzeyindeki her 10 µmol/l'lik artışın aterosklerotik olaylarda %35 risk artışına, fatal KV komplikasyonlarda %20'lik risk artışına neden olduğu rapor edilmiştir (91). PD hastalarında plazma homosistein seviyesi HD yapılan hastalardan daha düşüktür, ancak normal seviyenin hala üzerindedir (81).

Anemi

Kronik anemisi bulunan hastalarda miyokardiyal disfonksiyon, adaptasyon yanıtını yeterli olarak gösteremeyen kompensatuvar mekanizmalardan kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda periferik vazodilatasyon ile toplam sistemik vasküler rezistans azalma olmaktadır (53).

Anemi; plazma viskozitesinde azalma, venöz dönüşte artış ile sonuçlanır. Düşük hgb düzeyleri ile oksijen transportu azalır, kalp hızı artar, venöz tonüs artar. Bu faktörler arteriyel hacmi ve SV duvar gerilimini arttıran, kardiyak debinin artışına yol açarlar. Kümülatif etki ekzantrik SVH, arteriyel hipertrofi ve aterosklerozistir (92).

Kanada kökenli 433 diyaliz hastasının izlendiği (%60'ı HD ve %40'ı PD hastası) bir çalışmada, hastalar ortalama hgb düzeylerine göre < 8.0 gr/dl, 8-9,5 gr/dl ve > 9,5 gr/dl üç gruba ayrılmış ve bu hastaların %26'sı rekombinant insan eritropoetini ile aynı zamanlarda tedavi edilmişlerdir. Sonuç olarak bu hastaların takibinde ortalama hgb değerindeki her 1 gr/dl'lik azalmanın, diyalize başladıktan sonraki ilk bir yıl içinde EKO'da %42 oranında KY ve ölüm riskini beraberinde getirdiği rapor edilmiştir (93).

Anemi KB'ndan bağımsız olarak SVH'nin bir sebebi gibi görünmektedir. Prediyalitik hastalarda hemoglobin'deki her 1 gr/dl'lik düşüş SVH'nde %6'lık artışla beraberdir (94).

HD hastaları üzerinde yapılan diğer bir çalışmada hgb'in 8 gr/dl'nin altında olduğu hastalardaki ölüm riskinin, 10-11 gr/dl olan hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Hgb'in normale döndürülmesi artmış damar yolu trombozu ile birlikte, özellikle 64 yaş

üzeri hastalarda KV mortalite de artmaya yol açabilir (95). Eritropoetin eksikliği sonucu oluşan anemi KVH'larla ilişkili olup, rekombinant insan eritropoetini ile aneminin kısmen düzeltilmesi ile SVK ve SV volümü azaltılabilir (96).

Hipoalbuminemi

Hipoalbuminemi ve diyaliz yoğunluğu SDBY hastalarında ana sonlanım prediktörleridir. Akut faz reaksiyonu ve malnütrisyonun SDBY hipoalbuminemisine katkıları tam olarak bilinmemektedir. Neden sonuç ilişkisine bakmaksızın hipoalbuminemi ile mortalite arasındaki ilişki kuvvetlidir; SDBY hastalarında KVH'ın diğer ölüm nedenlerini gölgelemesi diyaliz hastalarında hipoalbuminemi ve kardiyak hastalığın birbiri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Foley'in çalışmasında HD hastalarında ortalama serum albumin seviyelerinde düşme yeni gelişen ve tekrarlayan KY, yeni gelişen ve tekrarlayan İKH, kardiyak mortalite ve toplam mortalite ile çok kuvvetli ilişkili bulunmuştur. PD hastalarında hipoalbuminemi progresif SV dilatasyonu yeni gelişen KY ve toplam mortalite ile bağımsız ilişkili tespit edilmiştir (97).

Üremi ve yetersiz diyaliz

Üre, hemoglobin ve lipoproteinleri de kapsayan proteinlerin non-enzimatik glikolizine neden olur. Üremi, glikolize son ürünlerin olumsuz etkisini artırır ve vücuttan atılmasını bozar (81).

Hayvan çalışmaları üreminin kapiller yüzey dansitesinde azalmaya ek olarak kollajen depozisyonu ile devam eden artmış interstisyel alan maddesi birikimine neden olduğunu öne sürmektedir (98,99). Üremik serum direk miyokard baskılayıcıdır (100). Üreminin vasküler endotelin kronik aktivasyonuna neden olduğunu öne süren deneysel çalışmalar bulunmaktadır (101). SDBY'de üreminin klinik KV hastalığa neden olduğuna dair birçok muhtelif kanıt bulunmaktadır. Günümüzde bunun için birinci sınıf kanıt, daha az yoğun diyaliz tedavisi alan hastalarda daha çok kardiyak olayın olduğu National Co-operative dialysis çalışmasından gelmiştir (102).

Hipervolemi

Böbrekler sıvı dengesi ve KB ayarlanmasında önemli role sahiptirler. Böbrek işlevlerinin normal olduğu bireylerde su ve tuz alımının artması plazma volümü, venöz dönüş ve kardiyak atım hacmini artırır. Vücut yanıt olarak periferik vasküler direnci artırarak kardiyak atım hacmini normale döndürür (103). KB yükselir ve artan renal kan

akımı basınç diüzezi ile idrar yapımının artmasına ve renin sekresyonunun inhibe olmasına neden olur. Sonuçta su ve tuz yükü idrarla atılarak KB normal düzeye geri döner. Ancak böbrek yetmezliği gibi su ve tuz retansiyonu sonucu aşırı volüm yükünün uzun süreli devam ettiği durumda dokuların hiperperfüzyonunu önlemek için periferik vasküler dirençteki artış kalıcı hale gelir, bu da kronik volüm yükü olan hipertansif hastanın KB'nı daha da artırır. Ayrıca bu hastalar volüm yükü sonucu gelişen vasküler değişikliklere normal bireylerden daha duyarlıdır (103,104).

Böbrek yetmezliğinde görülen kronik su ve tuz tutulumu kalbe venöz dönüşü arttırarak ventrikül dolum basıncını artırır. Bu da, SV dilatasyonu ve SVH'ne neden olur. Volüm yükü, kardiyak komplikasyonların oluşumunda en önemli etmen olan HT'un ana nedenidir (105,106,107). Başarılı böbrek transplantasyonlarından sonra böbrek fonksiyonları hızla düzelir ve üremi ile ilişkili risk faktörlerinin çoğu kaybolur. Klasik risk faktörlerinin ise bir kısmı yok olurken, bir kısmı artar veya ortaya çıkar; obezite gibi (27,105).

Sigara içimi

Genel popülasyonda sigara içimi ile non-fatal miyokard infarktüsü riskinde 4 kat artış vardır. Framingham kalp çalışmasından elde edilen veriler KV mortalitedeki dramatik düşüşü son yıllarda sigara içici prevelansının azalması ile kısmi olarak açıklamıştır. USRDS Wave 2 çalışması SDBY hastalarının yaklaşık yarısının hayatlarının bir döneminde sigara kullandıklarını %14,2'sinin halen sigara kullandığını göstermiştir. Halen sigara kullanma durumu, yeni ortaya çıkan KKY, yeni ortaya çıkan periferik damar hastalığı ve mortalite ile bağımsız ilişkilidir. Tersine içip bırakma durumu major KV olaylar ile bağımsız ilişkili değildir (108). SDBY hastalarında sigara içme durumu kolayca modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Diyaliz grubu tarafından sigaranın bıraktırılması için psikolog ile görüştürmek dahil her yöntemin kullanılması gereklidir (26).

Fosfat ve kalsiyum metabolizma bozukluğu

Diyaliz hastalarında hipokalsemi İKH ve ölüm ile kuvvetli ilişkilidir (103). Hipokalsemi değişen miyokard biyoenerjisi ve miyokard iskemisine neden olabilecek hiperparatiroidizmi indüklemektedir (110). Hiperfosfatemide ve artmış Ca x P iyon ürünü vasküler kalsifikasyon oluşmasına sebep olabilir ve SVH gelişimine katkıda

bulunabilecek valvüler kalsifikasyon, arteriyel HT, miyokardiyal fibrozis ve sekonder hiperparatiroidizm ile ilişkilidir. Hiperfosfatemisi ve yüksek Ca x P, KV ölüm riskini arttırmaktadır (111). Hiperparatiroidizm ayrıca diyaliz hastalarında SV anormallikleri ve arteriyel kalınlaşma ile alakalıdır (112,113). USRDS çalışmasından yapılan bir analiz 6,5 mg/dl üzerinde olan P seviyeleri ve hiperparatiroidizm HD hastalarında bağımsız mortalite risk faktörleridir (114). İyi fonksiyon gören renal transplant hastalarında yapılan arteriyel ultrason çalışmasında Barenbrock, hafif hiperparatiroidizmi olan hastaların bile [ortalama intakt paratiroid hormon (iPTH) > 136 ng/L] paratiroidizmi olmayan (ortalama iPTH < 34 ng/L) hastalara göre karotis arterlerinin daha az esnek olduğunu bulmuştur (115). Tedavinin amacı serum P < 5 mg/dL, serum Ca < 10 mg/dL ve sonuç olarak Ca x P < 50 mg²/dL² altında tutmaktır. Bunu sağlama metotları diyet, P bağlayıcıları ve diyalizdir.

19. yüzyıldan beri bilinen bir fenomen olmasına rağmen üremik hastalarda arteriyel kalsifikasyon yeni tartışma konusu haline gelmiştir. SDBY hastalarında Ca, P metabolizması idaresi halen zordur ve aşırı Ca yükünün arteriyoskleroz ve artmış KV morbidite ve mortaliteye katkıda bulunacağına dair büyüyen endişe vardır. Bunun yanında koroner arter kalsifikasyonunu (KAK) güvenilir şekilde değerlendirmek mümkün hale gelmiştir. Konvansiyonel kalsifikasyon skoru kullanılarak EKO yolu ile semikantitatif veya daha iyisi electron beam computed tomography (EBCT) veya çok kesitli tomografi kullanılarak kantitatif olarak değerlendirilebilir. EBCT çalışmaları SDBY hastalarında KAK'unun renal bozukluğu olmayan popülasyondan anlamlı şekilde daha sık ve ciddi düzeylerde olduğunu göstermiştir. Bununda ötesinde KAK'u üremik hastalarda çok daha genç yaşta tespit edilmekte ve hızla progresyon eğilimi göstermektedir. Genel popülasyonda KAK'nun ciddiyeti majör KV olaylar ile ilişkilendirilmiştir. Benzer durum SDBY hastaları için de doğru gibi gözükmektedir. Raggi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KAK ciddiyeti miyokardiyal infarkt riski ve anjina ile anlamlı olarak korele bulunmuştur (116). Benzer sonuçlar Blacher tarafından bir EKO çalışmasında belirtilmiştir. Kalsifikasyon skorunda her 1 ünitelik artış KV mortalite için 2,6 hazard ratio ve tüm nedenlere bağlı ölüm için 1,9 hazard ratio ile ilişkili bulunmuştur (117). Yukarıda tartışılan çalışmaların bazılarında KAK yüksek P, yüksek Ca x P, iPTH seviyeleri, günlük Ca tuzu alımı, vitamin D alımı, paratiroidektomi ve mikroişnflamatuvar durumdan biri veya birden fazlası ile korele bulunmuştur (118). Ca içeren P bağlayıcıları ile olan yüksek Ca yüküne bağlı olarak KAK'nun en azından

parsiyel olarak iyatrojenik olabileceğine dair endişeler vardır (119). Ancak, son yıllarda yeni Ca içermeyen bir P bağlayıcının (sevelamer hidroklorid) SDBY hastalarında etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır. EBCT ile değerlendirilen KAK üzerine sevelamer hidrokloridin etkisinin sonuçlarını gösteren girişimsel randomize çalışma yayınlanmıştır. Takip sonunda (52 hafta) sevelamer grubunda kalsifikasyon skorları değişmez iken P bağlayıcı olarak Ca tuzu kullananlarda anlamlı şekilde ilerlemiştir (120).

Mevcut bilgilere göre daha iyi diyaliz tekniği, diyet ve P bağlayıcılar ile ilgili daha iyi hasta eğitimi, mevcut veya uzamış pozitif Ca dengesinin engellenmesi, vitamin D kullanımının daha başarılı şekilde ayarlanması ve statin bazlı lipid düşürücü tedavi için daha düşük eşik alınması ile plazma P seviyelerinin daha iyi idare edilmesi Ca-P metabolizmasının düzenlenmesi açısından yeterli gözükmemektedir (26).

2.2.4. Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyak bulgular

Sol ventrikül hipertrofisi

SVH, artmış SV basıncı ve hacim yüklenmesi sonucu artan miyokardiyal iş yükünün devam ettirebilmesi için zaman içinde gelişen adaptif bir mekanizmadır. Başlangıçta SVH yararlı bir mekanizma iken, zaman içerisinde devamlı basınç yüklenmesi (HT, arteriyoskleroz, aort darlığı) ve hacim yüklenmesi (artmış ekstrasellüler sıvı hacmi, arterio-venöz fistül, anemi) karşısında yetersiz kalır ve önce SV dilatasyonu ardından sistolik disfonksiyon gelişir.

Azalmış arteriyel kompliyans, SV yüklenmesinin anahtar belirleyicisidir. Arteriyoskleroza bağlı olarak arter esnekliğinin kaybolması KBY hastalarında yaygındır ve klinik olarak SKB ve NB artmıştır. SVH, SV kontraktilitesinin ve kompliyansının azalmasına ve miyokard oksijen tüketiminin artmasına neden olur. Bu durum uzun süre devam ettiği takdirde, kardiyak fonksiyonların bozulmasına ve KY'ne yol açabilir. Aynı zamanda koroner arterler normal olsa bile, SVH rölatif koroner yetmezliğe yol açarak İKH sıklığını arttırabilir (121-123).

EKO, SV yapısı ve fonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılabilecek en yararlı tanı yöntemidir. EKO ile ölçülen SVKİ değerleri diyaliz öncesi, diyaliz sonrasına göre yüksek olduğundan, görüntüleme hasta “kuru ağırlığında” iken yapılmalıdır (122).

KBY'li hastalarda yapılan bir çalışma, hastalarda henüz HD tedavisi başlamadan önce bile KBY'nin başlangıcında bu anormalliklerin mevcut olduğunu ve renal

fonksiyonlardaki azalma ile hızla ilerlediğini ortaya koymuştur. Kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın üzerindeki hastaların %27'sinde, kreatinin klirensi 25-50 ml/dk arası olan hastaların %31'inde ve kreatinin klirensi 25 ml/dk'nın altında olan hastaların ise %45'inde SVH saptanmıştır. KV hastalığının ortaya çıkış zamanının önceden var olan kardiyak anormalliklerin yanı sıra böbrek hastalığının süresine, şiddetine ve tipine bağlı olduğunu bilmek önemlidir (95).

SDBY olan hastalarda hem EKO, hem de klinik SVH prevalansı, hastalar diyalize başladığında yüksek orandadır. RRT'nin başlangıcındaki hastalarda EKO'da hastaların yaklaşık %74'ünde SVH'nin bulunduğu söylenebilir. Erken dönem böbrek yetmezliği ve SVH olan hastaların %65'inde ekzantrik hipertrofi vardır. Diyaliz başında SVH olan hastaların %42'sinde konsantrik hipertrofi, %44'ünde ekzantrik hipertrofi tespit edilmiştir (94,28). Bir başka çalışmada ise diyalize başlayan hastaların ancak %16'sında normal EKO bulgularına rastlanmıştır (94,124).

Foley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %74'ünde SVH, %32'sinde SV dilatasyonu ve %15'inde SV sistolik fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir (20). Greaves ve arkadaşları ise 30 HD, 54 PD yapan hastayı içeren çalışmalarında, kronik diyaliz hastalarının %47'sinde SVH ve %26'sında sistolik disfonksiyon saptamışlardır (95).

SVH gelişiminden sorumlu en önemli faktör sistemik arteriyel HT'dur. Diyaliz hastalarının çoğunda periferik direnç normal olduğundan, büyük olasılıkla arter esnekliğinin KV morbiditeye etkisi ortalama arter basıncından daha önemlidir. Gerçekten de SKB ve NB, DKB'na göre SVH ile daha yakın ilişkilidir (121,123).

Koroner arter hastalığı

SDBY olan hastalarda, SV sistolik disfonksiyonu ile birlikte veya tek başına KAH sık görülür. Bu hasta popülasyonunda, KAH aslında bütün ölümlerin hemen hemen yarısından sorumludur (122). Üremik ortam ve eşlik eden bozukluklar koroner arter duvarında hasara yol açan bir durum oluşturur. Bu durum hem KBY hastalarının demografik özelliklerine, hem de altta yatan hastalıklara bağlıdır (DM, HT gibi). Diyaliz programına başlayan hastalarda KAH prevalansı altta yatan komorbid şartlara bağlı olarak değişmekle birlikte %15-73 arasında değişir (121). HD'e giren hastalarda İKH prevalansı ABD'nde %41, Avustralya, Yeni Zelanda'da %36, Kanada'da %28 olarak bildirilmiştir (95). Bu hastaların, özellikle de DM olanların %50'si tamamen asemptomatiktir. Hem humoral hem de mekanik faktörler aterom plağı oluşumunda rol

oyunar. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan ve fibröz bir şapka ile çevrili olan lipid çekirdeği içerirler. Arteriyel HT damar duvarında artmış gerilim stresine, bu da endotelial hücre aktivasyonuna ve hasarına yol açar (121). Endotelial hasar bir kez oluştuğunda damarların normal yanıt vererek genişleme yeteneği kaybolmaktadır (71).

Miyokard infarktüsünü takiben 5 yıl içinde, SDBY hastalarında mortalite yaklaşık %70'dir (122). SDBY olan kişilerde, aterosklerotik KAH prevalansı birkaç nedene bağlı olarak yüksektir. Birincisi, diyalize başlanan hastaların ortalama yaşı, son 10-20 yıl içinde sabit bir şekilde yükselmiştir. Aynı zamanda, genç HD hastalarında bile KV ölüm oranı yüksektir; 20-44 yaşları arasındaki SDBY hastalarında, KV ölüm insidansı, kabaca 1000 hasta yılı başına 40'dır. KV ölümlerin yüzdesi, SDBY olan tüm hasta gruplarında aynıdır. Bu durum, aterosklerozun SDBY'nde hızlanmış olduğunu gösterir (125). İkincisi DM, tüm dünyada SDBY'nin önde gelen nedenidir. DM ve sonuçta SDBY olan birçok hastada, diyaliz başladığında arteriyoskleroz gelişmiştir. Birçok hastada, diyalize başladığı zaman, daha önceden geçirilmiş miyokard infarktüsünün belirtileri, periferik damar hastalığı, iskemik damar hastalığı veya serebrovasküler olaylar vardır (126).

Lindner ve arkadaşları aterogenezin, idame diyaliz tedavisini almakta olan SDBY hastalarında hızlandığı hipotezini öne sürmüşlerdir. Ortalama 6,5 yıl HD tedavisi alan 39 denekten 23'ü (%59) ölmüştür; bu ölümlerin 14'ü ateroskleroz komplikasyonlarına (8 hastada miyokard infarktüsü, 3 hastada serebrovasküler olay, 3 hastada refrakter KKY) bağlı idi. Bu komplikasyonların insidansı, aynı yaşlarda olan ama SDBY olmayan normal ve hipertansif hastalarda gözlenenden çok daha yüksekti. Daha sonra yapılan postmortem ve anjiyografik çalışmalar, aterosklerotik KAH prevalansının diyaliz hastalarında, benzer yaşlarda olan ama renal disfonksiyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu onaylamıştır. Örneğin diyaliz hastalarının postmortem bir incelemesinde, Ansari ve arkadaşları hastaların %60'ında, en az bir epikardiyal koroner arterde %50'den fazla lüminal çap daralması ve %86'sında en azından bir miktar aterosklerotik lezyon saptamışlardır (122).

İdame diyaliz tedavisi almakta olan hastalarda, KAH'nın insidansının yüksek olması, tek başına diyalizden ziyade, ateroskleroz açısından risk faktörlerinin (çoğunlukla HT, DM, hiperkolesterolemi ve hiperhomosisteinemi gibi) çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır (122,127).

SDBY olan diyabetiklerde, KV mortalite aynı yaştaki non-diyabetiklerin 2 katıdır. Nefropatisi olan diyabetiklerde KAH'nın insidansı, nefropatisi olmayanlara göre 8-15 kat

daha yüksektir (122). Anjiyografik olarak SDBY'li hastalarda ciddi KAH görülme insidansı genç, non-diyabetik hastalarda %25 iken, yaşlı ve uzun süre böbrek yetmezliği olan hastalarda %85'lere ulaşabilmektedir (81).

Koroner arter lezyonlarının dağılımı HD hastalarında sistematik olarak çalışılmamasına rağmen genel popülasyonla benzerlik gösterir. Diyabetik diyaliz hastalarında non-diyabetik HD hastalarına göre lezyonlar daha geniş alanda ve daha yaygın görülmektedir ve KAH %25-50 oranında saptanmıştır (122). Örneğin Manske ve arkadaşlarının çalışmasında, 110 insülin bağımlı diyabetik transplant adayının koroner anjiyografisinin 52'sinde KAH saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarının %30'unda miyokard iskemi kliniği olmasına rağmen koroner anjiyografileri normal bulunmuştur. Bu hastalarda miyokard iskeminin HT, DM ve Ca, P çökmelerinin sebep olduğu küçük damar hastalığı, vasküler kalsifikasyon ve SVH gibi birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir (128,95).

NKF-KDOQI, KAH ve renal yetersizliği olan hastaların tedavisinin renal hastalığı olmayan bireylerle aynı olması gerektiğini bildirmiştir (51). Tedavi yaklaşımları, risk faktörlerinin azaltılması, antitrombosit tedavi, agresif lipid düşürücü tedavi, KB kontrolü, aneminin düzeltilmesi ve gerekli koroner revaskülarizasyondur.

Nitratlar, beta-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri iyi tolere edilebilir; fakat diyaliz sırasında hipotansiyon riskine dikkat edilmelidir (62). KKY varlığında HT tedavisinde ilk seçilecek ilaç ACE-İ olmalıdır (129). KAH olan HD hastalarında aneminin eritropoetin ile düzeltilmesinin egzersiz toleransını artırdığı gösterilmiştir ve hematokrit düzeylerinin %30'un üzerinde tutulması önerilmektedir.

Böbrek yetmezliği olanlarda koroner anjiyografi endikasyonları, böbrek hastalığı olmayan kişilerdeki gibidir. Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti sonrası yeniden darlık oluşma riski bu hastalarda oldukça yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin daha fazla ilerlemiş ateroskleroz ve artmış protrombotik süreç olduğu düşünülmüştür (49). Akut miyokard infarktüsü nedeniyle primer anjiyoplasti yapılan hastalarda 60 ml/dk'nın altında kreatinin klirensindeki her 10 ml/dk'lık azalmanın erken (30 gün) ve geç (1 yıl) yaşam süresine olumsuz etki ettiği saptanmıştır (130). Son yapılan çalışmalar koroner stentlemenin anjiyoplastiye oranla daha iyi sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (129). Koroner arter by-pass greftleme ameliyatının diyaliz hastalarında yaklaşık %10 mortalitesi vardır ve morbiditesi de oldukça yüksektir. Hafif renal yetmezlikli hastalarda dahi by-passın, yoğun bakım ihtiyacını ve ameliyat sonrası dönemi uzattığı bildirilmiştir

(131,132). Bu bilgiler dahilinde, ameliyat kararı vermeden önce hastanın yaşam kalitesinde iyileşme sağlanabileceğinden emin olunmalı ve kar-zarar oranı üzerinde durulmalıdır (133).

Kalp yetmezliği

KY, KBY hastalarında genel popülasyona göre daha yaygındır ve ölümün bağımsız prediktörüdür. Diyalizdeki hastalar arasında KY prevalansı yaklaşık %40'tır. Hastalar diyalize başladıklarında hemen hemen %40'ında KY semptomları öyküsü bulunmaktayken, bu diyaliz sınırına gelen hastaların yaklaşık %20'si KY teşhisine sahiptir (71). Bunun ne kadarının böbrek yetmezliğine bağlı kronik volüm yüklenmesine, ne kadarının da bozulmuş sistolik ve diastolik fonksiyonlara bağlı olduğu hala tartışılan bir konudur (134). KY'ne ait semptomları bulunmayan hastalarda ise 3,5 yıllık süre içinde KY gelişme oranı %25'dir (71). Diyaliz hastalarında KY için risk faktörleri HT, volüm fazlalığı, anemi, arteriyovenöz fistül, İKH, metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları, hiperparatiroidizm ve üremidir (62).

HD hastalarında hem konsantrik hem de ekzantrik SVH gözlenmektedir. Genel popülasyonda olduğu gibi, konsantrik hipertrofi basınç fazlalığı, ekzantrik hipertrofi ise hacim fazlalığı ile ilişkili görünmektedir (71).

Konsantrik SVH; normal kontraktilite ile birlikte SV dilatasyonu ve SV sistolik disfonksiyonu, yaş, cinsiyet, DM ve İKH'dan bağımsız olarak daha kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Semptomatik KY, diyaliz hastalarında kötü prognoz göstergelerindendir. Bir çalışmada, SDBY tedavisi başlanmadan önce veya başlarken KY olan hastaların ortalama sağkalımı 36 ay olarak saptanırken, başlangıçta KY olmayanlarda 62 ay olarak saptanmıştır. Başlangıçta KY olan hastalarda takip esnasında, %56'sında tekrarlayan KY bulguları gelişmiştir. Tekrarlayan KY bulguları olan hastalarda ortalama sağkalım 29 ay olarak saptanırken, tekrarlama olmayan KY'li hastalarda ortalama sağkalım 45 ay olarak saptanmıştır. Başlangıçta semptomatik KY bulunmayan hastalar için KY semptomlarının gelişiminin prediktörleri; ilerlemiş yaş, sistolik disfonksiyon, anemi, hipoalbuminemi, HT ve SVH'dir (122). Sonuçta gözlemsel çalışmalar gösteriyor ki, KY'nin prevalansı diyaliz hastalarında genel popülasyondan 10-30 kat daha fazladır (135).

Kapak hastalıkları ve kapak kalsifikasyonları

Diyaliz hastalarında kapak disfonksiyonları sık olup, bazı çalışmalarda tüm KBY'li hastaların yaklaşık yarısında mitral ya da aort kapak anormallikleri bildirilmiştir. Hafif ya da orta derecede mitral yetmezliği (MY) genel olarak kapak halkası genişlemesiyle beraber SV dilatasyonuna sekonder olarak gelişebilir (20). KBY hastalarında, özellikle de mitral ve aort kapağında görülen hasarlar kapak halkası ve yaprakçıklarının distrofik kalsifikasyonuna bağlıdır. Diyaliz hastalarının yaklaşık yarısında aort kapağında kalsifikasyon mevcuttur ve bu durum yaşlı nüfusun kalsifikasyon oranı ile benzer olmakla birlikte diyaliz hastalarında 10-20 yıl daha erken gelişir ve aritmi ve kardiyak ileti anormalliklerine yol açabilir (136).

EKO çalışmalarında mitral kapak kalsifikasyonu SDBY hastalarında %10-50 arasında iken, aort kapak kalsifikasyonu, bu grup hastalarda %25-55 arasında tespit edilmiştir (81,136).

HD hastalarında kalp kapak kalsifikasyonunun mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte, kapak kalsifikasyonunun patogeneğinde hiperfosfatemi, yüksek Ca x P, yüksek PTH, artmış Ca düzeyi, HD ve PD süresinin uzunluğu sebep olarak gösterilmiştir. Aort ve mitral kapak kalsifikasyon sıklığını arttıran diğer faktörler: ileri yaş, kapaklardaki artmış mekanik stres, konjenital küçük kapak anomalileri, HT, inflamasyon, malnütrisyon, DM ve dislipidemidir (81,137).

Diyaliz hastalarındaki kandaki P miktarının yeterince kontrol edilememesi ve buna bağlı Ca-P bağlayıcı proteinlerin kanda artması, kalp dokusunda Ca birikmesine yol açarak, kardiyak morbidite ve mortaliteyi artırır. Bu sebeple diyaliz hastalarında sıklıkla görülen PTH yüksek seviyeleri de üremik toksin olarak rol oynar. Deneysel çalışmalarda PTH'un kalp adalesi üzerine doğrudan zararlı etkisi olduğu gösterilmiş olup, paratiroidektomi sonrası SV çapında düzelme ve SV fonksiyonunda belirgin artma rapor edilmiştir (138).

Her 1 mg/dl'lik P konsantrasyon artışının 2,5 yıllık diyaliz tedavisindeki kalsifikasyon artışına eşdeğer olduğunu ve her 1 mg/dl'lik serum Ca artışının da 5 yıllık diyaliz tedavisine eşdeğer KAK riskiyle orantılı olduğu gösterilmiştir (139). Bu sebeple diyetle P kısıtlaması, diyaliz solüsyonundaki P miktarının düşük tutulması, diyaliz sıklığının artırılması, düşük Ca içeren vitamin D analoglarının kullanılması veya serbest Ca-P bağlayıcıları kullanılarak kalp dokularındaki kalsifikasyon azaltılabilir (138).

Kardiyak aritmiler

SVH ve KAH, aritmi riskini arttırır. KBY'li ve diyalize giren hastalarda oluşan aritmilerin altında; HD'e bağı hipotansiyon, diyalize bağı elektrolit (hiper-/hipopotasemi, hipo-/hiperkalsemi, hipermagnezemi gibi) ve asit-baz dengesizlikleri, hipoksemi, sekonder hiperparatiroidiye bağı kardiyak ileti kalsifikasyonu, perikardit veya İKH ve kalp doluş basıncı değışiklikleri sonucu oluşan KB'ndaki dengesizlikler gibi nedenler sıktır (140-142). Özellikle digital alan hastalarda diyaliz sırasında oluşan atriyal ve ventriküler aritmilerin nedeni olarak hızlı K kaybının rolü çok büyüktür. Diğr taraftan hiperkaleminin diyaliz hastalarında meydana gelen %10 düzeyindeki kardiyak arrestlerin önemli bir bölümünden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (140,141). Holter ile yapılan 24 saatlik monitorizasyonlarda sık ventriküler atımlar, ventriküler coupletler ve ventriküler taşikardi gibi ventriküler aritmilere hastaların %30'unda rastlanmıştır. Hem diyaliz seansı hem de diyaliz arası dönemde aritmi görölme sıklığı oldukça değışken olup bunların klinik önemleri tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca farklı diyaliz uygulamalarının veya diyalizat içeriklerinin aritmi oluşumu üzerine olan etkisi de tam olarak anlaşılamamıştır.

Atriyal aritmiler çoğunlukla az bir klinik öneme sahip olmakla beraber kalp hızında aşırı artış veya azalmaya yol açarlarsa SV doluşunu azaltarak hipotansiyona yol açabilirler. PD hastalarında göröl aritmiler çoğunlukla atriyal ve/veya ventriküler erken atımlar şeklinde olup PD'nin kendisi aritmi oluşumunu tetiklemez. Bu hastalarda göröl aritmiler; hastanın yaşı, altta yatan İKH ve LVH ile ilişkilidir (121).

Diyaliz hastalarını ilgilendiren önemli ritim bozukluklarından biride atriyal fibrilasyondur (AF). AF varlığı diyaliz hastalarında mortaliteyi arttırır. Yaş, SVH ve Ca-P metabolizması anormallikleri AF gelişimi için zemin hazırlayan risk faktörleridir. Diyaliz hastalarında AF görölme sıklığı %13-23,4 arasında değışebilmektedir. HD hastalarında AF, PD yapılan hastalara oranla daha sık görölmektedir. AF'un diyaliz hastaları için önemli bir problem olduğunu yansıtan yeni bir çalışmada dört yıllık takiplerde AF gelişen her 5 hastadan 4'ünün kaybedildiğı rapor edilmiştir (135,138).

Diyaliz hastalarını ilgilendiren en dramatik KV komplikasyon, ani kardiyak ölümdür. Diyaliz hastalarında ani kardiyak ölümden akut miyokard infarktüsü, SVH ve bunlara ikincil gelişen aritmiler sorumludur. Diyaliz merkezlerinde meydana gelen ani kalp ölümlerinin 2/3'ünün ventriküler taşikardi veya fibrilasyona bağı olduğu rapor edilmiştir (135).

Perikardiyal hastalık

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

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, üremik toksinlerin dışında viral enfeksiyonlar, tüberküloz, sistemik lupus eritematozus veya ilaçlara (minoksidil gibi) bağlı da perikardit gelişebilir. Diyalizle ilişkili perikarditlerde primer tedavi, yoğun, günlük (ilk 1-2 hafta hergün HD) diyalizdir (81,140,141).

2.2.5. Son dönem böbrek yetmezliğinde elektrokardiyografi ve ekokardiyografi

Elektrokardiyografi

KBY hastalarında renal fonksiyonlar bozuldukça gelişen SVH hem istirahat hem de egzersiz EKG'lerinin bozulmasına yol açar.

Diyaliz hastalarında PR ve QRS mesafelerinde hafif değişiklikler ve non-spesifik ST-T değişiklikleri sıklıkla gözlenir. Tablo 2.9.'de böbrek yetmezliğinde görülen EKG anormallikleri gösterilmiştir (3). Bu EKG değişiklikleri elektrolitlerin intrasellüler ve ekstrasellüler hareketlerinin en fazla olduğu diyaliz süresince daha da belirginleşir. Akut koroner sendrom gelişen hastalarda ise beklenen EKG değişiklikleri görülür. KBY hastalarında egzersiz EKG bulguları dikkatle değerlendirilmelidir. İstirahat EKG'sinin bozuk olması, nabız hızının kısıtlı olması (otonomik nöropati) ve yetersiz egzersiz kapasitesi, egzersiz EKG bulgularını maskeleyebilir ve yanlışlıkla İKH yorumuna neden olabilir (81,121).

Tablo 2.9. Böbrek yetmezliğinde EKG anormallikleri.

Fonksiyon	Anormallikler
PR intervali	Genellikle normal, uzun HD’de uzayabilir, mitral kapak halkası kalsifikasyonunun his bandını tutmasıyla AV tam blok gelişebilir.
QRS intervali **Amplitüd	Ultrafiltrasyon esnasında artar (SV çaplarındaki azalma ile ilişkilidir), %50’nin üzerinde SVH voltaj kriterleri bulunmuştur.
**Süresi	HD ile uzar (normal sınırlar içinde), sadece önceden İKH bulunanlarda geç potansiyeller artar, hiperkalemide uzar.
ST segmenti	HD esnasındaki depresyon KAH’ı göstermez, depresyon veya elevasyon hiperkalemide oluşabilir, ambulatuar monitörizasyonda görülen depresyon KAH için olumsuz bir prediktif değerdir.
QTc intervali	HD esnasında artar (K ve magnezyumdaki azalmalarla ilişkilidir), diyaliz esnasında artmış QT dispersiyonu bildirilmiştir.
T dalgası	Hiperkalemide sivri veya ters dönmüş T dalgası oluşabilir, SVH ile birlikte olan yüklenme paterninde anterolateral derivasyonlarda ters T dalgaları oluşabilir.
Ritm	HD esnasında atriyal ve ventriküler aritmi insidansı yüksektir. Risk faktörleri; SV disfonksiyonu, duvar hareket bozukluğu, bilinen KAH, pozitif talyum testi, digital kullanımı, diyalizat solüsyonundaki K düşüklüğü.

Ekokardiyografi

EKO, kalbin yapı ve fonksiyonlarının, yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak incelenmesini sağlayan bir yöntemdir (143).

Bütün dünyada KAH, SDBY olan hastalarda mortalitenin en önemli sebebidir, ancak böbrek hastalıklarının genellikle üremik kardiyomiyopati başlığı altında toplanan çok sayıda kardiyak etkileri mevcuttur. Konsantrik SVH, progresif böbrek hastalıklarının erken aşamalarında ortaya çıkar (144). Üremik kardiyomiyopatinin karakteristik özellikleri sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon ve SV dilatasyonudur. Progresif kardiyak genişleme (özellikle kompensatuvar hipertrofi ile giden SV dilatasyonu) SDBY’nde diyalize başladıktan sonra bile devam eder (145). Üremik kardiyomiyopatinin tam meydana geliş mekanizmasının netleşmemesine rağmen, üremik toksinlerin kardiyak fonksiyonları olumsuz yönde etkilediğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Bu üremik toksinler diyaliz ile azaltılamaz (146).

Daha önceki yıllarda, kötü kardiyak fonksiyonu olan hastaların operasyon mortalitesi yüksek olarak değerlendirilir ve SV disfonksiyonu renal transplantasyon için mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilirdi. Yeni yapılan çalışmalar, renal transplantasyonun SDBY’ne bağlı gelişen kardiyomiyopatiyi dramatik olarak düzelttiğini göstermiştir (146,147).

EKO ile değerlendirilecek SDBY olan hastalarda dikkat edilmesi gereken konu, diyaliz süresince hastadan çekilen sıvı miktarı ile paralel olarak SV boyutlarının da değiştiğidir. Bu yüzden EKO ile inceleme hasta kuru ağırlığına ulaştıktan sonra yapılmalıdır (81).

Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi ve kardiyak boşlukların ölçülmesi;

Kardiyak boşlukların ölçülmesi ve ventriküler sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi EKO'nun önemli bir kısmını oluşturmaktadır. SV diyastol ve sistol sonu çapları (SVDÇ, SVSÇ), mitral kapakların uçlarına denk gelecek seviyeden, en geniş ve en küçük SV çapını ölçerek hesaplanır. SV çaplarının ölçülmesi ile SV ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanabilir. SVEF, global SV fonksiyonu için kullanılan ifadedir. SV dilatasyonunun saptanması, kapak yetmezliği, kardiyomiyopati ve akut miyokard infarktüsü olan hastaların takibi açısından bu değerlendirme klinik olarak yararlıdır (148).

SVK, bugün için HT, kapak hastalıkları, kardiyomiyopatilerde görülen SVH'nin tanısında ve tedavi ile geriletilmesinin tespitinde, prognozun değerlendirilmesinde yararlandığımız bir yöntemdir. M-mod ölçümleri ile ventrikül küre gibi kabul edilerek küp formülü ile hesaplanır. SVKİ, SVK'nin vücut yüzey alanına bölünmesi ile hesaplanır (149).

SVH, fizyolojik veya konsantrik, ekzantrik olabilir. SV gerçek kitle artışı, boşluk genişliği ile ilgili olmayabilir. SV'de, valvüler regürjitasyonlarda olduğu gibi duvar kalınlığı normal olduğu halde, kavite genişlediği için kitle artmıştır (ekzantrik hipertrofi). Sistemik HT'da olduğu gibi normal kavite genişliği gösteren hallerde duvar kalınlıklarının artması kitle artışına sebep olur (konsantrik hipertrofi). Diğer bir hipertrofi şekli ise genellikle atletlerde görülen fizyolojik hipertrofi şekli olup bu kişilerde duvar kalınlıkları ve kavite boşluğu hafifçe artar, fakat duvar kalınlığı 13 mm'yi geçmez. Duvar stresi normaldir. Spor bırakmakla hipertrofi geriler (149).

Sol atriyum (SA) çapı, parasternal uzun eksen görüntüsünden sistol sonunda ölçülür. M-mod değerlendirmede, posterior aortik duvarın kenarından SA'un posterior sınırına kadar olan mesafe ölçülür. SA büyüklüğü ve hacmi, SA basıncı, diyastolik fonksiyon ve prognozun önemli bir belirleyicisidir (148).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi; Diyastol aort kapağın kapanmasından, mitral kapağın kapanmasına kadar olan dönem olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikülün normal diyastolik fonksiyonu, kalbin istirahatte ve egzersizde normal diyastol sonu volümünü, diyastolik basıncını, 12 mmHg'nın üzerine çıkarmadan, sağlayabilmesi olarak tanımlanmaktadır (150).

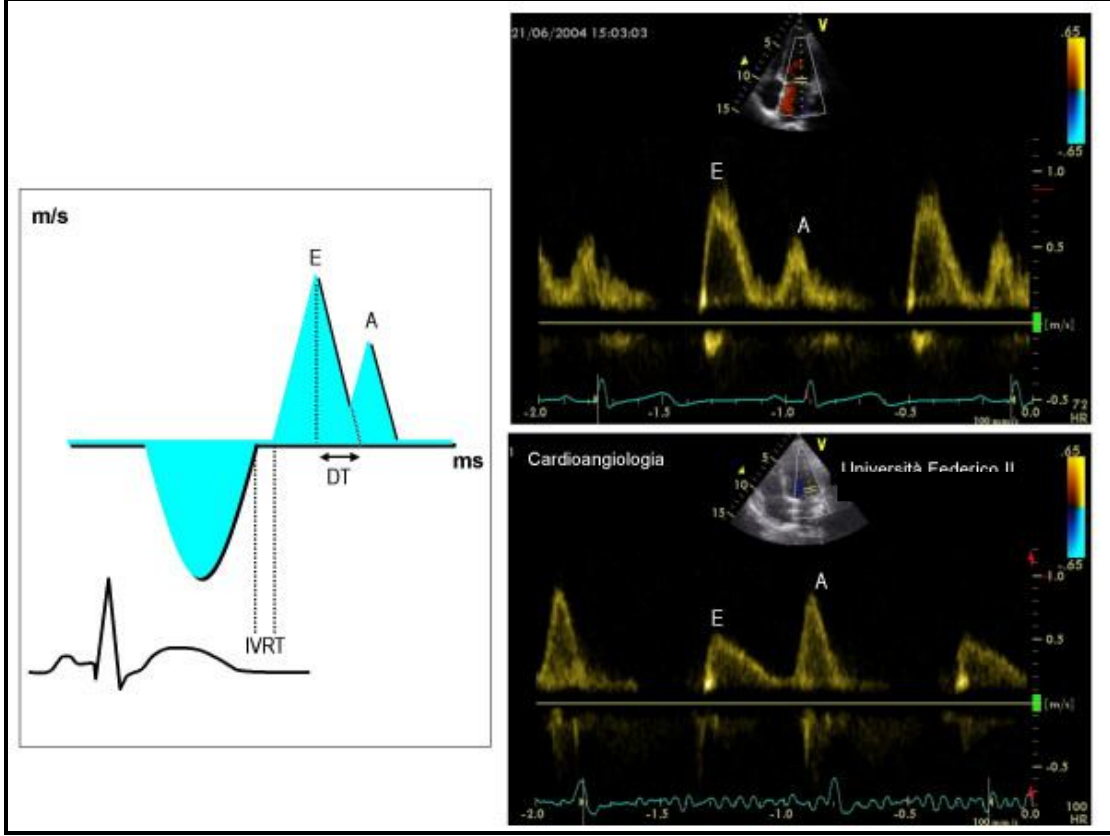
Organik kalp hastalıkları, SV diyastolik disfonksiyonu yapabilir. Hipertansif kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati, KAH, dilate kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalıklarında diyastolik disfonksiyon görülebilir (151).

Transmitral Akımın Nabız Dalga Doppler (NDD) Analizi; Normal mitral akımı, SA'dan SV'e doğru olan bifazik akımdır. Sağlıklı kişilerde ilk dalga mitral E dalgası adını alır. E dalgası, mitral kapağın açılması ve kanın basınç farkı ile SV'e hızlı doluşunu gösterir. İkinci dalga A dalgası olarak adlandırılır ve atriyum sistülü ile oluşur. A dalgası volüm ve hız olarak E dalgasından küçüktür. Genç ve sağlıklı kişilerde E/A oranı >1 olup, nadiren adölesanlarda ve genç yetişkinlerde E/A>2 olabilir. İlerleyen yaş ile birlikte ventrikülün doğal sertleşmesi ile beraber relaksasyon gecikmeye başlar. Bu durumda, E dalgasının hızı belirgin azalırken, A dalgasının hızı ise artar (152).

SV volümü sabit kalmak kaydı ile aort kapağının kapanmasından, mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre, izovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ)'dir. İVGZ, NDD ile aort ileri akımının bittiği noktadan, mitral diyastolik akımın başladığı nokta arası olarak belirlenir. SV basıncındaki azalma, İVGZ'yi belirleyen en önemli faktördür. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek SA basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak İVGZ'yi kısaltmaktadır. İVGZ, SA doluş basıncı artmadan, E/A oranı değişmeden gözlenen ilk bozulma işaretidir. Elli yaş altında 65-90 ms, 50 yaş üstünde 70-110 ms, normal değerler olarak kabul edilmektedir. Deselerasyon zamanı (DZ), transmitral diyastolik basınç farkının, E akım hızının pik değere ulaşmasından sonraki sıfırlanma noktasına kadar geçen süre olarak bilinmektedir (153,154). Şekil 2.2.'de diyastolik mitral akımının, NDD kaydının şematik görünümü verilmiştir.

Normal Diyastolik Fonksiyon; Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde; E/A>1, DZ 200±40 ms, İVGZ 70-90 ms'dir. 50 yaş üstünde E/A oranı küçülmeye başlar (152-154).

Tip I Diyastolik Disfonksiyon; Tip I diyastolik disfonksiyonda, E akım hızında azalma, A akım hızında artma, $E/A < 1$, DZ ve İVGZ’de uzama (DZ >240 msn, İVGZ >90 msn) görülmektedir. Tip I diyastolik disfonksiyon, SV iskemisi, SVH ve artan yaşla birlikte tespit edilebilir (152-154).

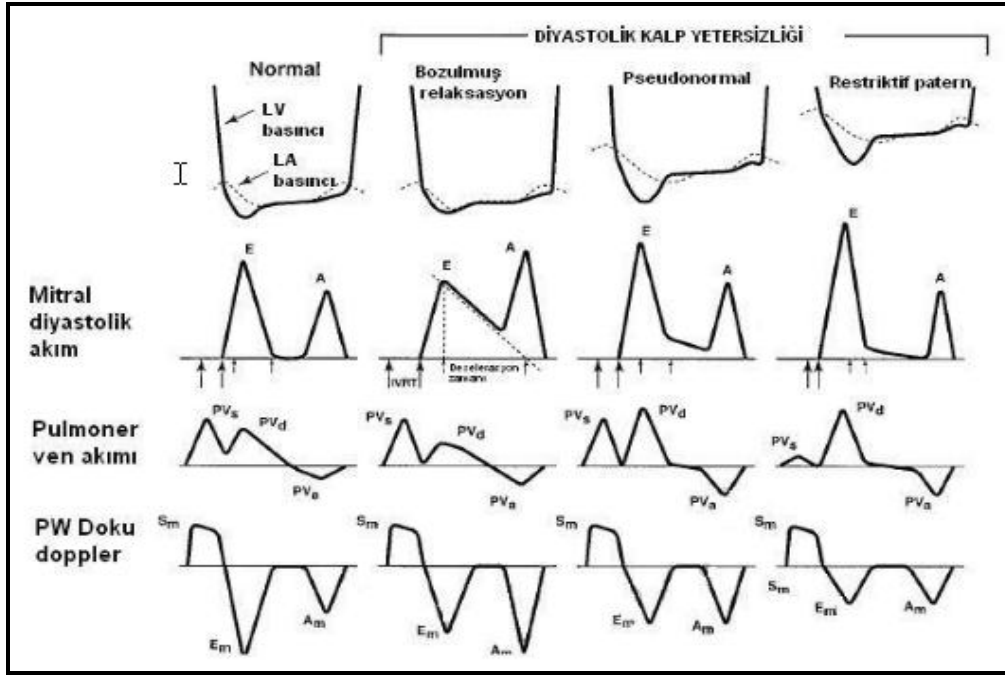


Şekil 2.2. Diyastolik mitral akımın, NDD kaydının şematik görünümü.

Tip II Diyastolik Disfonksiyon (yalancı normal - psödonormal patern); Tip 2 diyastolik disfonksiyon, tip 1 diyastolik disfonksiyon ile tip 3 ve tip 4 diyastolik disfonksiyonları arasındaki geçişi göstermektedir. SV doluş basıncının, normalin üst sınırını aşmaya başladığı dönemdir. SV doluş basıncı, genellikle 15 mmHg’den fazladır. Normal NDD akım örneğini taklit eder (E/A 1-2, DZ 160-240 msn, İVGZ <90 msn). Ön yükü azaltan valsalva manevrası ile $E/A < 1$ olması önemli bir bulgudur (152-154).

Tip III Diyastolik Disfonksiyon (dönüşümlü restriktif patern); SV’nün, gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada, miyokardın duvar katılığı artmıştır. SV doluş basıncı, genellikle 25 mmHg’nın üzerindedir. $E/A > 2$, DZ <160 msn, İVGZ <70 msn’dir. Ön yükü azaltan valsalva manevrası ile E/A oranı azalır (152-154).

Tip IV Diyastolik Disfonksiyon (ileri/ dönüşümsüz restriktif patern); Yüksek LV basıncının, SA basıncını aşması nedeni ile, transmitral A dalgası hızı yok denecek kadar azdır. $DZ < 150$ msn, $IVGZ < 70$ 'dir. Valsalva manevrası ile değişim göstermez (152-154). Şekil 2.3. mitral kapak, pulmoner ven akımının ve mitral anulus hareketinin NDD kayıtlarını göstermektedir.



Şekil 2.3. Mitral kapak, pulmoner ven akımının ve mitral anulus hareketinin NDD kayıtları

2.3. Ateroskleroz, Arteriyel Katılık Ve Kalınlık

KV morbidite ve mortaliteye en çok katkıda bulunan faktörlerin büyük damarlarda meydana gelen hasarlanma olduğunu bilinmektedir (40). Bu hasarlanma arterlerin duvar kalınlığındaki artma, arteriyel katılık ve azalmış damar kompliyansına neden olur. Bu vasküler değişiklikler toksik maddelere, humoral bozukluklara, inflamasyona ve oksidatif strese yanıt olarak oluşan oklüziv olmayan arteriyel yeniden yapılanmayı içerir (155).

Büyük damarların iki önemli fonksiyonundan biri ortalama KB ve kan akımı ile ifade edilen kanal fonksiyonudur. İkincisi ise pulsatil basınç ve akım ile ifade edilen tamponlama fonksiyonudur. Bunlardan ilki yani kanal fonksiyonu oksijenin dokulara ulaştırılmasını sağlar. Bu fonksiyonda meydana gelen değişiklikler ve bozulmalar – özellikle aterosklerozun sebep olduğu - beyin, kalp ve böbrekte kan akımını bozarak

iskemi ile sonuçlanır. Tamponlama fonksiyonu ise kalpten çıkan pulsatil akımın perifer düzeyinde sürekli akıma çevrilmesini sağlar. Bu fonksiyon aorta ve onun ana dallarının viskoelastik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Arteriyel katılık, damar duvarındaki kalınlık artışı viskoelastisitenin azalmasına neden olur (155).

KVH'nın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde kendini gösterir. Ateroskleroz saptanmadan önce damar duvarındaki değişiklikler ortaya çıkmaya başlamaktadır. Bu nedenle arter duvarındaki yapısal bozukluğun değerlendirilmesi hastaların ateroskleroz riskinin belirlenmesi açısından önem kazanmıştır (155). Bu amaçla hastaların değerlendirilmesinde arteriyel katılık ve arter duvarının kalınlığının ölçümü giderek artmıştır. Nabız dalga hızının (NDH) ölçümü arterlerin elastik özelliklerini belirlemek için, KİMK ölçümü ise arter duvar kalınlığını değerlendirmek için kullanılan, KVH için bağımsız prediktif değeri olan yöntemlerdir. Kasliwal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada KAH olan bireylerde KİMK ve NDH ölçümlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (156). Van Popel ve arkadaşları yaş, cinsiyet, KB ve kalp hızından bağımsız olarak yüksek KİMK değeri ile yüksek NDH, abdominal aorta ve karotiste plak varlığı ve alt ekstremitte damar hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir (157).

2.3.1. Nabız dalga hızı

NDH ölçümü genel olarak arteriyel katılığı belirlemede en basit, non-invaziv metod olarak kabul edilmiştir. Birbirlerine belli uzaklıktaki iki arterin (karotis-femoral, brakiyal-radyal arterler gibi) traseleri üzerine ciltte yerleştirilmiş iki ultrason ya da basınç duyarlı transdüser kullanılarak ölçüm yapma prensibine dayanmaktadır (158). Bu araç doppler sinyalleri kullanarak damar duvarının yer değiştirmelerini belirler. Arter dalga formu her üç milisaniyede uzak ve yakın duvar arasındaki yer değiştirmeler olarak belirtilir (159). Arter dalga formunu ölçen alternatif bir yöntem bilgisayara aktarılmış bir seri B-mod görüntülerden elde edilen yakın ve uzak duvar hareketleri arasındaki farkın hesaplanması yöntemidir (160). Ölçülen NDH arter duvarı sertliğinin bir göstergesidir; aynı zamanda arter genişleyebilirliği ya da Bramwell ve Hill'in klasik formülü ile hesaplanmış göreceli arter esnekliği $[(dV/V)/dP]$, dV ; hacim değişimi, dP : basınç değişimi ile ters orantı gösterir. Arter esnekliği gibi NDH ve bundan kaynaklanan genişleyebilirlik indeksi de KB'ndan etkilenmektedir (156).

NDH santral ve periferik olarak ölçülebilir. Periferik NDH ölçümünde üst ekstremité (karotis-femoral, brakiyal-radiyal) ya da alt ekstremité (femoral-tibiyal) arterleri kullanılabilir. Pek çok çalışmada patolojik olaylar ile ilişkili NDH değerleri 8-8.5 mm/sn üzerinde bulunmuştur. 12 mm/sn üzerindeki değerlerde ise KVH için prediktif değeri yüksek bulunmuştur ve son yıllarda KV risk faktörleri arasında geleneksel olmayan risk faktörleri içinde bahsedilmektedir (161).

NDH primer olarak arterin elastikiyeti ya da rijiditesinin ortak etkinliğine bağlı iletilmektedir. Ancak diğer bazı faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Yaş, cinsiyet, KB, kalp hızı, kan akımı, antropometrik faktörler (bel-kalça oranı, VKİ), etnik faktörler, sigara, tuz alımı NDH'yi etkilemektedir (155).

Tomonori ve arkadaşları periferik NDH yüksekliği ile karotis plak varlığını ilişkili bulmuştur (162). Guerin ve arkadaşları çalışmasında uzun dönem KB düşüşü sağlandıktan sonra, uygun KB ve NDH kontrolü olanlarda daha iyi KV sağkalım gözlenmiştir. Fakat uygun KB sağlanan ama yüksek NDH olan hastalarda sağkalım oranı daha düşük bulunmuştur (163).

Bununla beraber inflamasyon gibi daha başka faktörlerin de nabız NDH'ye olan etkileri incelenmiştir. Joo ve arkadaşları KBY hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve arteriyel sertliği değerlendirdikleri çalışmada hs-CRP değerleri ile NDH arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (55). Mahmud ve Felly hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada NDH ile IL-6, TNF- α , CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (161,164).

2.3.2. Karotis intima media kalınlığı

KAH'a bağlı ani ölümlerden sonra yapılan postmortem çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle ultrasonografik olarak, KİMK, plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve lümen çapları erken ateroskleroz tespitinde kullanılmaya başlanmıştır (165). İntima-media kalınlığı (İMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (166). Daha sonra cerrahi olarak çıkartılan aortadaki ölçümler ile benzer olduğu gösterilmiştir (167). 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümlerinde karotis arterlerin yüzeyel yerleşimleri, büyüklükleri, sınırlı hareket imkanları ayrıca yöntem olarak ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir olması nedeniyle KİMK kullanılmaya başlanmıştır (168).

Arterler en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. İntima tek sıra endotel hücrelerinden oluşur. Bu tabaka aterosklerozun

oluştugu yerdir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollajen lifleri içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollajen ve elastik lifler içermektedir. İMK; intima-media kompleksini, yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (169).

İMK, ultrason ile görüntülenirken intima ve media birbirinden ayırt edilemez. İMK'nın artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (170). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz sorumludur. Medianın kalınlaşmasından ise genellikle HT'a bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumludur. Bu nedenle İMK artışı hem endotel disfonksiyonunun hem de erken dönem aterosklerozun ortak göstergesidir.

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (miyokard infarktüsü veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (171). Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi progresyonun önlenmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler, İMK'nın artması ve arterlerde vazodilatör fonksiyonların bozulmasıdır (172).

Dokular arasında oluşan akustik engel farklılıklarının, arter yüzeylerinin ve İMK'nın görüntülenmesine olanak sağlaması, İMK ölçümünün ana prensibini oluşturur. Doğru bir ölçüm yapılabilmesi için, ultrason ışınlarının ölçüm yapılacak yüzeye dik olması gerekir (173). KİMK ölçümü ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir ve kalp ritminden etkilenmez (174).

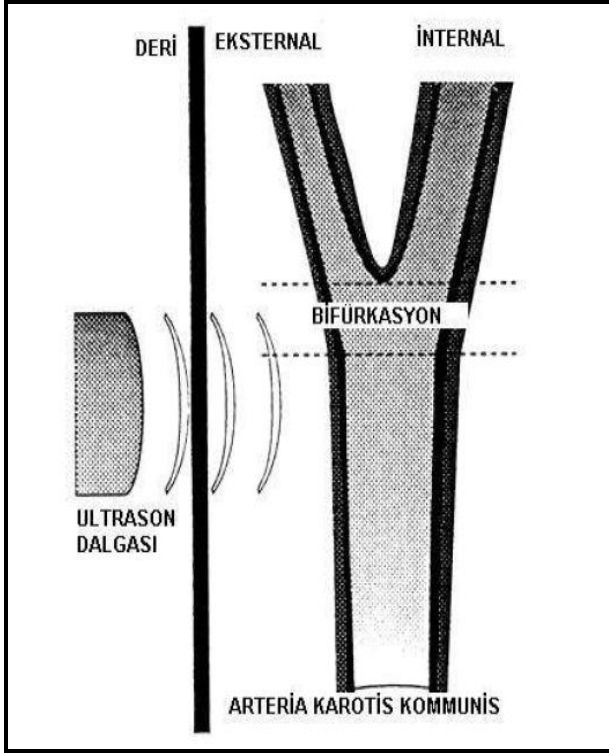
B-mod ultrasonografi, non-invaziv olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerdeki aterosklerotik yükün incelenmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-mod ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. Karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (161).

Normal karotis duvarında birbirine paralel iki tane ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekoik alan bulunur (Şekil 2.4.).

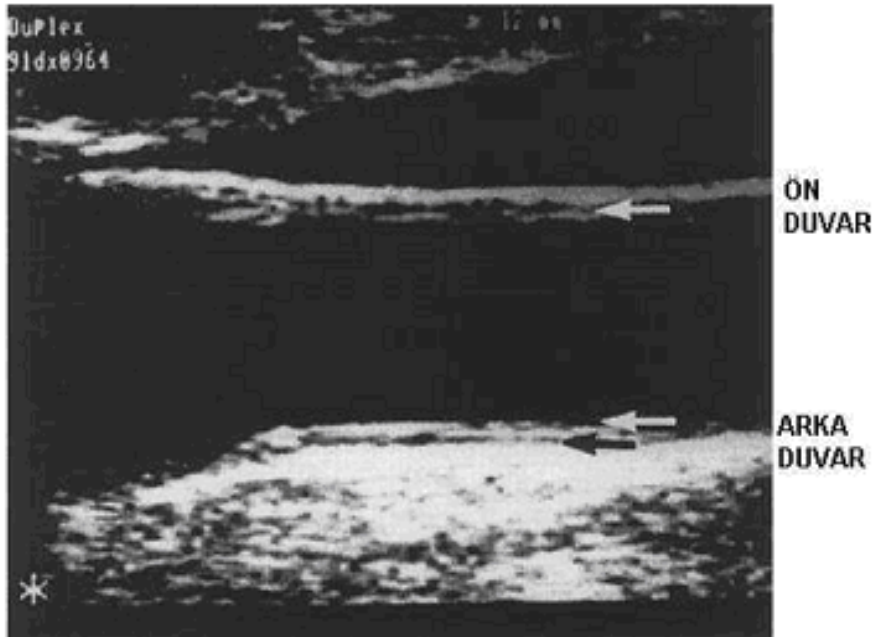
Damar lümenine komşu birinci ekojenik çizgi intima-media interfazını, hipo veya anekoik alan media-adventisya interfazını gösterir (Şekil 2.5.). Bu çizgiler arasındaki uzaklık intima-media kalınlığını gösterir.

45 yaş üstü hastalarda KİMK'nın risk faktörleri ile beraber değerlendirilmesinin risk sınıflamasında etkili olduğu konusunda görüş birliği olup, son yıllarda erken

aterosklerozun teşhisinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği önerilmektedir (175).



Şekil 2.4. Karotis intima-media kalınlığı ölçümü – şematik görünüm.



Şekil 2.5. Karotis arterin gri-skala ultrasonografi ile görüntülenmesi.

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada KV risk faktörleri (HT, DM, yaş, sigara, artmış VKİ, hiperlipidemi, homosisteinemi...) ile İMK arasında ilişki bildirilmiştir (176-179).

Yaş, LDL, sigara, lökosit sayımı ve trombosit agregasyonunun KİMK artışı ve ateroskleroz progresyonunu öngördüğü gösterilmiştir (180).

Salonen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada maksimum KİMK değerindeki her 0.1 mm'lik artışın miyokard infarktüsü geçirme riskini %11 artırdığını göstermişlerdir (60). CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study) çalışmasında daha önce koroner by-pass geçirmiş olan kişilerde 8.8 yıllık takip sonucunda KİMK'ndaki her 0.13 mm artışın yeniden KV olay geçirme riskinde 1.4 kat artış ile ilişkili olduğu görülmüştür (159).

ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışması, Rotterdam çalışması, CHS (Cardiovascular Health Study) çalışması ile daha ileri tarihlerde yapılmış olan INSIGHT, PREVENT ve OPAL çalışmaları KİMK ile yapılmış çalışmalardır. İlk çalışmalarda 0.6-0.75'den yüksek KİMK değerleri, daha sonraki çalışmalarda 0.8-0.9'dan yüksek KİMK değerleri hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (160).

ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında KİMK ile yaş, VKİ, SKB ve DKB, sigara ve LDL kolesterol arasında ilişki saptanmıştır (181).

Günümüzde Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından KV riski belirlemede kullanılan birçok non-invaziv metod arasından sadece KİMK ölçümünün 45 yaş üstü asemptomatik kişilerde risk saptamasında kullanılabileceği bildirilmiştir (175).

Sonuçta İMK erken aterosklerozu saptamada, yüksek iskemik riskli hastaları belirlemede, KAH'nın erken tespitinde, sınırda lipid seviyeleri olan hastalarda ilaç başlanmasında ve tedaviye yanıt takibinde kullanılabilir (182).

2.3.3. Son dönem böbrek yetmezliğinde nabız dalga hızı ve karotis intima-media kalınlığı

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar göstermiştir ki SDBY olan hastalarda büyük damar hasarlanması yüksek KV morbidite ve mortaliteye neden olan major faktördür. Üremik hastalarda makrovasküler hastalık hızla gelişmekte ve İKH, SVH, KKY, ani ölüm ve inmeden sorumlu tutulmaktadır (37). KV morbidite ve mortalitenin altında yatan neden sıklıkla ateroskleroz ile ilişkili okluziv lezyonlara bağlansa da, SDBY olan hastalarda klinik olarak anlamlı aterosklerotik hastalık yokken de birçok komplikasyonun arttığı gözlenmiştir (41,44,183). Bu sonraki durumda asıl arteriyel değişiklik, arteriyel genişleme

ve hipertrofi ile ilişkili arteriyel katılıktır (44). Arteriyel katılık normalde yaş, HT, DM ile artmaktadır (47), ama bunun yanında ateroskleroz prevelansı ile de koreledir. SDBY hastalarında arteriyel katılık major arterlerin dilatasyonu ve artmış duvar kalınlığı olan arteriyel yaşlanma sürecinin akselere olması ile ilişkilidir. HD hastaları artmış karotis arter kalınlığı (46,184,185) ve artmış aorta katılığı olarak gösterilen yoğun arteriyel duvar değişikliklerine sahiptir. Arteriyel katılığın en belirgin sonucu daha yüksek SKB ve daha düşük DKB'dır, bu da artmış SV ard yüküne ve azalan koroner perfüzyona neden olmaktadır (47). Bu değişikliklerin birincil sonucu olarak SVH, koroner iskemide artış meydana gelir. Yüksek SKB ve NB, düşük DKB ve SVH, SDBY hastalarında ve genel popülasyonda KV morbidite ve mortalitenin bağımsız faktörleri olarak tespit edilmişlerdir (39,186-188). Ayrıca arteriyel katılık HD'e giren SDBY hastalarında üremik hastalarda sonucu etkilediği bilinen yaş, SDBY süresi, önceden var olan KV hastalık, SVH derecesi, KB, serum albümin ve hgb seviyelerinden bağımsız olarak tüm nedenler ve KV mortalite için major prediktör olarak tespit edilmiştir (48,189).

İster hafif veya orta düzeyde prediyaliz KBY hastası olsun ister SDBY hastası olsun, renal hasar bulunan bireylerde arteriyel katılığın arttığı açık şekilde gösterilmiştir (190,191). Özellikle yaşlanma ile çok az değişen ve aterosklerozdan az etkilenen radyal arter üzerinde yapılan çalışmalar vasküler değişikliklerin başta gelen mekanizmasının üremi ile ilişkili olan fakat yüksek KB ile ilişkili olmayan vasküler duvar matriksinin artmış katılığı olduğunu göstermiştir (192,193). Deneysel üremi ve invitro üremik hastalarda yapılan çalışmalar damar duvarında kalınlaşma, kesitsel media ve kollajen içeren total ekstraselüler matrikste artmayı içeren çarpıcı yapısal değişiklikleri göstermiştir (183,192,193). Ek olarak PTH'un potansiyel rolünü öngören önemli elastik lamel kalsifikasyonu mevcuttur. Bu yapısal değişiklikler yaşlanma, ateroskleroz veya standart HT'da gözlenenlere benzer değişiklikler değildir. Bu nedenle sıvı redistribüsyonu, artmış glikolizasyon son ürünlerinin birikimi veya endojen nitrik oksit sentez inhibitörlerinin birikimi ve son olarak oksidatif stres ilişkili doku hasarı gibi renal faktörlerin rolü mantıklı olarak öngörülebilir (44,183,194).

Yapılan klinik çalışmalar SDBY'nde klasik risk faktörleriyle açıklanamayan arteriyel katılığın daha çok vasküler kalsifikasyon ile alakalı olduğunu öne sürmüştür (195,196) ve kötü kontrollü Ca, P metabolizması ile ilişkili olan büyük damar kalsifikasyonundan büyük ölçüde etkilendiği gösterilmiştir (183). Arteriyel kalsifikasyon KBY ve SDBY'de sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Üremik hastaların arterlerinde

elastik lamel kalsifikasyonu ve artmış Ca içeriği gözlenmiştir (197,198) ve konvansiyonel risk faktörlerinin yanında arteriyel kalsifikasyonun yoğunluğu sonradan gelişebilecek KV mortalitenin prediktörüdür (116,196,199,200). Kalsifikasyon arter duvarının iki bölümünde meydana gelmektedir; intima ve media. Arteriyel intima kalsifikasyonu ilerlemiş ateroskleroz düzeyini yansıtır ve plak gelişimi ve okluziv lezyonlarla ilişkilidir (201). Arteriyel media kalsifikasyonu veya Mönckeberg arteriyosklerozi, femoral, tibiyal, uterin arterler gibi musküler arterlerde gözlenmektedir. Arteriyel media kalsifikasyonu yaş, DM varlığı ve süresi ile ilişkilidir ve önceden de belirtildiği gibi SDBY hastalarında sıktır (201,202). Arteriyel intima kalsifikasyonunun tersine arteriyel media kalsifikasyonunun tipik formu arteriyel lümeni tıkamaz ve klinik olarak önemli olduğu düşünülmektedir (201). Fakat bu görüş arteriyel media kalsifikasyonu varlığının insülin bağımlı olmayan DM hastalarında uzun dönem KV risk için kuvvetli belirteç olarak bulunmasıyla değişmiştir (202), fakat SDBY hastalarında arteriyel intima ve media kalsifikasyonları arasındaki ayırım ve media kalsifikasyonunun patogenezi ile klinik önemi halen net değildir (116,117,196). Yine de bazı klinik çalışmalarda arteriyel katılığın KAH yaygınlığı ve ciddiyetiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (203,204).

SDBY’nde arteriyel kalsifikasyonun tam nedeni bilinmemektedir ama Ca ve P metabolizması bozukluklarının özellikle önemli determinantlar olduğu düşünülmektedir. Arteriyel katılığın serum Ca, parathormon düzeyleri ve D vitamini preparatları alımı ile ilişkisinin olduğu da daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (205-207). Hemodiyaliz hastalarında aortik NDH’nin aortanın media kalsinozisi ve yüksek Ca, P ürünü ile ilişkili olduğu London ve Saitonun yaptığı çalışmalarda da vurgulanmıştır (46,208).

SDBY hastalarında arteriyel katılığı etkileyen diğer faktörler ile ilgili fazla çalışma yoktur. Bunlardan SKB, DM varlığı, sigara içimi, kolesterol, TG, fibrinojen ve hgb seviyelerinin arteriyel katılıkla ilişkisi bazı çalışmalarda gözlenmiş, bunun yanında böbrek yetmezliği ile ilişkili faktörlerden hiperhomosisteineminin de arteriyel katılıkla korele olduğu öne sürülmüştür (209,210).

Birçok çalışma da arteriyel katılık ve arteriyel kalsifikasyonunun Ca, P metabolizması anormallliği ile olan ilişkisinin gösterilmesine rağmen, yeni yapılan bazı çalışmalarda serum PTH konsantrasyonu ve onun düzenleyici faktörlerinin (Ca, P ve Ca x P ürünü üzerine olan etkisi) arteriyel katılıkla bağımsız risk faktörü olmadığı öne sürülmüştür (211). Bu nedenle halen arteriyel katılık üzerinde böbrek yetmezliğinde

meydana gelen mineral metabolizması bozuklukları ve bunların tedavisi ile ilgili faktörlerin etkisi tartışma konusudur (26).

Son yıllarda KV hastalık gelişiminde arteriyel katılığın rolü üzerine büyük önem verilmeğe başlanmıştır. Daha önceden birçok yayın arteriyel katılık ile ilgili metodolojik sorunların ve klinik uygulamaların mümkün olduğunu belirtmiş olmasına rağmen klinisyenler ve araştırmacılar halen spesifik kullanım için en uygun metodun seçimi konusundaki zorlukları rapor etmektedirler (26,212-214). İki nedenden dolayı bölgesel arteriyel katılık saptanırken, aorta üzerinde en çok çalışılan en önemli damardır. Torasik ve abdominal aorta arteriyel tamponlama fonksiyonuna en çok katkıyı yapar (215-218) ve aortik NDH değişik popülasyonlarda sonuçların bağımsız prediktörüdür (189,219,220). Gene de tüm arteriyel alanların kullanılabileceği belirtilmektedir (221). NDH ölçümü genel olarak arteriyel katılığı belirlemede en basit, non-invaziv, sağlıklı ve tekrarlanabilir metot olarak kabul edilmiştir. NDH değişik dalga formlarından, kaideden kaideye hız metodu kullanılarak ölçülebilir. NDH ölçümü yapılabilen ve SDBY hastalarında artmış katılığı tespit edilen periferik damarlardan biri de radyal arterdir (194). Karotis-femoral NDH, KV olaylar için aortik katılığın prediktif değerinin gösterildiği epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır (26,48,189,222,223).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Gruplarının Tanımlanması

Kasım 2011 – Nisan 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümüne başvuran ve SDBY ile takip edilen ($GFR < 15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) toplam 60 gönüllü hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 30'u en az 6 aydır hemodiyalize girmekte, geri kalan 30 hasta ise preemtif idi. Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışmayla ilgili bilgi verildi ve gönüllü olarak katılımlarına dair yazılı ve sözlü onayları alındı. Etik Kurul onayı alındı. Değerlendirmeye alınan tüm hastaların tıbbi öyküleri alındı. Yaş, cinsiyet, HT, hiperlipidemi, sigara alışkanlığı, KBY etyolojisi, KBY tanısı aldıktan sonraki süre, kullandıkları ilaçlar kaydedildi. İstirahat sonrası kan basınçları ölçüldü ve dakikadaki nabız sayıları belirlendi. Tüm hastaların boy ve kiloları ölçüldü. VKİ Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosu boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy^2 , kg/m^2) hesaplandı. Vücut yüzey alanı (VYA) Mosteller formülü kullanılarak hesaplandı [$VYA (\text{m}^2) : (\text{boy (cm)} \times \text{ağırlık (kg)})^{1/2} / 60$].

Hastaların son 1 ay içindeki rutin kontrolleri sırasında yapılan kan biyokimyası ve kan sayımı laboratuvar tetkiklerinin sonuçları kaydedildi. Hastalar kuru ağırlıklarında iken değerlendirildi. Ekokardiyografik ölçümler kaydedildi. KİMK ve NDH ölçümleri yapıldı. Hastaların medikasyonlarında herhangi bir değişiklik yapılmadı.

SDBY olan, 18 yaşından büyük, bilgilendirme formunu okuyup kendi iradesi ile çalışmaya katılım onayı veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Atriyal fibrilasyonlu, romatizmal yada ciddi dejeneratif kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve geçirilmiş kapak cerrahisi olan, etyolojide ailevi akdeniz ateşi bulunan, diyabetik, bilinen KAH yada periferik arter hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü bulunan, renal transplantasyon ve periton diyalizi öyküsü olan, EKO penceresi yetersiz ve ejeksiyon fraksiyonu $< 50\%$ olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Diyabetes Mellitus: Daha önceden diyabet tanısı almış ve tedavi altında olan veya AKŞ $> 126 \text{ mg/dl}$ veya $HbA1c \geq 6,5\%$ olarak tespit edilen hastalar.

Koroner Arter Hastalığı, Periferik Arter Hastalığı: Daha önceden anjiyografik olarak kanıtlanmış periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı olanlar veya daha önceden miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalar.

Serebrovasküler Hastalık (SVO): Daha önceden kanıtlanmış SVO geçirmiş hastalar.

3.2. Görüntüleme Yöntemleri

3.2.1. Ekokardiyografik değerlendirme

Hastaların tümüne aynı doktor tarafından Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Ekokardiyografi Laboratuvarında, 2-boyutlu, m-mod, NDD, renkli doppler ekokardiyografik inceleme, 1.5-4.0 MHz transduser sistemine sahip Vivid 7 ultrason sistemi (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda iken, parasternal uzun ve kısa aks, apikal iki, dört ve beş boşluk kesitleri ekokardiyografik değerlendirme için kullanıldı. Parasternal uzun aks görüntülerinde mitral kapağın hemen altından geçen kesitte, m-mod incelemesi ile interventriküler septum kalınlığı (İVSK), SV arka duvar kalınlığı (ADK), SVSÇ ve SVDÇ ölçüldü. Parasternal uzun aks görüntüde; m-mod inceleme ile SA boyutu ölçüldü. SV EF Teichholz yöntemiyle hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi (SVK), Penn Convention formülü; $(1,04[(IVSK+ADK+SVDÇ)^3-(SVDÇ)^3]-13,6)$ ile hesaplandı. SVK Mosteller formülü ile hesaplanan VYA'ya bölünerek SVKİ hesaplandı. Erkekler için $SVKİ \geq 125 \text{ gr/m}^2$, kadınlar için $SVKİ \geq 110 \text{ gr/m}^2$ olması SVH kabul edildi.

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için yapılan doppler incelemelerinde üç ardışık ölçümün ortalamaları alındı. Bu amaçla mitral giriş akımları (E ve A dalgaları) ile DZ, İVGZ ve psödonormal diyastolik örneği belirlemek için valsalva manevrası kullanıldı. Mitral E ve A dalgaları ile DZ ölçümü NDD örnekleme volümünün apikal 4 boşluk kesitinde mitral yapraklarının ucuna, kapak halkası düzlemine dik olarak yerleştirilmesi ile alınan sinyallerden hesaplandı. DZ; E dalgasının tepesinden deselerasyon eğiminin bazal çizgiyi kestiği ana kadar geçen süre olarak hesaplandı. E ve A dalgalarının girişik olması gibi deselerasyon eğiminin bazal çizgiye ulaşmadığı hallerde, eğimin izdüşümünün bazal çizgiyi kestiği nokta deselerasyon eğiminin bitiş noktası olarak belirlendi. İVGZ için devamlı doppler örnekleme volümü apikal 5 boşluk kesitinde hem mitral giriş akımını, hem de aortik ejeksiyon sinyallerini kaydedecek şekilde SV çıkış yoluna yerleştirildi. Aortik ejeksiyonun bitiş - aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması - E dalgasının başlaması arasındaki zaman İVGZ olarak ölçüldü.

3.2.2. Nabız dalga hızı ölçümü

Ölçüm için SphygmoCor (Artcor, Sydney, Avustralya) cihazı kullanıldı. Tüm hastalar sigara ve kahve içmeksizin hafif bir kahvaltı sonrası, uygun oda ısısında (24°C), sessiz, gözü yormayacak şekilde ışıklandırılmış odada çalışmaya alındı. İşlem öncesi hastaların KB ölçüldü. Hastalar muayene masasına supin pozisyonda yatırıldı. Femoral arter nabzının palpe edildiği nokta ile karotis nabzının en distalde palpe edildiği noktanın sternal çentiğe olan uzaklığı ölçülerek sisteme kaydedildi. Ardışık olarak bu noktalara cihazın aplanasyon tonometrisi cilt üzerinden uygulandı. Amplitüdü ve biçimi en uygun dalga formu oluştuktan sonra kayıt yapıldı. Eş zamanlı olarak yine cihaza bağlı olan EKG kaydedicisi ile hastaların EKG'leri kaydedildi. EKG ile proksimal nabız arasındaki zaman EKG ile distal nabız arasındaki zamandan çıkarılarak nabız transit zamanı, yani nabız dalga hızı SphygmoCor cihazı tarafından otomatik olarak analiz edilerek hesaplandı.

3.2.3. Karotis intima-media kalınlığının ölçümü

Hastalar karanlık bir odaya alınarak muayene masasına supin pozisyonda yatırıldı. Hem sağ, hem de sol ana karotis arterler Toshiba Powervision 7500 (Toshiba AG) ultrasonografi cihazının 7,5 mHz doğrusal probu ile görüntülendi. Ana karotis arter bölümünün bulbustan itibaren 2-3 cm distalinden yaklaşık 1 cm'lik bir segment belirlenip video bağlantı kablosu ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Bunun ardından İMK ölçüm programı olan M'ATH[®] standart versiyon 2.0.1.0 (Metris AG, Fransa) ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak ilgili segmentin maksimum ve ortalama kalınlıkları belirlendi. Bu yöntem her iki ana karotis arter ölçümü için uygulandı, daha sonra bu değerler ortalamaları alınarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerden frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, median, minimum-maksimum değerleri kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde, Pearson X^2 veya fisher exact test kullanıldı. Sürekli verilerden ikili grupların karşılaştırılmasında normallik varsayımı kontrol edilerek Mann Whitney-U yada Student T testi yapıldı. P'nin 0.05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 20-58 yaş arasında SDBY olan toplam 60 hasta alındı. 30'u en az 6 aydır hemodiyalize giren ve 30'u preemtif 2 gruba ayrıldı. Hastaların yaş ortalaması $35,87 \pm 9,94$ 'tü ve her iki grupta benzer bulundu ($p=0,739$). Hastaların boy ortalaması $168,25 \pm 8,14$ cm idi ve iki grupta benzerdi ($p=1,000$), ortalama kiloları $68,37 \pm 13,69$ kg'dı ve hemodiyalize giren grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,026$). VKI ortalaması $24,06 \pm 4,09$ kg/m² idi ve hemodiyalize giren grupta anlamlı olarak düşüktü ($p=0,011$). KBY tanısı konduğundan beri geçen ortalama süre $5,78 \pm 5,85$ yıl idi ve her iki grupta benzerdi ($p=0,982$), maksimum süre 25 yıl idi. Hastaların demografik verileri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Hastaların 17 (%28,3)'si kadın 43 (%71,7)'ü erkekti ve bu oran her iki grupta benzerdi [Hemodiyaliz grubunda 8 (%26,7)'e 22(%73,3), preemtif grubunda 9 (%30)'a 21 (%70)] (Tablo 4.2.). KBY etyolojisinden 14 (%23,3) hastada HT, 13 (%21,7) hastada VUR, 2 (%3,3) hastada KGN sorumluydu, 8 (%13,3) hastada etyolojideki neden bilinmiyorken, 23 (%38,2) hastada diğer nedenler sorumluydu. Etiyolojinin gruplara göre dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik verilerin gruplara göre dağılımı.

Özellik	Hemodiyaliz	Preemtif	p Değeri
Yaş	$35,13 \pm 8,41$	$36,6 \pm 11,37$	0,739
Boy (cm)	$168,3 \pm 7,73$	$168,2 \pm 8,66$	1,000
Kilo (kg)	$64,3 \pm 11,79$	$72,43 \pm 14,43$	0,026
VKI (kg/m ²)	$22,66 \pm 3,7$	$25,46 \pm 4,03$	0,011
KBY süre (yıl)	$5,1 \pm 4,65$	$6,47 \pm 6,86$	0,982

Tablo 4.2. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı.

Cinsiyet	Kadın	Erkek	Toplam
Hemodiyaliz	8 (%26,7)	22 (%73,3)	30
Preemtif	9 (%30)	21 (%70)	30
Toplam	17 (28,3)	43 (%71,7)	60

Tablo 4.3. KBY etyolojisinin gruplara göre dağılımı.

KBY etyolojisi	HT	VUR	KGK	Bilinmiyor	Diğer	Toplam
Hemodiyaliz	6 (%20)	7 (%23,3)	0 (%0)	5 (%16,7)	12 (%40)	30
Preemptif	8 (%26,7)	6 (%20)	2 (%6,7)	3 (%10)	11 (%36,7)	30
Toplam	14 (%23,3)	13 (%21,7)	2 (%3,3)	8 (%13,3)	23 (%38,3)	60

Hastaların 43 (%71,7)'ünde HT mevcuttu ve HT oranları preemptif grupta anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,045$) (Tablo 4.4.). Otuz iki (%53,3) hasta antihipertansif ilaç kullanmakta idi ve preemptif grupta anlamlı şekilde daha büyük oranda antihipertansif ilaç kullanımı mevcuttu ($p<0,001$) (Tablo 4.5.), hemodiyaliz grubunda ise hastaların 21 (%70)'i antihipertansif ilaç kullanmıyordu. Hiperlipidemi hastaların 16 (%26,7)'sında mevcuttu ve bu oran hemodiyaliz grubunda anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,004$) (Tablo 4.6.). Sadece 5 (%8,3) hasta antihiperlipidemik tedavi alıyordu ve bu oran her iki grupta benzerdi ($p=1,000$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.4. Hipertansif hasta sayısı ve oranları.

HT	Var	Yok	p Değeri
Hemodiyaliz	18 (%60)	12 (%40)	0,045
Preemptif	25 (%83,3)	5 (%16,7)	
Toplam	43 (%71,7)	17 (%28,3)	

Tablo 4.5. Antihipertansif kullanım sayısı ve oranları.

Antihipertansif	Var	Yok	p Değeri
Hemodiyaliz	9 (%30)	21 (%70)	<0,001
Preemptif	23 (%76,7)	7 (%23,3)	
Toplam	32 (%53,3)	28 (%46,7)	

Tablo 4.6. Hiperlipidemik hasta sayısı ve oranları.

Hiperlipidemi	Var	Yok	p Değeri
Hemodiyaliz	3 (%10)	27 (%90)	0,004
Preemptif	13 (43,3)	17 (%56,7)	
Toplam	16 (26,7)	44 (%73,3)	

Tablo 4.7. Antihiperlipidemik kullanım sayısı ve oranları.

Antihiperlipidemik	Var	Yok	p Değeri
Hemodiyaliz	3 (%10)	27 (%90)	1,000
Preemptif	2 (%6,7)	28 (%93,3)	
Toplam	5 (%8,3)	55 (%91,7)	

Sistolik ve diyastolik kan basınçları her iki grupta benzerdi (sırasıyla, 130,67'ye 139,67, $p=0,089$ ve 84'e 87 mmHg, $p=0,447$). Dakikadaki nabız sayısı iki grupta da benzerdi (79,07'ye 74,77 atım/dk, $p=0,131$).

Biyokimyasal parametrelere bakıldığında, glukoz ve MDRD değerleri preemptif grupta daha yüksekti (sırasıyla, $p=0,017$ ve $p<0,001$), kreatinin, potasyum ve albumin değerleri ise hemodiyaliz grubunda daha yüksekti (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,007$ ve $p=0,024$). Hemogloblin ($p=0,429$), Ca ($p=0,305$), P ($p=0,074$) CaXP ($p=0,143$), LDL ($p=0,989$) ve HDL ($p=0,168$) değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Trigliserid değerleri hemodiyaliz grubunda daha yüksek iken ($p=0,005$), ürik asit değerleri preemptif grupta daha yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.8.).

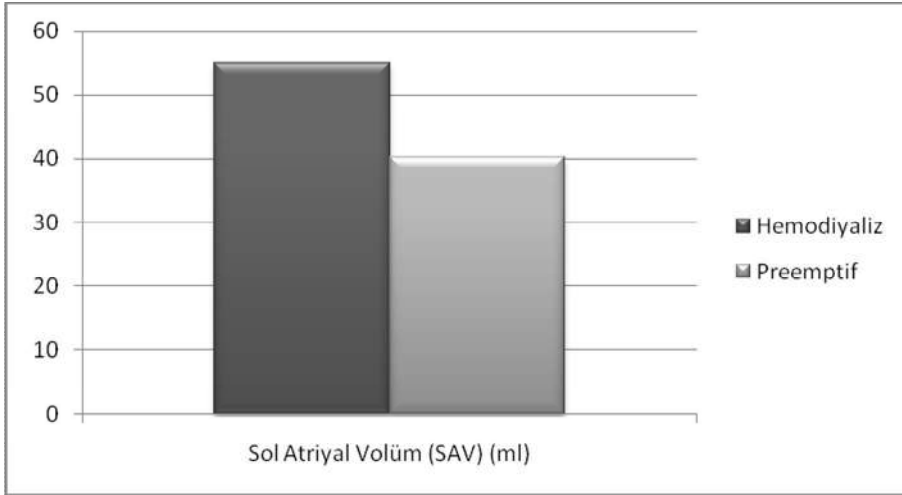
Bütün hastalar EKO ile değerlendirildi. SA, apikal dört boşluk görüntüden SAV, SVSC, SVDÇ, İVSK, ADK, İVGZ, DZ, mitral E, mitral A, mitral E/A oranı ölçüldü, bu değerler kullanılarak EF, SVK, SVKİ, MPI değerleri hesaplandı ve karşılaştırıldı.

SA hemodiyaliz grubunda $37,93\pm4,53$ mm iken, preemptif grupta $37,47\pm3,36$ mm idi ve iki grupta benzerdi ($p=0,652$). SAV hemodiyaliz grubunda preemptif gruba oranla anlamlı şekilde yüksekti ($54,97\pm17,84$ 'e $40,17\pm10,42$, $p<0,001$) (Grafik 4.1). SVDÇ ($p=0,470$), SVSC ($p=0,217$), İVSK ($p=0,314$), ADK ($p=0,283$), EF ($p=0,090$), SVK ($p=0,544$) ve SVKİ ($p=0,176$) için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Mitral E ($p=0,747$), mitral A ($p=0,357$) ve mitral E/A oranı ($p=0,415$) her iki grupta benzerdi. DZ hemodiyaliz grubunda ($197,67\pm27,44$ ms), preemptif gruba oranla ($238,33\pm43,68$ ms) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,001$) (Grafik 4.2). MPI açısından da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,408$). EKO parametreleri açısından iki grup arasındaki karşılaştırma Tablo 4.9'da görülmektedir. SVDD'a baktığımızda iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Her iki grupta da en fazla evre 1 SVDD izlenirken, evre 3 ve 4 SVDD hiçbir hastada izlenmedi (Tablo 4.10).

Tablo 4.8. Kan basıncı, nabız ve biyokimyasal parametrelerin gruplara dağılımı.

Özellikler	Hemodiyaliz±ss	Preemptif±ss	p Değeri
Sistolik KB (mmHg)	130,67±18,18	139,67±21,57	0,089
Diastolik KB (mmHg)	84±11,91	87±15,12	0,447
Nabız (atım/dk)	79,07±10,46	74,77±11,27	0,131
Glukoz (mg/dl)	82,6±11,13	87,83±9,36	0,017
Kreatinin (mg/dl)	9,7±2,53	6,17±1,72	<0,001
MDRD (ml/dk/1.73 m ²)	6,61±1,96	10,75±2,44	<0,001
K (mEq/l)	5,41±0,96	4,84±0,54	0,007
Albumin (g/dl)	4,64±0,44	4,37±0,44	0,024
Hemoglobin (g/dl)	12,06±2,06	11,81±1,96	0,429
Ca (mg/dl)	9,51±1,05	9,29±0,48	0,305
P (mg/dl)	5,69±1,74	5,07±1,02	0,074
Ca X P	53,28±14,8	47,61±8,87	0,143
LDL (mg/dl)	109,7±33,36	109,83±41,06	0,989
Trigliserid (mg/dl)	182,38±82,75	131,17±71,97	0,005
HDL (mg/dl)	39,67±10,33	44±11,22	0,168
Ürik asit (mg/dl)	5,95±1,9	7,84±1,82	0,001

SVKİ'nin kadınlarda 110 gr/m² ve erkeklerde 125 gr/m²'nin üzerinde olması SVH olarak kabul edildi. Tüm hasta grubuna baktığımızda toplam 37(%61,7)'sinde SVH saptandı. Hemodiyaliz grubunda (%66,7) ve preemptif grupta (%56,7) SVH oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Sadece kadın hastaların alındığı alt gruba baktığımızda hemodiyalize giren kadınların 6 (%75)'sında SVH mevcutken, preemptif gruptaki kadınların 4 (%44)'ünde SVH saptandı. Erkeklerin alındığı alt grupta ise her iki grupta benzer oranlar izlendi. SVH sayı ve oranlarının gruplara göre karşılaştırılması Tablo 4.11' de görülmektedir.



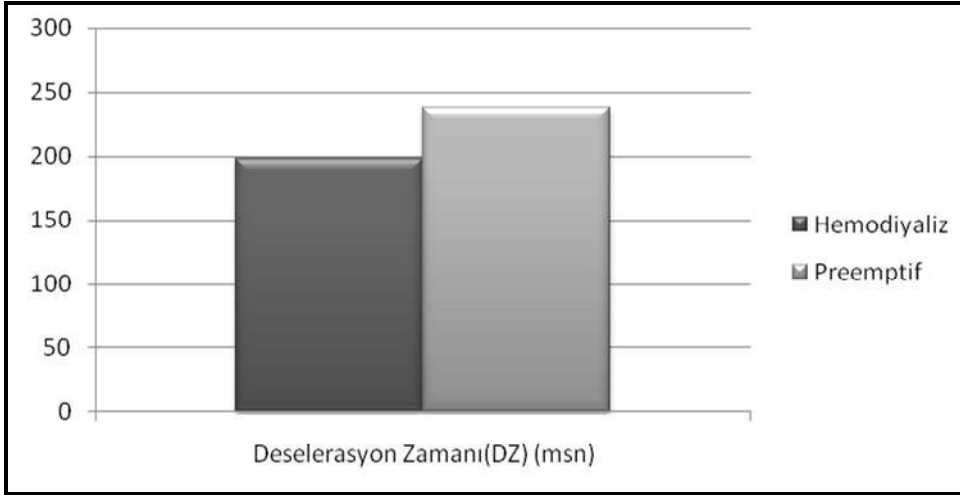
Grafik 4.1. Sol Atrial Volüm (SAV).

Tablo 4.9. Ekokardiyografik parametreler.

Özellikler	Hemodiyaliz±ss	Preemptif±ss	p Değeri
SA (mm)	37,93±4,53	37,47±3,36	0,652
SAV (mm/m ²)	54,97±17,84	40,17±10,42	<0,001
SVSC (mm)	29,77±4,62	31,27±4,68	0,217
SVDC (mm)	47,37±5,82	48,5±6,24	0,470
İVSK (mm)	11,97±1,71	11,53±1,75	0,314
ADK (mm)	11,6±1,54	11,27±1,66	0,283
EF	66,6±5,2	64,4±4,65	0,090
SVK (gr)	254±69,93	252,48±84,17	0,544
SVKİ (gr/m ²)	147,04±45,36	135,81±38,49	0,176
Mitral E (m/sn)	0,84±0,17	0,86±0,26	0,747
Mitral A (m/sn)	0,83±0,16	0,78±0,17	0,357
Mitral E/A	1,04±0,29	1,12±0,36	0,415
DZ (msn)	197,67±27,44	238,33±43,68	<0,001
İVGZ (msn)	101,3±14,74	108,9±16,38	0,074
MPİ	0,677±0,067	0,683±0,13	0,408

Tablo 4.10. SVDD'un gruplara göre dağılımı.

SVDD	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Toplam
Hemodiyaliz	6 (%20)	17 (%56,7)	7 (%23,3)	30
Preemptif	8 (%26,7)	16 (%53,3)	6 (%20)	30



Grafik 4.2. Deselerasyon Zamanı (DZ).

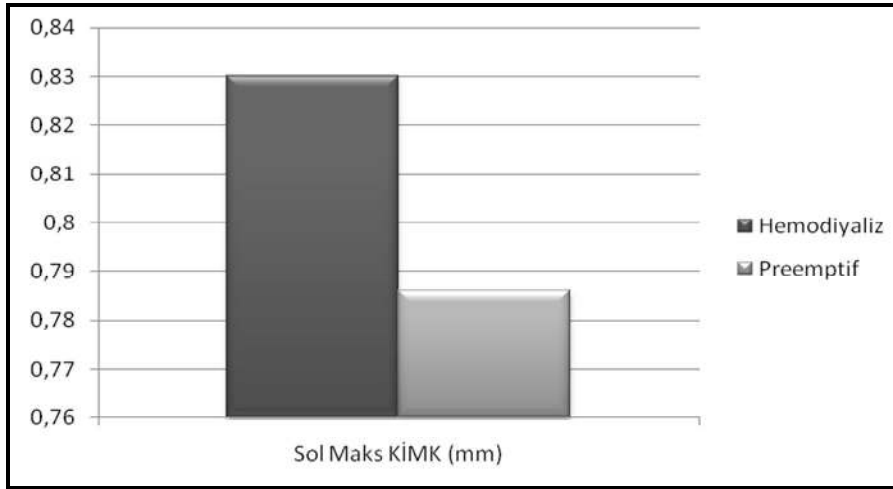
Tablo 4.11. SVH'nin gruplara göre dağılımı.

SVH		Var	Yok	Toplam
Kadın	Hemodiyaliz	6 (%75)	2 (%25)	8
	Preemptif	4 (%44,4)	5 (%55,6)	9
	Toplam	10 (%58,8)	7 (%41,2)	17
Erkek	Hemodiyaliz	14 (63,6)	8 (%36,3)	22
	Preemptif	13 (%61,9)	8 (%38,1)	21
	Toplam	27 (%62,8)	16 (%37,2)	43

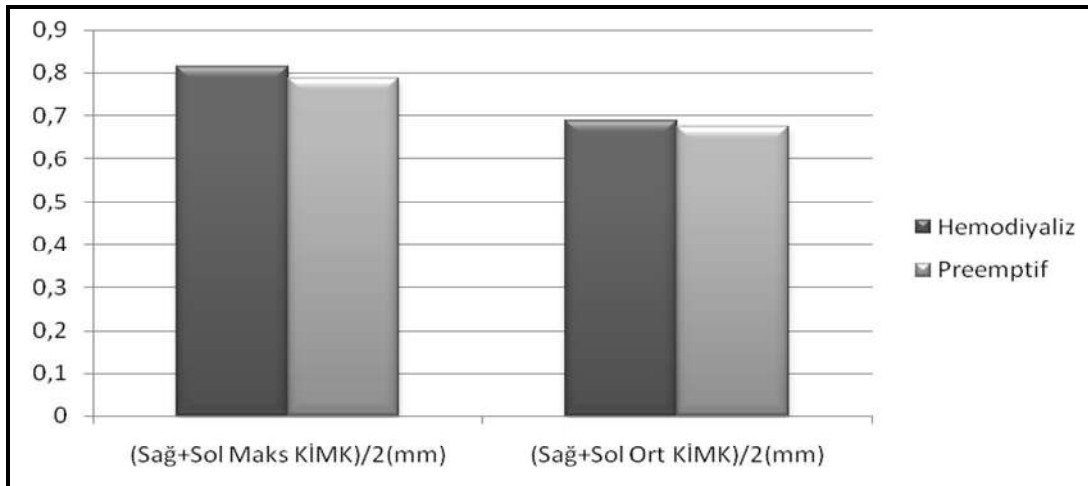
NDH değerlerine baktığımızda hemodiyaliz grubunda ortalama $7,33 \pm 1,09$ m/sn iken, preemptif grupta $7,69 \pm 1,22$ m/sn olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0,371$). Hastaların sağ ve sol olmak üzere maksimum ve ortalama KİMK'ları ölçüldü ve ortalamaları hesaplandı ([sağ maksimum KİMK+sol maksimum KİMK]/2 ve [sağ ortalama KİMK+sol ortalama KİMK]/2). Sağ maksimum ve ortalama KİMK değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,732$ ve $p=0,900$). Sol maksimum KİMK hemodiyaliz grubunda ($0,830 \pm 0,092$ mm) preemptif gruba göre ($0,786 \pm 0,083$ mm) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,027$), sol ortalama KİMK'nda ise iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,311$). Maksimum ve ortalama KİMK ortalaması hemodiyaliz grubunda hafif yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. NDH ve KİMK'nın gruplar arasındaki dağılımı.

Özellikler	Hemodiyaliz±ss	Preemptif±ss	p Değeri
NDH (m/sn)	7,33±1,09	7,69±1,22	0,371
Sağ Maks KİMK (mm)	0,800±0,092	0,792±0,079	0,732
Sağ Ort KİMK (mm)	0,679±0,079	0,673±0,066	0,900
Sol Maks KİMK (mm)	0,830±0,092	0,786±0,083	0,027
Sol Ort KİMK (mm)	0,697±0,084	0,676±0,076	0,311
(Sağ+Sol Maks KİMK)/2 (mm)	0,815±0,077	0,787±0,064	0,193
(Sağ+Sol Ort KİMK)/2 (mm)	0,688±0,067	0,674±0,055	0,374



Grafik 4.3. Sol Maksimum KİMK.



Grafik 4.4. Maksimum ve ortalama KİMK ortalamaları.

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

KBY dünyada ve Türkiye’de sıklığı giderek artmakta olan bir sağlık sorunudur. Mortalite ve morbiditede artışa sebep olmakta ve artmış RRT’leri sebebiyle toplumsal maliyeti giderek artmaktadır. SDBY gelişen hastalarda en sık mortalite sebebi KV komplikasyonlardır. KY, KAH ve SVH oranları, diyaliz sınırına gelen hastalarda artmıştır. KV risk faktörleri de SDBY hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (9,10).

Bizim çalışmamıza toplam 60 hasta alındı. Bu hastalardan 30 tanesi SDBY sınırına gelmiş ve GFH $15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ ’in altında olan hastalardı. Kontrol grubunda ise en az altı aydır hemodiyalize giren 30 hasta bulunmaktaydı. Tüm hastalara ekokardiyografi yapıldı, kardiyak morfolojisi, fonksiyonları ve doppler parametrelerine ait bulgular kaydedildi ve analizleri yapıldı. Ayrıca NDH ve KİMK da tüm hastalarda bakılarak kaydedildi.

Hastaların demografik verilerine baktığımızda yaş, boy, cinsiyet ve KBY süresi ve etyolojisi açısından iki grup arasında belirgin fark yoktu, kilo ve VKİ ise preemtif grupta daha yüksekti. Hipertansiyon ve hiperlipidemi oranları da preemtif grupta yüksekti. Antihipertansif kullanımı preemtif grupta yüksekti, antihiperlipidemik kullanımı ise her iki grupta çok düşüktü. Kan basıncı ve nabız her iki grupta benzerdi, kreatinin, K, P, albumin ve trigliserid değeri hemodiyaliz grubunda yüksek iken, glukoz, GFH (MDRD) ve ürik asit değerleri preemtif grupta daha yüksekti.

Sol atriyal genişleme, genellikle SV diyastolik disfonksiyonuna eşlik eder ve kötü klinik sonuçlar için güçlü bir belirleyicidir (224). Sol atriyal volümün (SAV) SV diyastolik disfonksiyonunun hem şiddetini hem de süresini yansıttığı öngörülmektedir (225,226). Hemodiyalizin, plazma volüm değişikliklerine yol açarak diyastolik disfonksiyon parametreleri ve sol atriyum volümü üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir. Silvio ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 24 hasta üzerinde, hemodiyaliz sonrası SAV ve sol atriyal volüm indeksi(SAVİ) değişimine bakılmış. SAV (63 ± 27 ’ye $56 \pm 21 \text{ ml}$, $p < 0.001$) ve SAVİ (38 ± 17 ’ye $34 \pm 14 \text{ ml/m}^2$, $p < 0.001$) hemodiyaliz sonrası düşük tespit edilmiş ve bu da preloaddaki akut düşüğe bağlanmıştır (227). Bizim çalışmamızda ise, uzun dönemde hemodiyalizin etkisi değerlendirildi ve SAV hemodiyaliz grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. KBY süresinin benzer

olmasına rağmen hastalık progresyonunun daha hızlı ve volüm yükünün daha fazla olması sebebiyle SAV'ün hemodiyaliz grubunda daha yüksek olabileceği düşünüldü.

SDBY'nde en sık görülen kardiyak patoloji SVH'dir ve yaşam süresi açısından bağımsız risk faktörüdür (39). SVH, basınç ve/veya volüm yüklenmesine bağlı kardiyak iş yükünde artışın sebep olduğu adaptif bir mekanizma sonucu oluşur (228). SVH, böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde oluşmaya başlar. Prospektif bir çalışmada, diyalize başlanan hastaların %74'ünde SVH saptanmıştır ve artmış SVKİ, tedavinin ikinci yılından sonra ölüm için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (229). Bilindiği üzere hemodiyaliz sırasında kan volümündeki düşüş, SV çapında azalmaya ve SV duvar kalınlığında akut değişikliğe yol açar (duvar/lümen oranı artar) (53). SDBY'nde SV kitlesinde artış, SV diyastol sonu çapında orta derecede genişleme ve SV duvar kalınlığında artışa bağlıdır, eksantrik ve konsantrik hipertrofi bulguları beraberdır (53,230). Arteriyoskleroza bağlı olarak arter esnekliğinin kaybolması KBY hastalarında yaygındır ve klinik olarak SKB ve NB artışına bağlı SVH gelişimine yol açar (121-123). Ayrıca KBY hastalarında anemi ve sempatik aktivite artışı da SVH oluşumundaki diğer nedenlerdir. Bizim çalışmamızda, SVH oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bayan hastaların alındığı alt grupta hemodiyaliz grubunda daha yüksek oranda SVH görüldü (%75'e %44,4), erkeklerde ise her iki grup arasında SVH oranları benzerdi (%63,6'ya %61,9). SV volümleri, SVK ve SVKİ arasında iki grup arasında fark izlenmedi. Bu benzerliğin, gruplar arasında kan basıncı ve hemoglobin değerleri arasında fark izlenmemesi ve hemodiyalizin akut dönemde olumlu etkilerine rağmen uzun dönemde hastalığın ilerlemesi sonucu bu etkilerin kaybolmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

KBY'nde diyastolik yetmezlik doppler ekokardiyografi ile değerlendirilebilmektedir. Diyastolik doluş sıklıkla mitral pik akım hızları olan erken doluş velositesi (E) ve geç doluş pik velositesi (A) ve E/A oranı göz önüne alınarak sınıflandırılabilir. Diyastolik patern daha ayrıntılı olarak DZ'na göre incelenebilir. DZ, E dalgasının pik noktasından bazal çizgi ile bulunduğu noktaya kadar geçen süredir. Gevşeme anormalliği olan hastalarda DZ uzamış olarak saptanır, çünkü, SV basıncı orta ve geç diyastol dönemine kadar azalmaya devam eder, SA ve SV basınçlarının eşitlenmesi uzun zaman alır. Sağlıklı genç bireylerde kuvvetli SV gevşemesi ve "elastik recoil"e bağlı hızlı doluş sonucunda DZ kısalır. SV kompliyansının azaldığı veya SA basıncının arttığı durumlarda ise DZ uzamaktadır. Tuncer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, son dönem böbrek

yetmezliği ile izlenen 17 hastanın hemodiyaliz öncesinde ve sonrasında diyastolik parametrelerine bakılmış, DZ'nın 158 msn'den 148 msn'ye gerilediği görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diyalizin akut olarak DZ dışındaki diyastolik parametreleri de iyileştirdiği tespit edilmiştir (231). Bizim çalışmamızda da hemodiyaliz hastalarında DZ preemtif hastalara göre daha kısa tespit edildi ve bu bulgu uzun dönem HD tedavisi ile diyastolik fonksiyonlarda iyileşmeyi göstermesi açısından önemliydi. Fakat SA boyutunun hemodiyaliz hastalarında daha fazla saptanması bu bulgu ile çelişmekteydi. Ayrıca IVRT, mitral E/A oranı gibi diğer diyastolik parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Hızlanmış ateroskleroza bağlı KV komplikasyonlar SDBY olan hastalarda ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Mekanik damar duvar özelliklerinin değişiklikleri ve büyük arterlerin endotelial disfonksiyonları böbrek yetmezliğinde yaygındır ve bu hastalarda artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunuyor gibi görülmektedir (117,232,233). Diyaliz hastaları yaş için düzeltmeden sonra genel popülasyondan 30 kez daha yüksek kardiyovasküler mortalite riskine sahiptirler. 85 yaşından büyük hastalarda bu risk 5 kat daha yüksektir (234,235). Artmış arteriyel sertlik, yükselmiş sistolik kan basıncı aracılığıyla sol ventriküler yükü artırır ve kardiyak hipertrofiyi kolaylaştırır. DKB'nın azalması, koroner arterlerin perfüzyon basıncında azalmaya neden olur ve böylece miyokardiyal iskemiye katkıda bulunur (38,45,189). Yüksek sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, düşük diyastolik kan basıncı ve SVH, SDBY'likli hastalarda olduğu gibi genel popülasyonda da KV morbidite ve mortalitenin bağımsız faktörleri olarak saptanmışlardır (188,203,236). NDH arteriyel sertleşme göstergesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır ve böbrek hastalarında arteriyel esnekliği değerlendirmede özellikle yararlıdır. Kronik hemodiyaliz hastalarında arteriyel sertlik ve ilişkili risk faktörlerini değerlendiren bir çalışmada - hastaların ortalama yaşı 57, ortalama diyaliz süresi 51 ay - ortalama NDH 10 m/sn olarak tespit edilmiştir. NDH yüksek olan hasta grubunda erkek hasta oranı ve ortalama kan basıncı değerleri yüksekti ve vücut kitle indeksi ile NDH arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki mevcuttu (237). Bu bulgular daha önceki birçok çalışma ile uyumlu idi. Sigara, DM prevalansı, CRP, kolesterol, trigliserid, hemoglobin, plazma fosfatı, kalsiyumu, fosfor bağlayıcıların total kümülatif dozuyla NDH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Kalp hızında artmanın, NDH'nın yükselmesine katkısının olduğunu gösterilmiştir ve bu ilişki, kalp hızında artmanın yol açtığı azalmış arteriyel esnemeye bağlanmıştır (238). Bizim

çalışmamızda hemodiyalize giren ve preemptif hastalar arasında NDH açısından anlamlı fark izlenmedi. Her iki grup arasında cinsiyet, SKB, DKB, SVK, SVKİ, LVH oranları ve kalp hızı açısından anlamlı fark yoktu, bu da NDH’nda gruplar arasındaki benzerliği bir miktar açıklamaktadır.

Kronik böbrek hastalığı ile birlikte görülen en önemli sorun artmış KV risktir ve bu risk erken evrelerde bile var olup, hastalık ilerledikçe ciddiyeti artmaktadır (239). KVH’a en sık arter sertleşmesi neden olmaktadır. Arter sertleşmesinin en erken bulgusu olan endotel işlev bozukluğu gelişmesinde, genetik ve hemodinamik etmenlerin yanında sigara içiciliği, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi değiştirilebilir faktörler ile birlikte doğal ve edinsel immün yanıtın da rolü olduğu gösterilmiştir (240-242). Üremik hastalarda da KV hastalığının ilk adımının endotel işlev bozukluğu olduğu ve bu patolojinin böbrek işlev kaybı ile paralel olarak arttığı kabul edilmektedir (243). Diğer yandan üremiye özel inflamasyon, oksidatif stres, anemi, damar kireçlenmesi, pıhtılaşma bozuklukları, sempatik aktivasyon, üremik kemik hastalığı, hipervolemi, malnutrisyon, insülin direnci gibi birçok faktör de KV hastalıklar için risk teşkil eder. Endotel işlev bozukluğunu düzelten tedavi yöntemleri ile sağ kalım üstünlüğü sağlanamamış olması nedeniyle endotel işlev bozukluğu yeni kanıtlar elde edilene kadar KBH hastalarında kardiyovasküler hastalık nedeni değil, belirteci olarak kabul edilmelidir (244). Karotis komüniste normal intima media kalınlığının (İMK) yaşla beraber arttığı gösterilmiştir (245). Yaş ile değişime ek olarak, erken plak oluşumuna ikincil olarak da İMK artar ve bu nedenle bir kardiyovasküler risk göstergesi olarak kullanılır (246). Çalışmalarda bu gösterge için farklı eşik değerler gösterilmiştir. Bununla birlikte İMK’nın 0,9 mm veya daha fazla olması anormal kabul edilmektedir (247). Hemodiyalize giren SDBY hastaları ve kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada common karotis ve internal karotis arterdeki İMK hemodiyaliz grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş ve İMK ile yaş korele tespit edilmiştir. İMK ile hemodiyaliz süresi, HT, hiperlipidemi ve diğer risk faktörleri arasında ise ilişki tespit edilememiştir (248). Bizim çalışmamızda, sol maksimum KİMK, hemodiyaliz grubunda hafifçe yüksekti, sağ maksimum KİMK, sağ ve sol ortalama KİMK, maksimum KİMK ortalaması ve ortalama KİMK ortalamasında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Diyalize girmeyen SDBY hastaları ile karşılaştırıldığında, uzun dönem (en az 6 ay) hemodiyalize giren hastalarda endotelial fonksiyonlarda belirgin düzelme oluşmadığı düşünüldü.

Çalışmanın kısıtlılıklarına bakıldığında hasta sayısı yeterli değildi. Ayrıca, her ne kadar iki grup arasında KBY süresi açısından anlamlı fark olmasa da GFH değerleri hemodiyaliz grubunda daha yüksekti ve bunun da hastalığın daha progresif seyrettiğini göstermesi muhtemeldi. Bu sebeple hemodiyalizin etkisini net değerlendirmek olası değildi.

Sonuç olarak hemodiyaliz halen Türkiye’de ve dünyada SDBY de en fazla tercih edilen tedavi olmayı sürdürmektedir. Bu çalışma ile hemodiyalizin uzun dönemde EKO parametreleri, arteriyel katılık ve kalınlık üzerine olumlu etkisi gösterilemedi. Hemodiyalizin uzun dönemde etkinliğini inceleyen çalışma sayısı çok azdır ve daha fazla sayıda hastanın alındığı, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat hemodiyaliz, SDBY hastalarında etkin bir tedavi olsa da bütün hastalar mutlaka renal transplantasyon açısından değerlendirilmelidir.

6. ÖZET

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA HEMODİYALİZİN KARDİYAK MORFOLOJİ VE FONKSİYONLAR İLE NABIZ DALGA HIZI VE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞINA ETKİSİ

KBY, sıklığı, mortalitesi ve de artan RTT'leri sebebiyle toplumsal maliyeti giderek artmakta olan bir hastalıktır. SDBY hastalarında en önde gelen mortalite nedeni KV komplikasyonlardır. Klasik KV risk faktörleri de KBY hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülür. Arteriyel vasküler hastalık ve kardiyomyopati gelişimi de KBY'de siktir. Bu çalışmada, SDBY hastalarında kardiyak morfoloji ve fonksiyon, arteriyel kalınlık ve katılık üzerine hemodiyalizin etkisinin araştırılması amaçlandı.

Kasım 2011 - Nisan 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü'ne başvuran ve SDBY ile takip edilen toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalarda 30 tanesi henüz hemodiyalize girmemiş hastalardı, diğer 30 hasta ise en az 6 ay süredir hemodiyalize girmekte idi. Atrial fibrilasyonlu, romatizmal yada ciddi dejeneratif kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve geçirilmiş kapak cerrahisi olan, etyolojide ailevi akdeniz ateşi bulunan, diyabetik, bilinen KAH yada periferik arter hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü bulunan, renal transplantasyon ve perton diyalizi öyküsü olan, EKO penceresi yetersiz ve ejeksiyon fraksiyonu <%50 olan hastalar çalışmadan dışlandı. SV morfolojik ölçümleri ve doppler parametreleri kaydedilerek analiz edildi. Hastaların NDH'ları ve KİMK'ları ölçülerek kaydedildi. Son olarak istatistiksel analizleri yapıldı.

Demografik verilere baktığımızda yaş, boy ve KBY süresi açısından iki grup arasında fark yoktu, ortalama kilo ve VKI ise preemptif grupta daha yüksekti (sırasıyla p:0.026 ve 0.011). Cinsiyet dağılımı iki grupta benzerdi. Hipertansif ve hiperlipidemik hasta oranları preemptif grupta daha yüksekti (sırasıyla p:0.045 ve 0.004). Biyokimyasal parametrelere baktığımızda kreatinin değeri hemodiyaliz grubunda daha yüksekti (p<0.001) ve MDRD değeri ise hemodiyaliz grubunda daha düşüktü (p<0.001). Ekokardiyografik parametrelerden SAV hemodiyaliz grubunda yüksekti (p<0.001), DZ ise hemodiyaliz grubunda daha düşük bulundu (p<0.001). Diğer parametrelerde ise anlamlı fark izlenmedi. SVDD açısından da iki grup arasında anlamlı fark yoktu. SVH

oranları iki grup arasında benzerdi. NDH ve KİMK açısından da iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

KBY süresi her iki grupta benzer olmasına rağmen MDRD değerleri hemodiyaliz grubunda daha düşüktü. SAV hemodiyaliz grubunda daha yüksekti, bu da KBY süresi benzer olmasında rağmen hemodiyaliz grubunda KBY progresyonunun daha hızlı olabileceğini gösteriyordu. DZ preemptif grupta daha yüksekti ($197,67 \pm 27,44$ 'e $238,33 \pm 43,68$) hemodiyaliz grubunda diyastolik parametrelerin iyileştiğine dair bir işaret olabilirdi ancak diğer ekokardiyografik parametreler buna destek vermedi. Sonuç olarak her iki grup da SDBY hastalarından oluşsa da hemodiyaliz grubundaki hastalar daha ileri dönemde idi ve bu da hemodiyalizin etkisini net olarak değerlendirmemizi engelliyordu. Hemodiyaliz her ne kadar SDBY hastalarında en fazla uygulanan tedavi olsa da hemodiyalizin uzun dönemde etkinliği belirsizdir ve renal transplantasyonun her hastada düşünülmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, karotis intima media kalınlığı, nabız dalga hızı, kardiyak morfoloji ve fonksiyon.

7. ABSTRACT

EFFECT OF HEMODIALYSIS ON CARDIAC MORPHOLOGY AND FUNCTION, PULSE WAVE VELOCITY AND CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE

The global burden of chronic renal disease (CKD) is rising rapidly worldwide in terms of increasing rates of frequency, mortality and renal replacement therapy (RRT). The most prominent reason of mortality among end-stage renal disease (ESRD) patients is cardiovascular (CV) complications. Conventional CV risk factors are also more frequent in CKD patients compared to normal population. Likewise, risk of developing arterial vascular disease and cardiomyopathy is higher. Present study aims to investigate the influence of hemodialysis on cardiac morphology and function, artery wall thickness and stiffness among ESRD patients.

Sixty patients with ESRD are included who are admitted to the Nephrology outpatient clinic of Akdeniz University Hospital between November 2011 - April 2012.

Thirty of the patients were having hemodialysis for at least 6 months whereas remaining patients were not having hemodialysis yet. The patients with atrial fibrillation, rheumatic heart disease, severe valvular heart disease, kongenital heart disease, familial mediterranean fever, diabetes mellitus, coronary artery disease (CAD) and peripheral artery disease and who has the history of valvular surgery, cerebrovascular disease, renal transplantaion and peritoneal dialysis and who has insufficient ECHO window and ejection fraction lesser than 50% are excluded from the study. Morphological measurements of left ventricle and doppler parameters are recorded and analysed. Pulse-wave velocity (PWV) and carotis intima-media thickness (CIMT) are also recorded. After completing data collection statistical analysis were done.

Concerning demographical data there were no differences between groups regarding age, height and duration of CKD. Average weight and body mass index (BMI) levels were higher in preemptive group ($p=0.026$ and 0.11). Sex distribution was similar in both groups. The rates of patients with hypertension and hyperlipidemia was higher in preemptive group ($p=0.045$, $p=0.004$). Concerning biochemical parameters, creatinine levels were higher in hemodialysis group ($p<0.001$) and MDRD levels ara higher in

preemptive group ($p<0.001$). Left atrial volume (LAV) which is an echocardiographic parameter was higher in hemodialysis group ($p<0.001$) whereas deceleration time (DT) was shorter in hemodialysis group ($p<0.001$). There were no differences between groups in terms of parameters rather than we mentioned above. Left ventricular diastolic dysfunction (*LVDD*) also showed no significant difference between groups. Rates of left ventricle hypertrophy (LVH) were similar in both groups. In terms of PWV and CIMT, no significant difference was observed.

Despite the durations of CKD were similar in both groups, rates of MDRD were lower in hemodialysis group. LAV was elevated in hemodialysis group which indicates rapid progression of CKD in hemodialysis group despite similar duration of illness among groups. DT was longer in preemptive group ($197,67\pm27,44$ and $238,33\pm43,68$). This finding could be a sign of improved diastolic parameters however remaining echocardiographic parameters did not support it. As a result, even though both groups are consisting of ESRD patients, subjects having hemodialysis were in further stages of disease which prevents evaluating the effect of hemodialysis clearly. Even though hemodialysis is the most frequent treatment modality among ESRD patients, long term efficiency of hemodialysis is unclear and renal transplantation should be considered for each patient.

Key words: Chronic kidney disease, hemodialysis, carotid intima media thickness, pulse wave velocity, cardiac morphology and function.

8. KAYNAKLAR

1. Nahas ME, Bello AK. Chronic kidney disease: The global challenge. *The Lancet* 2005; 361: 331-40.
2. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzona R, Collins AJ. CKD: Common, harmful and treatable- World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 175-9.
3. Levey AS, Atkins T, Coresh J. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approches and initiatives: A Position Statement from KDIGO. *Kidney Int* 2007; 72: 247-59.
4. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL. Protecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3736-41.
5. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND Registry Grubu. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992-2007.
6. Süleymanlar G. Kronik Böbrek Hastalığı Ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri Ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(38): 1-7.
7. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon Registry 2005.
8. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND Registry Grubu. Turkish Society of Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2087-93.
9. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918-27.
10. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Gomez-Campdera F, Luno J. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 93): 35-8.
11. Çavdar C. Kardiyovasküler Hastalık Gelişiminde Bir Risk Faktörü: Böbrek Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(38): 19-25.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2) (suppl 1): 1-266.
13. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
14. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 5.
15. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1341.
16. Work Group Membership. Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy Uptate 2006.

17. Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Adequacy Uptate 2006.
18. Obrador GT, Pereira BJG. Epidemiology of chronic kidney disease and screening recommendations. UpToDate (15.3), 2007.
19. Hallan SI, Coresh J, Astor BC. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2275-84.
20. Serdengeçti K. Transplantation and Nephrology Registry Report of Turkey, 2008. National Hemodialysis 2009.
21. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Kronik Böbrek Yetmezliği İç Hastalıkları, 2. Baskı, Cilt 1, Bölüm 8, Güneş Kitabevi Ankara, 1298-308.
22. United States Renal Data System. Incidence and prevalence [Chapter 2]. Annual Data Report, 2006. Minneapolis, MN: USRDS Coordinating Center; 2006. Available at http://www.usrds.org/2006/pdf/02_incid_prev_06.pdf
23. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. J Nephrol 2003; 16: 476-86.
24. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1606-15.
25. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD J of Nephrol 1998; 11: 239-45.
26. Akcan S. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi
27. Çivilibal M. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi.
28. Akpolat T, Utaş C. Diyaliz: Genel Bilgiler. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri 1997; 11-5.
29. Goldstein SL, Jabs K, Hemodialysis. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P (eds). Pediatric Nephrology (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co 2004: 1395-410.
30. Manns M, Sigler MN, Teehan BP. Continuous renal replacement therapies: An Update. Am J Kidney Dis 1998; 32: 185.
31. Bolasco P, Ghezzi PM, Ferrara R, Cogoni G, Cadinu F, Casu D, Murtas S. Ichnusa Sardinian Polycentric Study on HFR On-Line. New method for phosphate kinetics estimation during hemodialysis and on-line hemodiafiltration with endogenous reinfusion. Blood Purif 2006; 24: 299-300.
32. Warady BA, Morgenstern BZ, Alexander SR, Periton Dialysis. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P (eds). Pediatric Nephrology (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co 2004; 1376-94.
33. Meral M, Güngör Ö, Çelik A. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakil hastalarının ölüm nedenleri, hastanede yatış süreleri ve hasta sağkalımı bakımından karşılaştırılması. 7. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 2005.
34. Gaston RS. Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2006; 47(4 Suppl 2): 3-21.

35. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği 2010.
36. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder Tet al. A population-based survey of chronic renal disease in Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2010.
37. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697–701.
38. Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JHH, Geerlings W, Landais P, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(suppl 2): 1–48.
39. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-90.
40. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678-95.
41. Rostand SG, Gretes JC, Kirk KA, Rutsky EA, Andreoli TE. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1979; 16: 600-11.
42. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: insight from coronary angiography. *Kidney Int* 1984; 25: 653–9.
43. Roig E, Betriu A, Castaner A, Magrina J, Sanz G, Navarra- Lopez F. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing hemodialysis. *Am J Med* 1981; 71: 437–44.
44. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600–8.
45. Barenbrock M, Spieker C, Laske V, Heidenreich S, Hohage H, Bachmann J, et al. Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1397–400.
46. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME. Aortic and large artery compliance in end stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 137–42.
47. Nichols WW, O’Rourke MF. McDonald’s Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London UK: Edward Arnold 1998; 54-153, 201–83, 284, 316, 347–401.
48. Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570–4.
49. Boudoulas H, Leier VC. Renal disorders and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders 2001; 2280-97.
50. Causes of death. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (2 Suppl 1): 81-8.
51. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3): 5-13.

52. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325: 163-7.
53. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 194-211.
54. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DJ, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428-34.
55. Altunkan S, Oztas K, Seref B. Arterial stiffness index as a screening test for cardiovascular risk: A comparative study between coronary artery calcification determined by electron beam tomography and arterial stiffness index determined by a VitalVision device in asymptomatic subjects. *Eur J of Int Med* 2005; 16: 580-4.
56. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
57. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F and Del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2-9.
58. Mark J, Sarnak MD, and Andrew S, Levey MD. Cardiovascular Disease and Chronic Renal Disease: A New Paradigm *Am J of Kidney Diseases* 2000; 35: 117-31.
59. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 912-6.
60. Foley RN, Culleton BF, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 1997; 40: 1307-12.
61. Manske CL, Thomas W, Wang Y, Wilson RF. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease: identification of a low risk subgroup. *Kidney Int* 1993; 44: 617-21.
62. Pastan SO, Mitch WE. The heart and kidney disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill 2001; 2305-16.
63. Morse SA, Dang A, Thakur V, Zhang R, Reisin E. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. *Am J Med Sci* 2003; 325: 194-201.
64. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 2001; 21: 146-56.
65. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): 120-41.
66. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
67. Canadian Hypertension Education Program (CHEP) 2012 Guideline.
68. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011 Guideline.

69. Owen WF, Madore F, Brenner BM. An observational study of cardiovascular characteristics of long-term end-stage renal disease survivors. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 931-6.
70. Medication use among dialysis patients in the DMMS. United States Renal Data System. Dialysis Morbidity and Mortality Study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(2 Suppl 1): 60-8.
71. Bakris GL. Systemic diseases and the heart-Chronic renal disease. In: Crawford MH, DiMarco JP, editors. *Cardiology*. Spain: Elsevier 2001; 8.1.1-8.1.12.
72. Toto RD, Lena Vega GL, Grundy SM. Mechanisms and treatment of dyslipidemia of renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 1993; 2: 784-90.
73. Murphy BG, McNamee P, Duly E, Henry W, Archbold P, Trinick T. Increased serum apolipoprotein(a) in patients with chronic renal failure treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Atherosclerosis* 1992; 93: 53-7.
74. Hirata K, Kikuchi S, Saku K, Jimi S, Zhang B, Naito S, et al. Apolipoprotein(a) phenotypes and serum lipoprotein(a) levels in hemodialysis patients with/without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1993; 44: 1062-70.
75. Okura Y, Saku K, Hirata K, Zhang B, Liu R, Ogahara S, et al. Serum lipoprotein(a) levels in maintenance hemodialysis patients. *Nephron* 1993; 65: 46-50.
76. Auguet T, Senti M, Rubies-Prat J, Pelegri A, Pedro-Batet J, Nogues X, et al. Serum lipoprotein(a) concentrations in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis: influence of apolipoprotein(a) genetic polymorphism. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1099-103.
77. Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M, Seed M, Brown EA. Lipoprotein(a) in patients on maintenance hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 609-13.
78. Thillet J, Faucher C, Issad B, Allouche M, Chapman A, Jacobs C. Lipoprotein(a) in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 226-32.
79. Gamba G, Mejia JL, Saldivar S. Death risk in CAPD patients. The predictive value of the initial clinical and laboratory variables. *Nephron* 1993; 65: 23-7.
80. Prichard S. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 2003; (140): 82-90.
81. Maden M. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi.
82. Degoulet P, Legrain M, Reach I. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982; 31: 103-10.
83. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-82.
84. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1887-93.
85. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 297-304.

86. Buemi M, Senatore M, Corica F. Are there potential non-lipid-lowering uses of statins in the kidney? *Nephron* 2001; 89: 363–8.
87. Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2011; 32: 1769–818.
88. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475–82.
89. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(2): 218–25.
90. Paparello J, Kshirsagar A, Batlle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002; 22(6): 494–506. Review.
91. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A, et al. CREED Investigators. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(2): 609–14.
92. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients Section 2. Guidelines on management of cardiovascular risk factors. Guideline 15: Anemia <http://kidney.org/profesional/kdoqi/guidelines-cvd/guide15.htm>
93. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(1): 53–61.
94. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002; 22(6): 459–73.
95. Türkmen F, Aydın M, Ersan C. Hemodiyaliz Seminerleri. 1. Baskı. 2002, İstanbul; 339–53.
96. Murphy ST, Parfrey PS. The impact of anemia correction on cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 2000; 20(4): 350–5.
97. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 728–36.
98. Mall G, Rambašek, Neumeister A, Kollmar S, Vetterlein F, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia - implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804–11.
99. Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats - a stereological study. *Kidney Int* 1992; 42: 1079–85.
100. Penpargkul S, Scheuer J. Effect of uremia upon the performance of the rat heart. *Cardiovasc Res* 1978; 6: 702–8.
101. Gris JC, Branger B, Vecina F, Sabadini BA, Fourcade J, Schved JF. Increased cardiovascular risk factors and features of cardiovascular activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 1994; 46: 807–13.

102. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity. Report from the National Co-operative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981; 305: 1176–81.
103. Guyton AC, Hall JE. Dominant role of the kidney in long-term regulation of arterial pressure and in hypertension. The integrated system for pressure control. In: Guyton AC, Hall JE (eds). *Textbook of medical physiology* (10th). Philadelphia: WB Saunders Company 2000; 195-210.
104. Charra B, Chazot C. Volume control, blood pressure and cardiovascular function. *Nephron Physiol* 2003; 93: 94-101.
105. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2006; DOI 10.1007/s00467-006-0350-0 [Epub ahead of print].
106. Eifinger F, Wahn F, Querfeld U. Coronary artery calcifications in children and young adults treated with renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1892-4.
107. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 849-53.
108. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: The United States Renal Data System Wave 2 Study. *Kidney Int* 2003; 63: 1462–7.
109. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of hypocalcemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 1996; 16: 386–93.
110. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 219–31.
111. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131–8.
112. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, de Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1987; 31: 973–80.
113. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki T, Emoto M, Shoji T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820–6.
114. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–17.
115. Barenbrock M, Hausberg M, Kosh M, Kisters K, Hoeks AP. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1998; 54: 210–5.
116. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.

117. Blacher J, Guerin AP, Pannier B. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
118. Stompor T, Pasowicz M, Sullowicz W. An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 203-11.
119. Qunibi WY, Nolan CA, Ayus JC. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: A century-old phenomenon. *Kidney Int* 2002; 62: 73-80.
120. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
121. Clarkson RM, Brenner MB. The Kidney (Türkçesi). 2007; Bölüm 28, 489-504.
122. Murphy WS, Parfrey PS. Diyaliz Prensipleri ve Uygulaması. 3. Baskı 2006; Bölüm 17, 257-67.
123. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16(2): 85-94.
124. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7): 1277-85.
125. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(3): 475-86.
126. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO 3rd, Victor RG. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2(6): 1053-62.
127. Bachmann J, Tepel M, Raidt H, Riezler R, Graefe U, Langer K, Zidek W. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(1): 121-5.
128. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): 112-9.
129. Logar CM, Herzog CA, Beddhu S. Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations. *Am J Med Sci* 2003; 325: 214-27.
130. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2769-75.
131. Winkelmayer WC, Levin R, Avorn J. Chronic kidney disease as a risk factor for bleeding complications after coronary artery bypass surgery. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 84-9.
132. Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, et al. Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery. VA Cooperative Study #5. *Kidney Int* 1999; 55: 1057-62.
133. Şen D, Kabakçı G. Kronik Böbrek Hastalıkları Ve Kardiyovasküler Sistem. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35: 499-507.

134. McCullough PA. Interface between renal disease and cardiovascular illness. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. 7th edition, 2005; 86: 2161-72.
135. Henrich WL. Myocardial dysfunction in end-stage renal disease. Up To Date 2005; Vol 2.
136. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. J Am Soc Nephrol 2000; 11(4): 778-83.
137. Wang AY, Woo J, Wang M, Sea MM, Ip R, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2001; 12(9): 1927-36.
138. Aydınalp A, Müderrisoğlu H. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(4): 67-73.
139. Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Semin Dial 2003; 16(2): 140-7. Review.
140. Heper C. Multidisipliner Kardiyoloji. 1. Baskı. Servier 2002; 665-71.
141. Schlant C, Alexander W, Fuster V, Sonnenblick H, O'rourke A. Hurst Kalp Hastalıkları El Kitabı. 9. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 30. Bölüm: 471-83.
142. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, Malberti F, Spotti D. Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2001; 12(11): 2411-7.
143. ACC/AHA Guidelines for the Application of Echocardiography; Executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 862-79.
144. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. Kidney Int 2005; 67: 217-26.
145. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. Kidney Int 1998; 54: 1720-5.
146. Zolty R, Hynes PJ, Vittorio TJ. Severe left ventricular systolic dysfunction may reverse with renal transplantation: uremic cardiomyopathy and cardiorenal syndrome. Am J Transplant 2008; 8: 2219-24.
147. Huffman C, Wagman G, Fudim M, Zolty R, Vittorio T. Reversible cardiomyopathies-a review. Transplant Proc 2010; 42(9): 3673-8.
148. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi ve kardiyak boşlukların ölçülmesi. Çeviri Editörü Ömer Kozan, The Echo Manuel. 3. Baskı. İzmir Güven Kitabevi 2009; 109-19.
149. Erol Ç, Özkan M. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları. Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri. 1. Baskı. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı Ankara 2007; 203-16.
150. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 49-55.

151. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. Hurst's The Heart 2004; 351-65.
152. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography 2005; 138-80.
153. Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. Kardiyoloji Derlemeleri 1 / Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi. Arset Matbaacılık San ve Tic AŞ 2000; 31-51.
154. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler Echocardiographic Applications for the Study of Diastolic Function. JACC 1998; 32: 865-75.
155. Uslu Karataş G. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Uzmanlık Tezi.
156. Kasliwal RR, Bansal M, Bhargava K, Gupta H, Tandon S, Agrawal V Carotid intima-media thickness and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with and without coronary artery disease; Indian Heart J 2004; 56(2): 117-22.
157. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: The Rotterdam Study. Stroke 2001; 32: 454-15- Sit D
158. De Maria N, Colantoni A, Fagioli S, Liu GJ, Rogers BK, Farinati F, et al. Association between reactive oxygen species and disease activity in chronic hepatitis C. Free Radic Biol Med 1996; 21: 291-5.
159. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann Intern Med 1998; 128: 262-9.
160. Bots ML, Dijk JM, Oren A and Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence Journal of Hypertension 2002; 20: 2317-25.
161. Başyigit S. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi.
162. Tomonori T, Keiko S, Shinkichi H, Yoji N, Akira T. Carotid atherosclerosis and arterial peripheral pulse wave velocity in cerebral thrombosis Journal of Clinical Neuroscience 2006; 13(1): 45-9.
163. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation 2001; 103: 987-92.
164. Mahmud A, Feely J. Arterial Stiffness Is Related to Systemic Inflammation in Essential Hypertension Hypertension 2005; 46: 1118.
165. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. Am J Epidemiol 1994; 15: 139: 1164-79.
166. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74(6): 1399-406.
167. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. Am J Cardiol 2002; 21; 90: 18-21.

168. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001; 53: 458-62.
169. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(3 Suppl 11): 56-65.
170. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 526-30.
171. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2001; 22: 11-4.
172. Swan L, Gatzoulis MA. Early atherosclerosis. what does it mean? *Eur Heart J* 2002; 23: 1317-9.
173. Hennerici C, Meairs S. Ultrasound imaging of early atherosclerosis. Toubol PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drug and Stroke*. 1'st edition 2002; 83-9.
174. Alagona C, Soro A, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen MR. A low high density lipoprotein (HDL) level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis* 2002; 165: 309-16.
175. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-9.
176. Lament D. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: Lifecourse study. *BJM* 2000; 320: 273-8.
177. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-50.
178. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426-30.
179. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; 16: 949-61.
180. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.
181. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
182. Karakaş MS. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Uzmanlık Tezi.
183. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME. Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease. *J Hypertens* 1998; 16: 1931-8.
184. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do

we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853–906.

185. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Kawasaki K, Taniwaki H, Tabata T, et al. Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1277–84.
186. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1212–7.
187. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure. a cross-sectional and prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392–400.
188. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham study. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1561–6.
189. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–9.
190. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 350–7.
191. Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, et al. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* 2004; 65: 936–43.
192. Amann K, Neusub R, Ritz E, Irzyniec T, Wiest G, Mall G. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertens* 1995; 8: 409–17.
193. Amann K, Wolf B, Nichols C, Tornig J, Schwartz V, Zeier M, et al. Aortic changes in experimental renal failure: hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 1997; 29: 770–5.
194. Mourad JJ, Girerd X, Boutouyrie P, Laurent S, Safar M, London G. Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease. *Hypertension* 1997; 30: 1425–30.
195. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 525–31.
196. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014–21.
197. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Craswell PW, Anderson JT, Weil R 3rd. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979; 66: 790–6.
198. Vincenti F, Amend WJ, Abele J, Feduska NJ, Salvatierra O Jr. The role of hypertension in hemodialysis-associated atherosclerosis. *Am J Med* 1980; 68: 363–9.
199. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394–401.

200. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
201. Shanahan CM, Cary NRB, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmands ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation* 1999; 100: 2168–76.
202. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 978–83.
203. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005; 18: 388–96.
204. Yufu K, Takahashi N, Anan F, Hara M, Yoshimatsu H, Saikawa T. Brachial arterial stiffness predicts coronary atherosclerosis in patients at risk for cardiovascular diseases. *Jpn Heart J* 2004; 45: 231–42.
205. Seyrek N, Balal M, Karayaylali I, Paydas S, Aikimbaev K, Cetiner S, Seydaoglu G. Which parameter is more influential on the development of arteriosclerosis in hemodialysis patients? *Ren Fail* 2003; 25: 1011–8.
206. Beerenhout CM, Konings CJ, Dammers R, Rensma PL, Hoeks AP, Gladziwa U, et al. Determinants of arterial distensibility in patients with renal failure. *Nephron Physiol* 2003; 95: 43–8.
207. Level C, Lasseur C, Delmas Y, Cazin MC, Vendrely B, Chauveau P, et al. Determinants of arterial compliance in patients treated by hemodialysis. *Clin Nephrol* 2001; 56: 435–44.
208. Saito Y, Shirai K, Uchino J, Okazawa M, Hattori Y, Yoshida T, et al. Effect of nifedipine administration on pulse wave velocity (PWV) of chronic hemodialysis patients -2-year trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 987–90.
209. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 535–41.
210. Tsai JC, Kuo HT, Chiu YW, Hwang SJ, Chuang HY, Chang JM, et al. Correlation of plasma homocysteine level with arterial stiffness and pulse pressure in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2005; 182: 121–7.
211. Suzuki T, Yonemura K, Maruyama Y, Takahashi T, Takita T, Furuhashi M, et al. Impact of serum parathyroid hormone concentration and its regulatory factors on arterial stiffness in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Blood Purif* 2004; 22: 293–7.
212. Laurent S, Kingwell B, Bank A, Weber M, Struijker-Boudier H. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens* 2002; 15: 453–8.
213. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002; 95: 67–74.

214. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 554–66.
215. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press 2005; 624-30.
216. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, London GM, Diebold B, Safar ME. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 399-405.
217. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994; 23: 878–83.
218. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, Boutouyrie P, Waeber B, Omboni S, et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 89–98.
219. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384–90.
220. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–70.
221. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
222. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2117–24.
223. Barenbrock M, Kosch M, Joster E, Kisters K, Rahn K, Hausberg M. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens* 2002; 20: 79–84.
224. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 835-41.
225. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1284-9.
226. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 37–47.
227. Silvio H. Barberato, MD, Diego EV, Mantilla MD, Márcio Misocami MD. Effect of Preload Reduction by Hemodialysis on Left Atrial Volume and Echocardiographic Doppler Parameters in Patients With End-Stage Renal Disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1208–10.

228. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathological process? *Am J Med* 1980; 69: 576–84.
229. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186–92.
230. London GM, Marchais SJ, Gue'rin AP, Fabiani F, Me'tivier F. Cardiovascular function in hemodialysis patients. *Adv Nephrol* 1991; 20: 249–73.
231. Tuncer C, Özdemir R, Güven A, Pekdemir H, Sezgin A. Kronik Böbrek Hastalarında Hemodiyaliz Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Olan Etkisinin Ekokardiyografi ile Noninvaziv Değerlendirilmesi. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1996; 3(2): 97-100.
232. Kosch M, Levers A, Barenbrock M, Matzkies F, Schaefer RM, Kisters K, et al. Acute effects of haemodialysis on endothelial function and large artery elasticity. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1663–8.
233. Posadzy-Malaczynska A, Kosch M, Hausberg M, Rahn KH, Stanisic G, Malaczynski P, et al. Arteriyel distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients. *Int Angiol* 2005; 24(1): 89–94.
234. Gaasbeek A, Rabelink TJ. Prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les patients insuffisants rénaux au XXIe siècle; insuffisance rénale et maladies cardiovasculaires. Flammarion médical-sciences. *Actualités Néphrologiques* 2006; 179–86.
235. Kessler M. Pathologie cardiovasculaire de l'insuffisance rénale chronique terminale - aspects épidémiologiques. *Néphrologie Cilt: 25, Sayı: 3*.
236. Franklin SS, Khan SA, Wong ND. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354–60.
237. Çelik G, Tumuklu M, Başçı A, Ok E. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Arteriel Sertliğin Değerlendirilmesi ve İlişkili Risk Faktörleri. *Selçuk Tıp Derg* 2009; 25(3): 150-7.
238. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, Eguchi K. Reproducibility of arteriyel stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2004; 27: 851–7.
239. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048-56.
240. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
241. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
242. Methe H, Edelman ER. Cell-matrix contact prevent recognition and damage of endothelial cells in states of heightened immunity. *Circulation* 2006; 114 (Suppl 1): 1233-8.
243. Tatematsu S, Wakino S, Kanda T, Homma K, Yoshioka K, Hasegawa K, et al. Role of nitric oxide-producing and -degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 741-9.

244. Nanayakkara PW, van Guldener C, der Wee PM, Scheffer PG, van Ittersum FJ, Twisk JW, et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E and homocysteine-lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal functions in patients with mild to moderate chronic renal disease: Results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1262-70.
245. Homa S, Nobuyoshi H, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode sonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001; 32: 830-5.
246. Sun Y, Lin CH, Lu CY, Yip PK, Chen RC. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors-an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 2002; 164: 89-94.
247. Zwiebel WJ. Vasküler ultrasona giriş. Konu 8: Karotis plaklarının ultrason ile değerlendirilmesi. İsmail Mihmanlı (çev. ed). İstanbul: Medikal Yayıncılık 2006; 155-69.
248. Hojs R. Carotid Intima-Media Thickness and Plaques in Hemodialysis Patients. *Artif Organs* 2000; 24, No. 9.