

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

**ORTA GEÇİRGEN DİYALİZ MEMBRANI İLE DİYALİZE
GİREN HASTALARIN KAN İNFLAMATUVAR BELİRTEÇ
DÜZEYLERİNİN VE ARTERİYAL KOMPLİYANSLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İrem OZARLI

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**ANKARA
2021**

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

**ORTA GEÇİRGEN DİYALİZ MEMBRANI İLE DİYALİZE
GİREN HASTALARIN KAN İNFLAMATUVAR BELİRTEÇ
DÜZEYLERİNİN VE ARTERİYAL KOMPLİYANSLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İrem OZARLI

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ş. Rahmi YILMAZ**

**ANKARA
2021**

TEŞEKKÜR

Pre-klinik fakülte yıllarımdan itibaren tanıdığım, hem akademik hem de hayata dair tecrübelerini paylaşmaktan her zaman mutluluk ve gurur duyduğum, her daim desteğini hissettiğim tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ş. Rahmi Yılmaz'a varlığı, sabrı ve tüm emekleri için,

Bu çalışmanın hayata geçmesini sağlayan canım abim Uzm. Dr. Cebrazil Cebrazilov'a abiliği, dostluğu ve emekleri için,

Hayatımın en uzun kışında benimle beraber baharı bekleyen Dr. Pelin Samaraz Olgun, Dr. Feride Özkara ve Dr. Tuğba Türkmen'e gerçek yol arkadaşlıkları için,

Başımı kaldırıp gökyüzüne bakmayı, görmeyi ve en önemlisi umut etmeyi öğreten biricik annem ve kardeşime varlıkları ve destekleri için teşekkürlerimle.

Dr. İrem Ozarlı
Ekim 2021, Ankara

ÖZET

Ozarlı, İ. Orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların kan inflamatuvar belirteç düzeylerinin ve arteriyal kompliyanslarının değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2021. Hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir. Hemodiyaliz tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen sağkalım ve yaşam kalitesi geçmişe göre iyileşmiş olsa da sonuçlar hala tatmin edici değildir. Standart diyaliz membranları ile vücuttan uzaklaştırılmayarak biriken ve çeşitli üremik komplikasyonların gelişmesinde rol oynayan orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin uzaklaştırılmasını sağlamak üzere geliştirilen orta geçirgen diyaliz membranları hemodiyaliz sürecinde yeni tedavi yaklaşımlarından biridir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde orta geçirgen ve standart diyaliz membranları ile diyalize giren hastalar karşılaştırılarak orta geçirgen diyaliz membranlarının kandaki inflamatuvar belirteçler, kardiyak fonksiyon ve arteriyal sertlik üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya her iki grupta 25'er hasta olmak üzere toplam 50 hasta dâhil edilmiştir. Orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren grupta orta molekül ağırlıklı üremik bir toksin olan β -2 mikroglobulin ($p<0.01$) ve inflamatuvar belirteçler olan serum CRP ($p<0.001$), Interlökin-18 ($p<0.05$) ve Pentraksin-3 ($p<0.01$) anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ek olarak, orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastalarda arteriyal sertlik göstergesi olan nabız dalga hızı ($p<0.01$) ve augmentasyon indeksi ($p<0.05$) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Arteriyal sertlik belirteçlerindeki bu farklılık, orta geçirgen membranların inflamasyonu baskılaması ve endotel fonksiyonlarını iyileştirmesi ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak standart diyaliz membranları ile karşılaştırıldığında, orta geçirgen diyaliz membranları anti-inflamatuvar etkileri nedeni ile hemodiyaliz hastalarında uzun dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerinde avantaj sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, kardiyovasküler hastalık, kronik inflamasyon, arteriyal sertlik, orta geçirgen diyaliz membranı

ABSTRACT

Ozarli, I. Evaluation of blood inflammatory marker levels and arterial compliance of patients on dialysis with a medium cut off dialysis membrane. Hacettepe University Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2021. Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. Although significant advances have been made in hemodialysis treatment, survival and quality of life have improved compared to the past, the results are still unsatisfactory. Medium cut-off dialysis membranes are one of the new treatment approaches in the hemodialysis process, which are developed to ensure the removal of medium molecular weight uremic toxins that cannot be removed from the body with standard dialysis membranes and play a role in the development of various uremic complications. In this study, the effects of medium cut-off dialysis membranes on inflammatory markers in the blood, cardiac function and arterial stiffness were investigated by comparing the patients undergoing dialysis with medium cut-off and standard dialysis membranes at Hacettepe University Nephrology Department Hemodialysis Unit. A total of 50 patients, 25 patients for both groups, were included in the study. In the group undergoing dialysis with a medium cut-off dialysis membrane, β -2 microglobulin levels ($p<0.01$), a medium molecular weight uremic toxin, and serum CRP ($p<0.001$), Interleukin-18 ($p<0.05$) and Pentraxin-3 ($p<0.01$) levels were found to be significantly lower. In addition, pulse wave velocity ($p<0.01$) and augmentation index ($p<0.05$) values, which are indicators of arterial stiffness, were found to be significantly lower in patients undergoing dialysis with a medium-permeable dialysis membrane. This difference in arterial stiffness markers may be related to the suppression of inflammation by the medium cut-off membranes and the improvement of endothelial functions. In conclusion, when compared with standard dialysis membranes, moderately permeable dialysis membranes may provide an advantage in long-term cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients due to their anti-inflammatory effects.

Key words: Hemodialysis, cardiovascular disease, chronic inflammation, arterial stiffness, medium cut-off dialysis membrane

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Evreleme	2
2.1.3. Epidemiyoloji	2
2.1.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı Etiyolojisi	3
2.1.5. Son Dönem Böbrek Hastalığı'nda Renal Replasman Tedavileri	4
2.1.6. Hemodiyaliz ve Mortalite	5
2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalıklar	5
2.2.1. KBH ve KVH İlişkisi	5
2.2.2. KBH'da KVH Risk Faktörleri ve Patogenezi	6
2.3. Hemodiyaliz Membranları	13
2.3.1. Hemodiyaliz Tanımı ve Hemodiyaliz Cihazı Bileşenleri	13
2.3.2. Diyaliz Membranları Tarihçesi	15
2.3.3. Membranların Fonksiyonunu Etkileyen Fiziksel Faktörler	16
2.3.4. Diyaliz Tedavisindeki Yenilikler	18
3. BİREYLER VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Grubu	23
3.2. Çalışma Protokolü	23
3.2.1. Klinik Değerlendirme	23
3.2.2. Laboratuvar Bulguları	24

3.2.3. Elektrokardiyografik (EKG) ve Ekokardiyografik Değerlendirme	25
3.2.4. Arteriyal Sertliğin Değerlendirilmesi	26
3.3. İstatistiksel Analiz	27
3.4. Araştırmanın Etik Yönu	27
4. BULGULAR	28
4.1. Demografik Özellikler	28
4.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	28
4.3. Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları	32
4.4. Arteriyal Sertlik Bulguları	33
5. TARTIşMA	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEi	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri
AI	: Augmentasyon indeksi
AOPP	: İleri oksidasyon protein ürünleri
ARB	: Antijotensin reseptör blokörü
ARIC	: Atherosclerosis Risk In Communities
AV	: arteriyovenöz
BNP	: B-Tip Natriüretik Peptik
CaxP	: Kalsiyum ve fosfor çarpımı
CHS	: <i>Cardiovascular Health Study</i>
CMPF	: 3-karboksi-4-metil-5-propil-2-furan-propanoik asid
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
E/A	: Mitral kapak akımı erken ve atrial faz oranı
ED	: Endotel disfonksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ERA–EDTA	: <i>European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association</i>
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HCO	: <i>High cut-off</i>
HD	: Hemodiyaliz
HDF	: Hemodiafiltrasyon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HF	: <i>High-flux</i>
HMS-CS	: <i>Hypertension Management System Client Server</i>
HRO	: <i>High retention onset</i>
IDWG	: Interdiyalitik kilo alımı
IL-18	: İnterlökin-18
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KoA	: Difüzyon katsayısı

κ-SHZ	: Kappa serbest hafif zincir
Kuf	: Ultrafiltrasyon katsayısı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LAD	: Sol atrium çapı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVIDd	: Sol ventrikül diyastolik genişliği
LVM	: Sol ventrikül kitlesi
LVMİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
MWCO	: <i>Molecular weight cut-off</i>
MWRO	: <i>molecular weight retention onset</i>
NDH	: Nabız dalga hızı
NO	: Nitrik Oksit
PD	: Periton diyalizi
PTH	: Paratiroid hormon
PTX-3	: Pentraksin-3
PWTd	: Arka duvar diyastolik genişliği
RRT	: Renal replasman tedavisi
RT	: Renal transplantasyon
SC	: Geçirgenlik katsayısı
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SDMA	: Simetrik dimetilarjinin
SWTd	: Interventriküler septum diyastolik genişliği
TMB	: Transmembran basıncı
UF	: Ultrafiltrasyon
USRDS	: <i>United States Renal Data System</i>
VCDI	: Vena cava inferior çapı indeksi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı
β2M	: Beta 2 Mikroglobulin
λ-SHZ	: Lambda serbest hafif zincir

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Türkiye’de Renal Replasman Tedavisi (RRT) gerektiren SDBH sıklığı.	3
2.2.	Geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri ile KVH ve KBH arasındaki karmaşık ilişki.	7
2.3.	Ekstrakorporeal kan devresi şematik gösterimi.	14
2.4.	Molekül büyüklüklerine göre çeşitli üremik toksinler ve klinik etkileri. Ronco ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır.	19
2.5.	Genişletilmiş hemodiyaliz şematik gösterimi. Ronco’nun çalışmasından uyarlanmıştır.	21
2.6.	Üç farklı diyaliz membranı için teorik geçirgenlik eğrileri. Ronco’nun çalışmasından uyarlanmıştır.	22
4.1.	Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların Ferritin düzeyleri.	30
4.2.	Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların CRP düzeyleri.	30
4.3.	Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların IL-18 düzeyleri.	31
4.4.	Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların PTX-3 düzeyleri.	31
4.5.	Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların AI değerleri.	33
4.6.	Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların NDH değerleri.	34

RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
2.1. Çeşitli membranların yapısal özellikleri.	17

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Kronik böbrek hastalığı evreleri.	2
2.2.	2019 yılı içinde ilk RRT olarak hemodiyalize başlayan hastaların SDBH etiyojisine göre dağılımı.	4
2.3.	Ülkemizde 2019 yılı sonu itibariyle kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenmekte olan tüm hastaların RRT tipine göre dağılımı.	4
2.4.	Ülkemizde 2019 yılında ölen hemodiyaliz hastalarının ölüm nedenlerine göre dağılımı.	5
2.5.	Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalığı veya sonlanımı öngördüğü kanıtlanmış veya öne sürülen geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin listesi.	7
2.6.	Üremik toksinlerin sınıflandırması ve başlıca özellikleri.	13
2.7.	Çeşitli diyaliz membranlarının performans özellikleri. Zweigart ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır.	22
4.1.	Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastalara ait demografik veriler.	28
4.2.	Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.	29
4.3.	Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların transtorasik ekokardiyografi bulguları.	32
4.4.	Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların arteriyel sertlik bulguları.	33

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalarında yaygın olarak görülmekte ve bu hastalarda mortalitenin de en önemli sebebini oluşturmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık patogenezinde rol oynayan hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı gibi geleneksel risk faktörlerinin yanında kronik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, kardiyovasküler kalsifikasyon, volüm yüklenmesi ve üremik toksinler gibi yeni risk faktörlerinin de tanımlanması ve klasik diyaliz tedavileri ile morbidite ve mortalite sıklığının azaltılamaması, yeni tedavi yaklaşımlarına yönelik çalışmaları beraberinde getirmiştir. Yeni tedavi yaklaşımlarından bir tanesi, vücuttan klasik diyaliz tedavileri ile temizlenemeyen ve birikerek başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere çeşitli kronik böbrek hastalığı komplikasyonlarında rol oynayan orta molekül ağırlıklı üremik toksinleri vücuttan uzaklaştırmaya yönelik geliştirilen orta geçirgen diyaliz membranları ve bu membranlarla uygulanan genişletilmiş hemodiyaliz (*expanded hemodialysis*) tekniğidir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde orta geçirgen ve standart diyaliz membranları ile diyalize giren hastalar karşılaştırılarak, orta geçirgen diyaliz membranının kandaki inflamatuvar belirteçler, kardiyak fonksiyon ve arteriyel sertlik üzerindeki etkileri araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin en az üç aydır devam eden yapısal veya işlevsel bozuklukları olarak tanımlanmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma olmaksızın böbrek hasarı belirteçlerinden (albuminüri, idrar sediment anormallikleri, tübüler hasara bağlı elektrolit ya da diğer anormallikler, histolojik anormallikleri, görüntülemeler ile saptanan yapısal anormallikler ve böbrek transplantasyonu öyküsü) en az birinin varlığı ya da GFH azalması (GFH<60ml/dk/1.73m²) KBH tanısı için yeterlidir (1).

2.1.2. Evreleme

KBH evrelemesi sıklıkla GFH düzeyine göre yapılmaktadır (Tablo 2.1) (1).

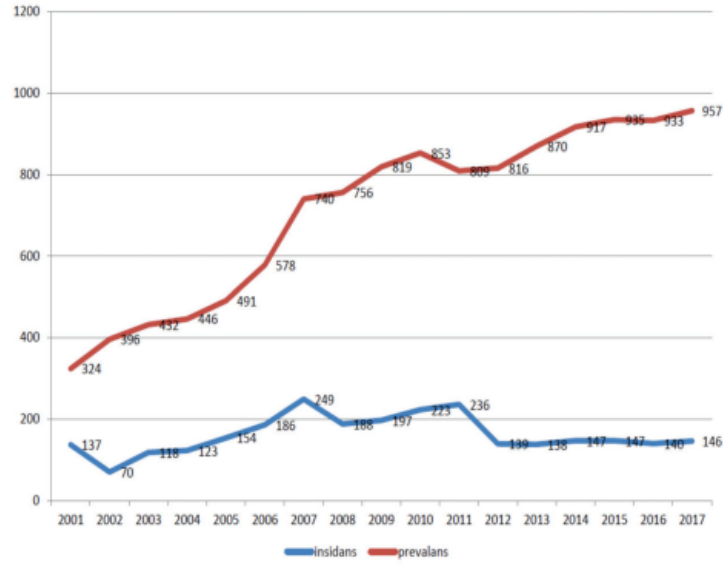
Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı evreleri (1).

Evre	GFH (mL/dk/1,73 m ²)	Tanım
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif - orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta - ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

2.1.3. Epidemiyoloji

United States Renal Data System (USRDS) ve *European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA–EDTA)* yıllık raporlarına göre KBH ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) yıllar içinde artış göstermektedir (2,3). 2017 yılında yapılan çalışmanın verilerine göre dünya çapında KBH sıklığı %9.1 (yaklaşık 697.5 milyon hasta) olarak, SDBH sıklığı ise %0.01 olarak bildirilmiştir (4). Ülkemizde yapılan tarama çalışmasında KBH sıklığı %15.7, SDBH sıklığı ise %0.2

olarak saptanmıştır (Şekil 2.1) (5). Günümüzde dünyada 2 milyonu aşkın kişi renal replasman tedavisi (RRT) görmektedir ve prevalans her yıl %5-6 oranında artmaktadır. 10 yıl içinde bu sayının 2 katına çıkması ve tedavi maliyetinin 1.5 trilyon dolara ulaşması beklenmektedir. KBH epidemiyolojik bir sorun haline gelmiştir (6).



Şekil 2.1. Türkiye’de Renal Replasman Tedavisi (RRT) gerektiren SDBH sıklığı (6).

2.1.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

Tüm dünyada ve ülkemizde kronik böbrek hastalığının en sık nedeni Diabetes Mellitus’tur (6). Ülkemizde 2019 yılı içinde ilk RRT olarak hemodiyalize başlayan hastaların SDBH etiyojisine göre dağılımı Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. 2019 yılı içinde ilk RRT olarak hemodiyalize başlayan hastaların SDBH etiyojisine göre dağılımı (5).

	n	%
Diabetes mellitus (DM)	505	39.00
Tip 1 DM	50	3.86
Tip 2 DM	455	35.14
Hipertansiyon	313	24.17
Glomerülonefrit	74	5.71
Polikistik böbrek hastalıkları	39	3.01
Amiloidoz	22	1.70
Tübülointerstisyel nefrit	18	1.39
Obstrüktif nefropati	14	1.08
Renal vasküler hastalık	7	0.54
Diğer	119	9.19
Etiyolojisi bilinmeyen	184	14.21
Toplam	1295	100.00

2.1.5. Son Dönem Böbrek Hastalığı'nda Renal Replasman Tedavileri

2012 *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) kılavuzunda böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilebilen serözit, asit-baz ya da elektrolit anormallikleri, kaşıntı gibi semptom ya da bulguların varlığı veya volüm durumu ya da kan basıncının kontrol edilememesi veya diyetle müdahaleye rağmen beslenme durumunda ilerleyici kötüleşme veya kognitif fonksiyonlarda bozulma halinde RRT başlanmasını önerilmektedir (1). SDBH'da RRT olarak hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyon (RT) olmak üzere üç tedavi alternatifi mevcuttur. Amerika'da ve ülkemizde (Tablo 2.3) en çok tercih edilen RRT yöntemi HD'dir (2,5).

Tablo 2.3. Ülkemizde 2019 yılı sonu itibariyle kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenmekte olan tüm hastaların RRT tipine göre dağılımı (5).

	n	%
Hemodiyaliz	61.341	73.21
Periton Diyalizi	3.292	3.93
Renal Transplantasyon	19.150	22.86
Toplam	83.783	100

2.1.6. Hemodiyaliz ve Mortalite

Hemodiyaliz hastalarında en sık rastlanan ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) (%46.4). Bu durum, renal ve kardiyovasküler patolojiler arasındaki ilişkinin bir sonucu olarak kabul edilebilir. Bunu enfeksiyonlar, maligniteler ve serebrovasküler hastalıklar izlemektedir (5). Ülkemize ait güncel veriler Tablo 2.4'te belirtilmiştir.

Tablo 2.4. Ülkemizde 2019 yılında ölen hemodiyaliz hastalarının ölüm nedenlerine göre dağılımı (5).

Mortalite sebebi	n	%
Kardiyovasküler hastalık	331	46.42
Enfeksiyon	81	11.36
Malignite	81	11.36
Serebrovasküler olay	79	11.02
Akciğer yetmezliği	42	5.89
Karaciğer yetmezliği	10	1.40
Gastrointestinal kanama	7	0.98
Diyalize girmeyi reddetme	3	0.42
Diğer	79	11.08
Toplam	713	100.00

2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalıklar

2.2.1. KBH ve KVH İlişkisi

Hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir (7,8). Diyalize giren hastaların yarısından fazlasında KVH mevcuttur ve HD hastalarında KVH olaylarına bağlı ölüm riskinin genel popülasyona göre 20 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (9). SDBH etiyolojisinde diyabet ve hipertansiyon ilk sıralarda yer aldığı için, bu hastalarda artan KVH riskinin altta yatan hastalıkların sonucu olduğu varsayılmıştır. Bununla birlikte yapılan metaanalizlerde SDBH'nin diyabet ve hipertansiyondan bağımsız şekilde KVH açısından başlı başına bir risk faktörü olduğu

gösterilmiştir (7,8). Pek çok çalışmada düşük GFR ve albüminüri varlığı KVH ile ilişkilendirilirken, KBH varlığının KVH kısa ve uzun dönem prognozunu kötüleştirdiği de bilinmektedir (10). Kardiyovasküler mortalite, böbrek fonksiyonu normal olan bireylerle karşılaştırıldığında, GFH 60 mL/dk'nın altına düştüğünde dramatik olarak artarak Evre 3 KBH hastalarında iki ve Evre 4 KBH hastalarında ise üç katına ulaşır (11).

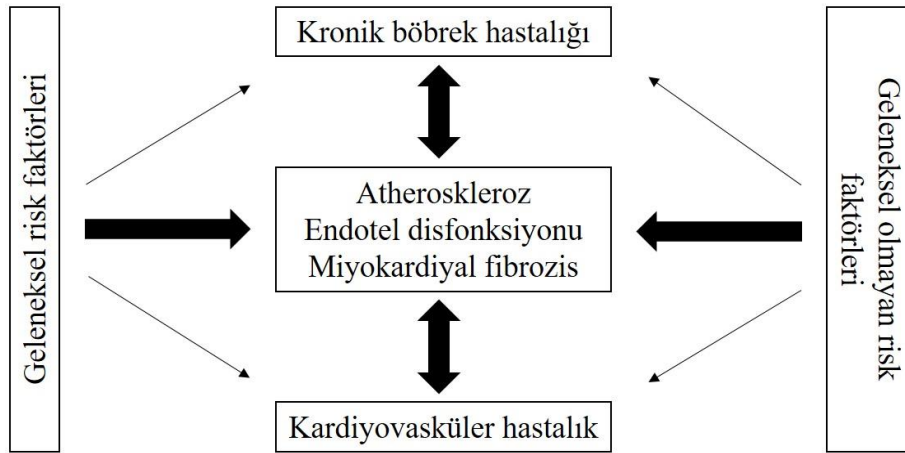
2.2.2. KBH'da KVH Risk Faktörleri ve Patogenezi

KBH hastalarının genel popülasyona kıyasla KV nedenlere bağlı ölüm riskinin daha yüksek olduğu iyi bilinmektedir (12). KBH hastalarında KVH risk faktörleri geleneksel (Framingham) ve geleneksel-olmayan (üremi ilişkili) risk faktörleri olarak iki gruba ayrılabilir (13). Bugüne kadar, tanımlanmış KV risk faktörlerinden bir veya birkaçını düzelterek yapılan çok sayıda randomize kontrollü klinik çalışma, bu hastalarda KV riskinde anlamlı azalmalara yol açmamıştır. Bu nedenle, azalmış böbrek fonksiyonuna bağlı olarak vücuttaki *homeostasis* durumunun değişmesi sonucunda bu hasta grubundaki risk faktörü profili, genel popülasyondan belirgin şekilde farklı görünmektedir (12). Geleneksel risk faktörleri (yaş, yaşam tarzı, sol ventrikül hipertrofisi, dislipidemi, hipertansiyon ve diabetes mellitus) hafif-orta dereceli KBH hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi öngörse de, geleneksel olmayan risk faktörleri olan kronik inflamasyon, endotelyal disfonksiyon, sempatik aşırı aktivasyon, protein-enerji kaybı, oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon ve aşırı volüm yüklenmesi (Tablo 2.5) bu hastalarda oldukça yaygındır ve KVH için genel popülasyondan çok daha önemli bir rol oynamaktadır (14–16).

Tablo 2.5. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalığı veya sonlanımı öngördüğü kanıtlanmış veya öne sürülen geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin listesi (9,12,17).

Geleneksel Risk Faktörleri	Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri
Yaş	Kronik inflamasyon
Erkek cinsiyet	Endotelial disfonksiyon
Hipertansiyon	Kardiyovasküler kalsifikasyon
Diabetes mellitus	Volüm durumu
Sol ventrikül hipertrofisi	Üremik toksinler
Dislipidemi	Sempatik aktivasyon
Sigara	Protein enerji yetersizliği
	Oksidatif stres
	Mikrobiyom
	Anemi
	Subklinik hipotiroidizm

Nüfusa dayalı büyük çalışmalarda KBH'nin erken evrelerinden itibaren KVH riskinin arttığı gösterilmiştir (18–20). Tam tersi de geçerli olacak şekilde, KVH varlığı da KBH gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür (21). Bu nedenle, KBH ve KVH arasındaki ilişki karşılıklı ve çift yönlüdür. KBH ve KVH arasındaki ilişki Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri ile KVH ve KBH arasındaki karmaşık ilişki(9).

Hipertansiyon

KBH, hipertansiyon gelişmesinde kilit bir faktördür ve buna karşılık hipertansiyon, hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastalarda KBH ilerlemesini hızlandırır. Bu nedenle hipertansiyon çift yönlü bir risk faktörüdür (22). ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) ve CHS (Cardiovascular Health Study) çalışmalarından elde edilen verilerle gösterildiği gibi, KBH'daki yüksek kardiyovasküler risk, yalnızca geleneksel risk faktörlerinin varlığı ile açıklanamamaktadır (23). Bununla birlikte, yakın zamanda SPRINT (A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control) çalışmasının sonuçlarıyla da doğrulandığı gibi, hipertansiyon tedavisi KBH için faydalıdır (24). KDIGO'nun 2021 yılında yayınladığı Kronik Böbrek Hastalığında Kan Basıncının Yönetimi için Klinik Uygulama Kılavuzu'nda KBH hastalarında sistolik kan basıncının 120 mmHg altında tutulması önerilmiştir (25).

Diabetes Mellitus

Kan şekeri yüksekliği ile KBH ve KVH gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda, tip 2 diyabette glisemik kontroldeki iyileşmenin, esas olarak nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların azalmasına katkı sağlarken, makrovasküler komplikasyonlar üzerinde önemli bir katkı sağlamada başarısız olduğu gösterilmiştir (26–28).

Dislipidemi

Böbrek fonksiyon bozukluğu, daha aterojenik bir profil lehine kan lipidlerinin seviyesini, bileşimini ve kalitesini değiştirir. İleri evre KBH hastaları, hipertrigliseridemi, düşük high-density lipoprotein (HDL) kolesterol ve ancak normal low-density lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinden oluşan karakteristik bir lipid paternine sahiptir. Genel popülasyonda, LDL kolesterol düzeyleri ile majör kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, SDBH olan hastalarda, ortalamanın altındaki LDL kolesterol seviyeleri ile kardiyovasküler sonlanım ve mortalite açısından negatif bir ilişki bulunurken, daha yüksek LDL kolesterol seviyelerinde bu ilişki düz veya zayıf pozitif olarak seyretmektedir. Genel olarak, mevcut veriler, LDL kolesterolün düşürülmesinin,

kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ve böbrek nakli alıcılarında majör aterosklerotik olayların önlenmesinde faydalı olduğunu, ancak diyaliz gerektiren hastalarda faydalı olmadığını göstermektedir (29,30). KBH hastalarında biriken üremik toksinler, artmış oksidatif stres ve proinflamatuvar mikroçevre başta olmak üzere pek çok faktör HDL partikülünün bileşimini ve fonksiyonunu etkiler. Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı gibi eşlik eden kardiyovasküler risk faktörü olmayan KBH hastası çocuklar ile yapılan bir çalışmada, HDL disfonksiyonunun erken dönemde başladığı, böbrek fonksiyonları azaldıkça ilerlediği gösterilmiştir (31).

Kronik İnflamasyon

Normal şartlar altında, çeşitli zararlı uyarılara karşı koruyucu ve fizyolojik bir yanıt olarak ortaya çıkan inflamasyon, KBH gibi kronik süreçlerde kontrolsüz ve sürekli hale gelerek organizma için tehdit oluşturmaktadır. Yaklaşık 20 yıldır sistemik kalıcı inflamasyonun KBH hastalarında üremik fenotip gelişiminde temel faktör olarak rol oynarken ve kardiyovasküler ve total mortalitenin de önemli bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir (32). Bununla birlikte KBH hastalarında sistemik kalıcı inflamasyon, yaşam kalitesinde düşüş, immün disfonksiyona bağlı olarak enfeksiyöz komplikasyonlarda artış, osteoporoz, depresyon, protein enerji yetersizliği ile de ilişkilendirilmiştir (33).

KBH’da gelişen kronik inflamatuvar sürecin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamakla beraber bu süreçte rol oynadığı gösterilen birden fazla etiyolojik faktörden söz etmek mümkündür (34):

1. Eksojen faktörler (Diyaliz membranları, santral venöz kateterler gibi)
2. Hücrel faktörler (Oksidatif stres, hücrel yaşlanması gibi)
3. Doku faktörleri (Hipoksi, sıvı yüklenmesi, sodyum yüklenmesi gibi)
4. Mikrobiyal faktörler (İmmün disfonksiyon, bağırsak disbiyozisi gibi)
5. Üremik toksinler

Endotelyal Disfonksiyon

Ateroskleroz, vasküler tonus ve geçirgenlik, inflamatuvar yanıt, immünite, anjiogenez gibi çok önemli biyolojik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynayan,

dinamik ve karmaşık bir organ olan endotel düzeyinde başlayan bir süreçtir. Endotel hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarının korunması vasküler bütünlük ve sağlık için esansiyeldir (35). Endotel disfonksiyonu (ED) KBH'nin erken evrelerinden itibaren görülmektedir ve böbrek fonksiyon kaybı arttıkça görülme sıklığı ve şiddeti de artar. KBH evreleri ile kötüleşen endotel disfonksiyonu ile kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski arasında paralel bir ilişki mevcuttur (36). Endotel hücrelerinde salınan Nitrik Oksit (NO), endotel hücrelerine platelet agregasyonu ve monosit adezyonunu engelleyip, LDL kolesterol oksidasyonunu önleyerek ve düz kas hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofisini baskılayarak ED ve arteriyal yeniden yapılanmada temel bir rol üstlenir. KBH sürecinde ortaya çıkan oksidatif stres, kronik inflamasyon, hiperfosfatemi, endotelial NO-Sentaz inhibitörlerinin (ADMA, SDMA) plazma düzeylerinin artışı gibi çeşitli mekanizmalar sonucunda NO biyoyararlanımındaki azalma ED patogeneğinde rol oynayan temel faktördür (37–40).

Albuminüri varlığı ve miktarı, böbrek fonksiyon bozukluğundan bağımsız olarak kardiyovasküler risk artışının bir göstergesidir. İdrarla atılan albümin artışı, endotelial geçirgenlik artışının glomerüler düzeyde bir yansıması olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte albuminüri ve artmış kardiyovasküler risk birlikteliği genellikle endotelial disfonksiyon ile ilişkilendirilse de bu birliktelikte sistemik kalıcı inflamasyonun da hem endotelial disfonksiyonu hem de albuminüri miktarını arttırarak etkisi yadsınamazdır (41). Yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek miktarda albuminüri, C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid proteini ile ilişkili inflamatuvar bir protein olan Pentraksin-3 (PTX-3) miktarının artışı ile ilişkilendirilmiştir (42,43). Proinflamatuvar sinyaller sonucunda CRP ve serum amiloid p'den farklı olarak karaciğer yerine başlıca vasküler endotelial hücreler ve makrofajlardan sentezlenen bir molekül olan PTX-3, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hemodiyaliz hastalarında plazma düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Ek olarak aynı hasta grubunda geleneksel risk faktörleri ve plazma CRP düzeyinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite için risk faktörü olduğu da gösterilmiştir(43). Ekstrahepatik dokulardan sentezlendiği göz önünde bulundurulduğunda PTX-3 molekülünün, klasik inflamatuvar moleküllere ek olarak aterosklerotik süreçte rol oynadığı ve endotelial hasarın bir göstergesi olduğu ve bu nedenlerden ötürü de endotelial disfonksiyon ve kronik inflamasyon açısından önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (44).

Kardiyovasküler Kalsifikasyon

Kardiyovasküler kalsifikasyon, damar duvarında yer alan düz kas hücrelerinin kontraktil bileşenlerini kaybetmesi ve kemik progenitör hücrelerine benzer şekilde kollajen matriks üretim yeteneği kazanarak, kalsiyum ve fosfor içeren veziküllerden zenginleşmesi ile damar iç yüzeyinde mineralizasyon sürecini başlatması sonucunda meydana gelir (45). Çeşitli çalışmalarda diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon varlığı, NO-bağımlı vazodilatasyon mekanizmalarında bozulma ve nabız dalga hızında (NDH) artış gibi kardiyovasküler açıdan olumsuz sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilen parametreler ve sonuçta arteriyal disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (46).

Genel toplumda ve KBH hastaları özelinde yapılan gözlemsel çalışmalarda KVH ve vasküler kalsifikasyon arasında pozitif ilişki saptansa da, eldeki mevcut veriler ile bahsi geçen iki durum arasında nedensellik ilişkisi kurmak güçtür. Vasküler kalsifikasyon, damar duvarındaki histolojik konumuna (intima tabakası ya da media tabakası ya da her ikisinde yerleşim gösterebilir), arteriyal ağaçtaki anatomik yerleşimine ve farklı alt tiplerinin (mikrokalsifikasyon, benekli ya da lineer kalsifikasyon gibi alt tipleri mevcuttur) bileşimine bağlı olarak farklılık gösterebilen, heterojen bir kavramdır (47–49). Örneğin aortun medial tabakasının ve dallarının büyük kalsifikasyonlarının arteriyal sertliği arttırarak kardiyovasküler olay insidansına katkıda bulunduğu, ancak vasküler yataktaki intimal tabakanın kalsifikasyonunun aterosklerotik plak ruptürü ve arteriyal tromboz olaylarında rol oynayarak kardiyovasküler sonlanımı olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Ek olarak diyabet, yaşlanma ve KBH gibi belirli durumlarda, vasküler kalsifikasyonun baskın tipi değişebilmektedir.

Kardiyovasküler riski öngörmek adına, radyolojik yöntemler ile vücuttaki kalsifikasyon miktarının ölçülmesine dayanan çeşitli skor sistemleri geliştirilmiştir. Koroner arterler için Agatson skoru, abdominal aorta için Kauppila indeksi, santral ve periferik yerleşimli arterlerin kalsifikasyonunun değerlendirilmesi için Adragao skoru hesaplanmaktadır(50–52). Ancak mikrokalsifikasyonları göstermede radyolojik yöntemler yetersiz kalabilirken, kalsifikasyon miktarı genel aterosklerotik yük ile ilişkili olsa da, daha yoğun kalsifikasyonlar da gelecekteki plak ruptürünü ve ardından tromboz sonucu gelişecek arter tıkanıklığını öngörmemektedir. Bu ve benzeri nedenlerle bahsi geçen skor sistemlerinin klinik karşılıkları ve prognostik

belirleyicilikleri şüphelidir. Özetle kalsifikasyonun kendisinin nedensel olarak gelecekteki kardiyovasküler olaylara katkıda bulunup bulunmadığı konusu henüz net değildir ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (53).

Sıvı Yüklenmesi

Sıvı yüklenmesi KBH hastalarında sık görülen bir durumdur. Anormal sıvı durumu kardiyak yükü artırarak kan basıncının artmasına, sol ventrikül hipertrofisine ve konjestif kalp yetmezliğine katkıda bulunur(54). Sıvı yüklenmesi, KBH hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler morbiditenin bağımsız bir göstergesidir. Sıkı volüm kontrol stratejileri kan basıncını ve sol ventrikül hipertrofisinin ilerlemesini azaltabilir ve diyaliz hastalarının yaşam kalitesini artırır (55). Temel olarak kalpten salınan ve natriüretik, diüretik ve pek çok dokuda vazodilatatör etki göstererek su ve sodyum dengesinde önemli rol oynayan natriüretik bir peptik olan B-Tip Natriüretik Peptik (BNP) SDBH hastalarında volüm durumu, sol ventrikül disfonksiyonu ve kardiyovasküler mortalitenin önemli bir göstergesidir (56,57).

Üremik Toksinler

Böbrek fonksiyonu giderek bozuldukça vücutta üremik retansiyon maddeleri ya da üremik toksinler olarak adlandırılan çeşitli maddeler birikmeye başlar (58). KBH sürecinde konsantrasyonu artan bu maddeler, yalnızca böbrek klerensinin azalmasıyla değil, aynı zamanda, genellikle diğer üremik toksinlerin konsantrasyonundaki bir artışa yanıt olarak, üretimdeki bir artış ile de bağlantılıdır(59). Üremik toksinler suda çözünebilirlik, molekül ağırlığı ve proteinlere bağlanma durumlarına göre üç grupta incelenebilir (Tablo 2.6): Küçük molekül ağırlıklı ve suda çözünen moleküller, proteine bağlanan moleküller ve orta molekül ağırlıklı moleküller (60).

Tablo 2.6. Üremik toksinlerin sınıflandırması ve başlıca özellikleri.

Sınıflandırma	Özellikler	Örnekler
Küçük molekül ağırlıklı ve suda çözünen molekül	Molekül ağırlığı <500Da. Diyaliz ile kolayca atılır.	Kreatinin Guanidin(ADMA/SDMA) Oksalat Üre Ürik asit Trimetilamin
Orta molekül ağırlıklı molekül	Molekül ağırlığı >500Da. Diyaliz ile atılması için geniş porlu diyaliz membranları gerekir. Pek çoğu peptid yapıdadır.	Kompleman faktör D AGEs AOPPs Sistatin C Sitokinler Endotelin FGF-23 Leptin β-2 Mikroglobulin
Proteine bağlanan molekül	Genellikle düşük molekül ağırlıklıdır. Diyaliz ile atılması zordur.	CMPF Hippurik asit Homosistein İndol-3-asetat İndoksil sülfat P-kresilsülfato Spermidin/spermin

AGEs, ileri glikasyon son ürünleri; AOPP, ileri oksidasyon protein ürünleri; ADMA, asimetrik dimetilarjinin; SDMA, simetrik dimetilarjinin; CMPF, 3-karboksi-4-metil-5-propil-2-furan-propanoik asid.

Üremik toksinlerin oluşturduğu biyolojik etkiler, toksinlerin sentez, yıkım ve eliminasyon süreçleri ve bunlara ek olarak, hücre içi dağılımı ve fonksiyonlarını aktive ya da inhibe eden maddelerin varlığına göre değişiklik göstermektedir (61). Çok sayıda çalışmada üremik toksinlerin endotelial disfonksiyon, damar düz kas hücre proliferasyon ve kalsifikasyonu, lökosit aktivasyon ve adezyonu, insülin direnci, trombojenitede artış gibi süreçlere katkıda bulunarak kardiyovasküler hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (62).

2.3. Hemodiyaliz Membranları

2.3.1. Hemodiyaliz Tanımı ve Hemodiyaliz Cihazı Bileşenleri

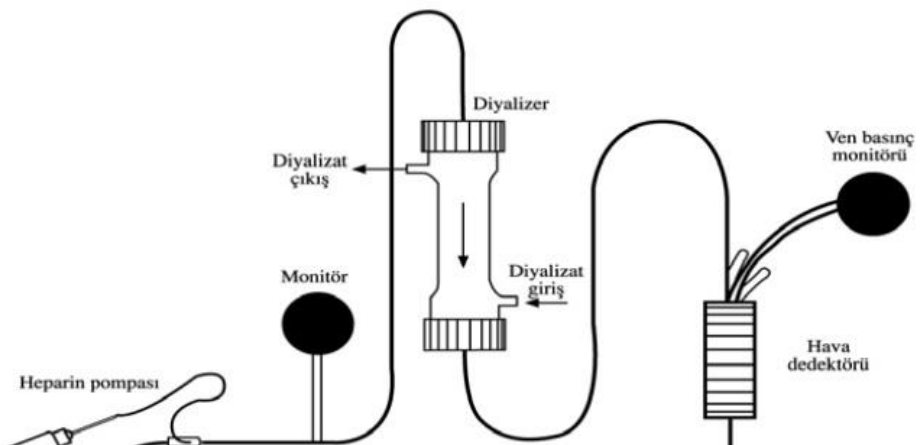
Hemodiyaliz, SDBH hastalarında böbrek fonksiyonlarını tam olarak yerine koymamakla birlikte, biriken metabolik atık ürünleri uzaklaştırmak ve hayatın

devamlılığını sağlamak için kullanılan ekstrakorporeal kan temizleme tekniğidir. Bir HD cihazı temelde iki bölümden oluşur (63):

Ekstrakorporeal (vücut dışı) kan devresi

Ekstrakorporeal kan devresi kanın hasta arteriyovenöz (AV) fistülünün arteriyel tarafından alınıp diyalizlerden geçirildikten sonra AV fistülün venöz tarafına geri verildiği sistemin adıdır. Aşağıdaki bölümlerden oluşur (Şekil 2.3):

- Hemodiyaliz seti
- Diyalizer: Kan ve diyaliz solüsyonu devrelerinin karşılaştığı ve yarı geçirgen bir membran aracılığı ile diyaliz solüsyonu ve kan arasında molekül hareketlerinin gerçekleştiği yerdir. Yarı geçirgen membran iki kompartmanı birbirinden ayırır. Her iki kompartman arasında temas yüzeyi, çok sayıda içi boş lifli (hollow-fibre) ya da paralel tabakadan (paralel-plate) oluşmuş bir membran kullanılarak maksimum düzeye çıkarılır.
- Hemodiyaliz makinesine ait parçalar
- Arteriyel ve venöz basınç monitörleri
- Kan pompası
- Heparin pompası
- Hava kabarcığı dedektörü
- Otomatik akım durdurucular (klempler)



Şekil 2.3. Ekstrakorporeal kan devresi şematik gösterimi (63).

Diyaliz sıvısı devresi

Hemodiyaliz makinesinin solüsyon konsantrasyonunu alıp diyaliz suyu ile karıştıran ve nihai diyaliz solüsyonunu elde eden, bu eriyik içindeki elektrolitleri konsantrasyonları açısından kontrol eden, vücut sıcaklığına kadar ısıtan, hemogloblin kaçağı, solüsyon bileşiminde bozukluklar gibi durumları saptamaya yönelik ikaz sistemlerini kapsayan bir bölümdür. Aşağıdaki bileşenlerden oluşur:

- Oranlı karıştırma pompası
- Isıtıcı
- Kondüktivite kontrol monitörü
- Sıcaklık kontrol monitörü
- Kan kaçağı tespit monitörü
- Diyalizat basınç monitörü
- Diyalizat pompası
- Dezenfeksiyon sistemi
- Ultrafiltrasyon kontrol sistemleri

2.3.2. Diyaliz Membranları Tarihçesi

Dünyada diyalizle ilgili ilk çalışmalar ve görüşler 1854'ten önce ortaya çıkmasına rağmen, 1950'ye kadar hemodiyaliz pratik tedavi yöntemlerinden biri olamamıştır. Hemodiyalizin temel ilkeleri 19.yy ortalarında Graham tarafından tanımlanmış ve ilk in vivo uygulaması 1913 yılında Abel ve arkadaşları tarafından üremik hayvanları tedavi etmek için kolodion tüp membranları kullanarak yapılmıştır. İnsanda HD tedavisi ilk kez, 1923 yılında kolodion tüpleri kullanan Haas tarafından gerçekleştirilmiştir. O zamandan beri, çeşitli hemodiyaliz konfigürasyonları ve membranlar kullanılmaktadır. Ortaya çıkması sırasına göre diyaliz çeşitlerini döner silindir (rotating-drum), koil-kangal (coil), paralel tabaka ve günümüzde de yaygın olarak kullanılan içi boş lifli (hollow-fibre) diyalizerler olarak sıralamak mümkündür (64–67).

2.3.3. Membranların Fonksiyonunu Etkileyen Fiziksel Faktörler

Kandaki metabolik atıklar ve su; difüzyon, konveksiyon ve adsorpsiyon yöntemleri ile yarı geçirgen membrandan uzaklaştırılır. Membranların bileşimleri ve fiziksel özellikleri bu transport yöntemleri üzerinden etki ederek, membran etkinlik ve geçirgenliğini belirlemektedir (68).

Membranın Bileşimi

Bileşimlerine göre dört tip diyaliz membranı tanımlanmaktadır (66):

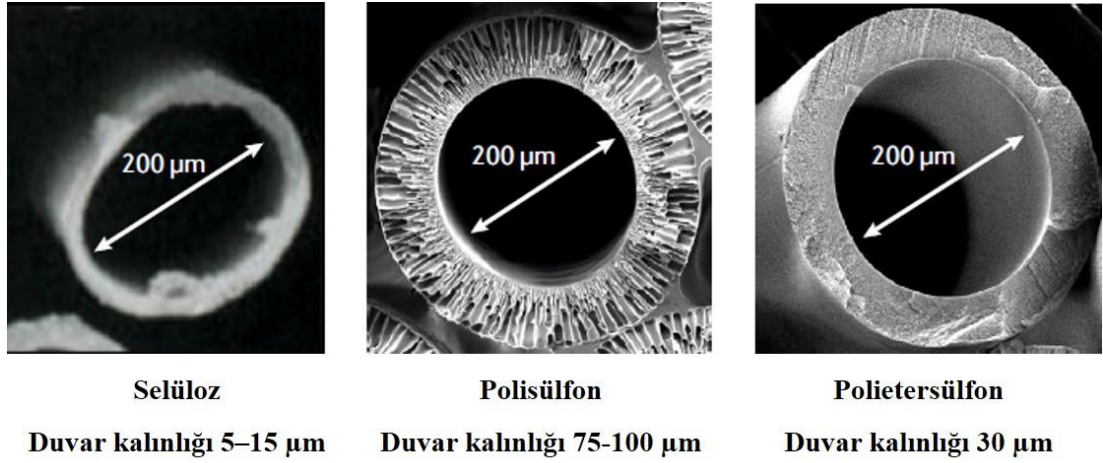
1. Selüloz: Selüloz işlenmiş pamuktan elde edilir. Selüloz membranlara rejenere selüloz, kupramonyum selüloz (Kuprofan), kupramonyum rayon ve sabunlanmış (saponified) selüloz ester gibi çeşitli isimler verilir.

2. Substitüe Selüloz: Selüloz polimerinin yüzeyinde çok sayıda serbest hidroksillenmesi ile elde edilir. Bağlanan serbest hidroksil grupları diyalizerin biyoyumsuzluğuna neden olan kan hücre aktivasyonunundan sorumludur. Selüloz asetat, selüloz diasetat ve selüloz triasetat membranlarda bu grupların önemli bir bölümü kimyasal olarak asetata bağlanmıştır; bu bağlanma serbest hidroksil gruplarını azaltır ve membranlar daha biyoyumlu hale gelir.

3. Selülosetetik: Membranın oluşturulması sırasında sıvılaştırılmış selüloza sentetik bir materyal (bir tersiyer amino bileşiği) katılarak elde edilir. Membran yüzeyi değiştirilerek diğer selüloz membranlara kıyasla membranın biyoyumluluğu artırılmış olur.

4. Sentetik: Selüloz içermeyen, sentetik plastik materyallerdir. Simetrik ya da asimetrik yapıda olabilirler. Kullanılan materyaller poliakrilonitril, polisülfon, polikarbonat, poliyamid ve polimetil-metakrilattan oluşmaktadır.

Selüloz membranların duvar kalınlıklarının sentetik membranlara göre daha ince oluşu nedeni ile selüloz membranlarda difüzyon yolu ile transport daha kolaydır (69). Resim 2.1'de çeşitli membranların yapısal özellikleri gösterilmiştir. Ek olarak selüloz membranların su geçirgenliklerinin daha az olması, bu membranlarda konveksiyon yolu ile taşınmayı zorlaştırır. Görece daha kalın olan, hidrofilik ve hidrofobik özelliklere genellikle birlikte sahip olan sentetik membranlarda ise konveksiyon yolu ile taşınma ve serbest suyun uzaklaştırılması (ultrafiltrasyon) mümkündür (70,71).



Resim 2.1. Çeşitli membranların yapısal özellikleri. (C. Ronco ve W. Clark'ın çalışmasından uyarlanmıştır, 68.)

Membrandaki Porların Büyüklük Dağılımı ve Por Yoğunluğu

Farklı sentetik membranların bileşimleri ve üretim süreçlerindeki farklılıklar, membranların por büyüklük dağılımı ve por yoğunluğunu etkilemektedir (72). Membrandaki porların büyüklük dağılımı ve por yoğunluğu da bir membranın fonksiyonunu etkileyen temel faktörlerdir. Bu faktörlerin etkisi ile membranların etkinliğinin belirlenmesi ve sınıflandırılmasında kullanılan üç temel hesaplama mevcuttur (73):

1. Ultrafiltrasyon katsayısı (K_{uf}): Membranın su geçirgenliğidir. Membrandaki porların büyüklük dağılımları ve por yoğunluğundan etkilenir. Ultrafiltrasyon (UF) hızının (ml/sa), transmembran basıncına (mmHg) oranı ile hesaplanabilir. Transmembran basıncı (TMB) kan ve diyalizat kompartmanları arasında hidrostatik basınç farkı ve plazma onkotik basıncı katkısı ile oluşur.

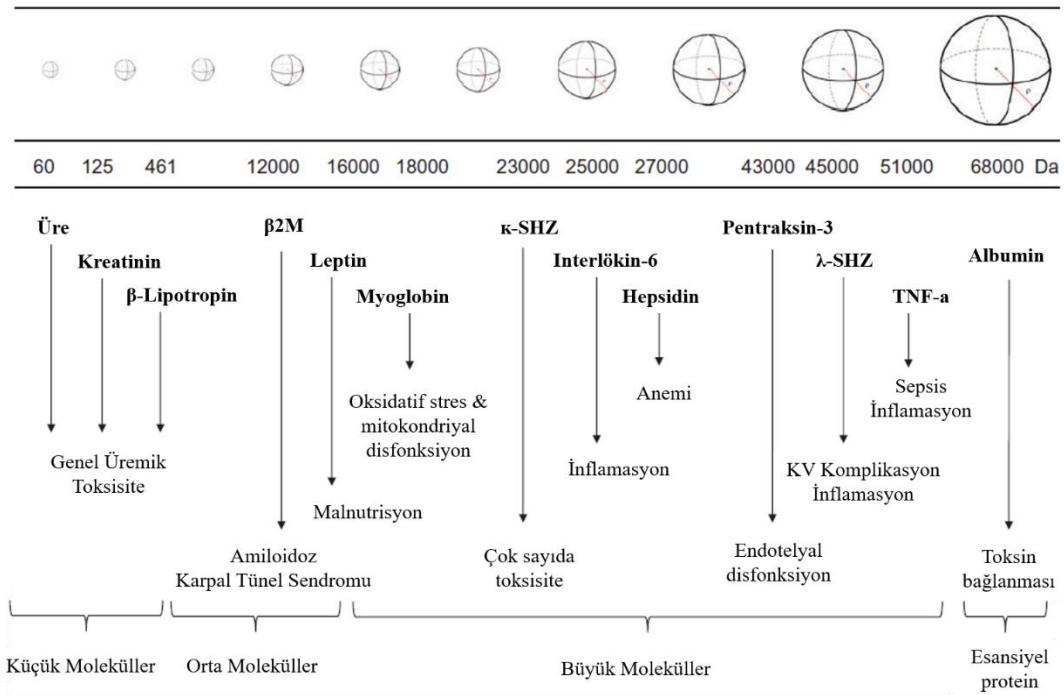
2. Difüzyon katsayısı (K_{oA}): Teorik olarak sonsuz kan ve diyalizat akışı sağlandığında, net ultrafiltrasyon sıfırken, belirli bir membran yüzey alanına sahip bir diyalizer için elde edilecek maksimum klirenstir. Membrandaki porların büyüklük dağılımları ve por yoğunluğundan etkilenir. Diyaliz etkinliğini belirlemede kullanılır.

3. Geçirgenlik katsayısı (SC): Membranların belirli bir madde için konvektif transport özelliklerini tanımlamak için kullanılan bir katsayıdır. Diyalizat ve kan kompartmanları arasındaki difüzyon gradiyenti sıfırken, belirlenen maddenin

filtrattaki ve plazmadaki konsantrasyonlarının oranlanması ile hesaplanır. Membran ve kan elemanları arasındaki etkileşimden etkilenir.

2.3.4. Diyaliz Tedavisindeki Yenilikler

Hemodiyaliz tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen sağkalım ve yaşam kalitesi geçmişe göre iyileşmiş olsa da sonuçlar hala tatmin edici değildir (60). Yetersiz diyalizin morbidite ve mortaliteyi arttırdığı iyi bilinmektedir. Bu nedenle diyalizin yeterliliğini değerlendirmek amacıyla çeşitli yöntem ve parametreler ileri sürülmüştür. Bunlardan bir tanesi günümüzde yaygın olarak kullanılan birikimi diyaliz ihtiyacı oluşturan, çözünebilir küçük bir molekül olan ürenin klerensine dair bir hesaplama yöntemi olan Kt/V 'dir. Diyaliz ile sağlanan üre klerensi (K , L/dk) ile diyaliz süresinin (t , dk) çarpımının ürenin vücutta dağılım volümüne (V , L) oranlanması ile elde edilen birimi olmayan bir değerdir. $Kt/V < 1$ olması tedavi başarısızlığı olarak yorumlanmaktadır (74–76). Yapılan çalışmalarda bu parametreler doğrultusunda yeterli diyaliz tedavisi uygulanmasına rağmen diyaliz hastalarında anemi, kardiyovasküler hastalıklar, kemik ve iskelet sistemi hastalıkları, diyaliz ilişkili amiloidoz gibi çeşitli uzun dönem komplikasyonlarında azalma olmadığı görülmüştür (77,78). Bu da mevcut diyaliz membranları ile vücuttan temizlenemeyerek vücutta biriken, çeşitli üremik komplikasyonların patogenezinde rol oynadığı gösterilen yeni üremik toksinlerin keşfini sağlamıştır. Molekül büyüklüklerine göre çeşitli üremik toksinler ve klinik etkileri Şekil 2.4'te gösterilmiştir. Sağkalım ve yaşam kalitesine katkıda bulunmak adına orta molekül ağırlıklı üremik toksinler olarak sınıflandırılan bu toksinlerin vücuttan eliminasyonunu sağlamak üzere çeşitli diyaliz membranları ve yöntemleri geliştirilmektedir (58,79,80).



Şekil 2.4. Molekül büyüklüklerine göre çeşitli üremik toksinler ve klinik etkileri.

Ronco ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır. (80)

(β 2M: Beta 2 Mikroglobulin, κ -SHZ: Kappa serbest hafif zincir, λ -SHZ: Lambda serbest hafif zincir, KV: Kardiyovasküler)

Hemodiafiltrasyon

Yaklaşık 25 yıl önce hemodiyaliz cihazlarında UF kontrol sistemlerinin geliştirilmesi ile hemofiltrasyon membranları kullanımı yaygınlaşmış ve yüksek su geçirgenliği ve daha geniş por büyüklüğüne sahip bu membranlar ile bazı orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin klirensi sağlanmıştır. Bu gelişme ile birlikte bu maddelerin klirensini sağlamak adına hemodiafiltrasyon gibi yeni yöntemler ve protein-kaçıran ya da yüksek geçirgen membran ve orta geçirgen membran olarak adlandırılan yeni diyaliz membranlarının gelişiminin önü açılmıştır (81).

Hemodiafiltrasyon (HDF), kandaki küçük-orta ağırlıklı moleküllerin temizlenmesinde difüzyona ek olarak konvektif transport yöntemini de kullanan alternatif bir hemodiyaliz yöntemidir. Membranda oluşturulan basınç gradienti ile ultrafiltrasyon ve konveksiyon için sürücü güç sağlanır. Hemodiyalizde UF miktarı vücutta biriken serbest su miktarı ile ilişkili iken, hemodiafiltrasyonda hedef vücut ağırlığı ve sıvı-elektrolit dengesinden bağımsız olarak, kan kompartımanına fizyolojik

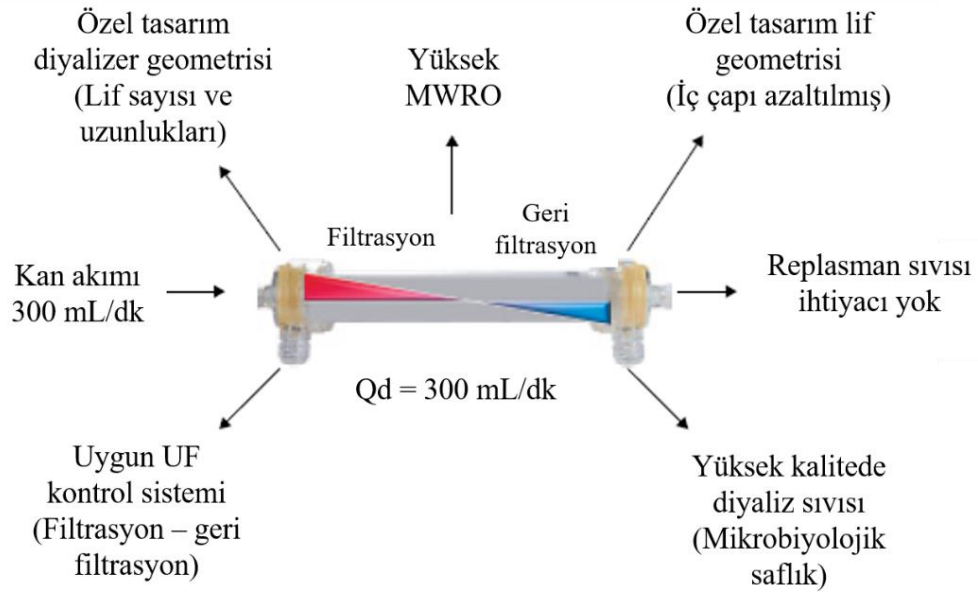
solüsyonların eklenmesi ile UF miktarı yaklaşık 24 litreye kadar arttırılabilmektedir. Hemodiafiltrasyon yöntemi için high-flux diyaliz membranların kullanımı uygundur. Ancak uygulanabilmesi için özel ekipman ve yazılım sistemleri gerekmektedir. Bu nedenle kullanımı yaygınlaşmamıştır (82,83).

Yüksek Geçirgen Diyaliz Membranları

Sepsis, rabdomiyoliz ve hematolojik malignitelerde kullanılmak üzere, geleneksel diyaliz membranlarından daha geniş porlara sahip ve böylelikle farklı olarak sitokinler, miyogloblin ve immunglobulin serbest zincirleri gibi büyük molekül ağırlıklı moleküllere geçirgen olan yüksek geçirgen (*high-cut off*) membranlar üretilmiştir. Ancak rutin kullanımları ciddi miktarda albümin kaybı ile sonuçlandığı için sürekli kullanım yerine akut durumlarda, birkaç seans gibi kısa süreli kullanımları ile gündemdedir (84).

Orta Geçirgen Diyaliz Membranları ve Genişletilmiş Hemodiyaliz

Yüksek geçirgen membranlara benzere şekilde molekül ağırlığı 45.000 Da'a kadar olan orta molekül ağırlıklı moleküllerin etkin bir şekilde klirensini sağlayan ancak bu membranlardan farklı olarak çok daha düşük oranda, geleneksel diyaliz membranlarına benzer şekilde, albümin kaybına neden olan yeni bir diyaliz membran sınıfıdır. Molekül ağırlığı 15.000-45.000Da olan moleküllerin klirensinin sağlamak konusunda HDF ile eşit derecede etkinlik gösterirken, HDF yönteminden farklı olarak özel bir ekipman ve yazılım sistemi gerektirmemektedir. Por büyüklükleri karşılaştırıldığında yüksek geçirgen membranlardan daha küçük ancak geleneksel membranlardan daha büyük olması nedeni ile bu membran sınıfı orta-geçirgen (*medium cut-off*) membranlar, bu membranlar ile yapılan difüzyon ve konveksiyon yöntemlerinin birlikte kullanıldığı hemodiyaliz işlemi de genişletilmiş hemodiyaliz (*expanded hemodialysis*) olarak adlandırılmaktadır. Orta geçirgen membran tasarımında, membran liflerinin çaplarının azaltılması sonucu diyalizer içerisinde oluşturulan basınç farklılıkları sayesinde konveksiyon akımı, hemodiafiltrasyon tekniğinden farklı olarak replasman sıvısı gerekmeksizin, diyalizer içerisinde internal filtrasyon ile sağlanmaktadır (Şekil 2.5) (85–91).



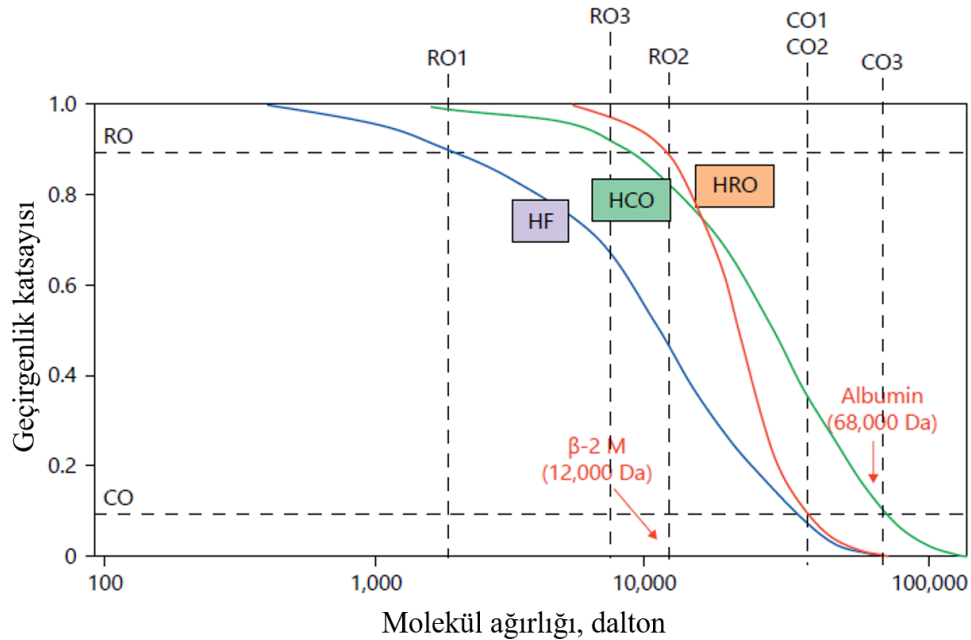
Şekil 2.5. Genişletilmiş hemodiyaliz şematik gösterimi. Ronco'nun çalışmasından uyarlanmıştır (89).

Orta ve yüksek geçirgen membranların tanımlanması ve kullanılması ile birlikte, membran davranışlarını belirlemek adına kullanılan su geçirgenliği ve difüzyon katsayısı değişkenlerine ek olarak geçirgenlik (*sieving*) özellikleri de söz sahibi olmuştur. Çeşitli diyaliz membranlarının performans özellikleri Tablo 2.7'de özetlenmiştir. Özellikle yeni nesil diyaliz membranlarının çalışma prensiplerinin anlaşılabilmesi için geçirgenlik özelliklerinin kavranması gerekir. Membranların geçirgenlik özellikleri, farklı molekül ağırlıklı maddeler için geçirgenlik katsayılarının oluşturduğu eğri ile tanımlanmaktadır. Difüzyon katsayısı genellikle membranların por yoğunlukları ile ilişkili olsa da, geçirgenlik eğrisi daha çok membranların por genişlikleri ile ilişkilidir. (85–91)

Tablo 2.7. Çeşitli diyaliz membranlarının performans özellikleri. Zweigart ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır (86).

Diyalizler çeşidi	Su geçirgenliği (mL/m ² *sa*mmHg)	Geçirgenlik katsayısı	
		β2M	Albümin
Düşük akımlı	10-20	-	<0.01
Yüksek akımlı	200-400	0.7-0.8	<0.01
Yüksek geçirgen	1100	1.0	0.2
Orta geçirgen	600-850	1.0	0.008

Bir membran için tanımlanan eşik molekül ağırlığı değeri (*molecular weight cut-off, MWCO*), membrandan %90 oranında geçemeyen (geçirgenlik katsayısı: 0.1) bir maddenin molekül ağırlığına eşittir. Bir membran için tanımlanan birikme başlangıcı (*molecular weight retention onset, MWRO*) ise membrandan %10 oranında geçemeyen (geçirgenlik katsayısı: 0.9) bir maddenin molekül ağırlığına eşittir. Membranlara spesifik geçirgenlik eğrilerinin üst sınırını MWCO değerleri oluştururken, alt sınırını MWRO değerleri oluşturmaktadır (Şekil 2.6) (85–91).



Şekil 2.6. Üç farklı diyaliz membranı için teorik geçirgenlik eğrileri. Ronco'nun çalışmasından uyarlanmıştır (89).

(HF: *High-flux*, HCO: *High cut-off*, HRO: *High retention onset*)

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel olarak planlanmıştır. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde en az üç aydır aynı diyaliz membranı ile diyalize girmekte olan ve çalışmaya katılmak için onam veren rutin hemodiyaliz hastaları dâhil edilmiştir. 18 yaşından küçük hastalar, akut böbrek hasarı nedeni ile kısa dönem diyalize girmesi planlanan hastalar, aktif enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Hastanemiz hemodiyaliz biriminde hastalar rutin olarak standart ya da orta geçirgen membranlarla diyalize girmektedirler. Diyalize giren hastalarda membran seçiminde özel bir endikasyon kullanılmamaktadır. İlk diyaliz seansından itibaren hastalar aynı membran (standart ya da orta geçirgen) ile sonraki seanslarda diyalize girmeye devam etmektedir. Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde diyalize girmekte olan 100 hasta taranmıştır. Çalışmaya 6 aydır aynı hemodiyaliz membranı ile diyalize giren, demografik özellikleri benzer olan hastalar alınmıştır. Standart diyaliz membranı grubuna 25 hasta, orta geçirgen diyaliz membranı grubuna 25 hasta ve toplam 50 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.2. Çalışma Protokolü

3.2.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde anamnez, fizik muayene ve rutin tetkikleri yapıldı. Hastane otomasyon sisteminde bulunan hasta kayıtları da incelenerek aşağıdaki verileri kaydedildi:

- Demografik özellikler (Doğum tarihi ve cinsiyet)
- Antropometrik ölçümler (Boy, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı (VYA), vücut kitle indeksi (VKİ))
- Komorbiditeler (Diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve diğerleri)

- Kronik böbrek hastalığı nedeni (Diyabet, kronik glomerülonefrit, amiloidoz, vasküler ve diğerleri)
- Kullanılan ilaçlar (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiyotensin reseptör blokörü, beta blokör, kalsiyum kanal blokörü, statin, antiagregan, antikoagülan ve diğerleri)
- Sigara ve alkol kullanımı
- Hemodiyaliz grubu
- Hemodiyaliz süresi
- Diyalize giriş ve çıkış vücut ağırlığı
- Hedef vücut ağırlığı
- Ultrafiltrasyon miktarı
- Diyaliz öncesi sistolik ve diyastolik kan basıncı
- Diyaliz öncesi hipotansiyon varlığı
- Diyaliz seansı başına kramp sayısı

3.2.2. Laboratuvar Bulguları

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmeliği'nde kaydedilen ve hemodiyaliz hastalarında rutin olarak bakılmasını istediği tetkikler olan kan biyokimya testleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde diyalize girmekte olan her hasta için aylık olarak çalışılmaktadır. Aşağıda detaylı olarak belirtilen biyokimyasal tetkiklere ait verilen hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Bu verilere ek olarak, çalışma kapsamında serum düzeyleri çalışılması planlanan orta ağırlıklı moleküller (Pentraksin-3 ve IL-18) için alınacak kanlar, diyalize giren hastalardan Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği'ne göre aylık kontroller için alınacak olan hemodiyaliz çıkış kanlarına ek olarak (yaklaşık 10cc) alınmıştır. Elde edilen serum örnekleri Düzen Laboratuvarlar Grubu'nda çalışılmıştır. Toplanan verilerin listesi aşağıda belirtilmiştir:

- Hemoglobin (g/dL), Hematokrit (%), Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$), Platelet($10^3/\mu\text{L}$)
- Potasyum (mEq/L), Kan üre azotu (BUN) (mg/dL), Kreatinin (mg/dL)
- Glomerüler filtrasyon hızı (CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülüne göre) (mL/dk/1.73 m²)

- Ferritin ($\mu\text{g/L}$)
- Glukoz (mg/dL)
- Kalsiyum (mg/dL), Fosfor (mg/dL), Albumin (g/dL)
- Paratiroid hormon (PTH) (pg/mL)
- Beta 2 mikroglobulin (mg/L)
- BNP (pg/mL)
- CRP (mg/dL)
- Pentraksin-3 (ng/mL) ve IL-18 (pg/mL) düzeyleri: Hastalardan diyaliz çıkışında alınan serum örneklerinden çalışıldı. Ölçüm için PTX-3 *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) kit ve IL-18 ELISA kit kullanıldı.
- Kt/V oranı aşağıda belirtilen şekilde hesaplanmıştır:

$$\text{Kt/V} = \text{Diyaliz ile sağlanan üre klerensi (K, L/dk)} \times \text{Diyaliz süresi (t, dk)} / \text{ürenin vücutta dağılım volümü (V, L)}$$

3.2.3. Elektrokardiyografik (EKG) ve Ekokardiyografik Değerlendirme

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmeliği'nde kaydedilen ve hemodiyaliz hastalarında rutin olarak bakılmasını istediği tetkikler olan Ekokardiyografi ve EKG sonuçları dosya üzerinden geriye dönük olarak hastane otomasyon sistemi (Nucleus) üzerinden taranmıştır. Bu kayıtlardan olası ritim bozuklukları, PR, QRS dalga süreleri ile QT ve QTc gibi ventriküler repolarizasyon göstergeleri mesafeler hesaplandı. Hacettepe Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan cihazlar ile yapılan 2 boyutlu standart transtorasik ekokardiyografide kaydedilen sol atrium çapı (LAD, mm), vena cava inferior çapı indeksi (VCDI, mm/m²), mitral kapak akımı erken ve atrial faz oranı (E/A), izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT, ms), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF, %), arka duvar diyastolik genişliği (PWTd, mm), interventriküler septum diyastolik genişliği (SWTd, mm), sol ventrikül diyastolik genişliği (LVIDd, mm) verilerine ulaşıldı.

Sol ventrikül kitlesi (LVM, g) aşağıda belirtildiği gibi hesaplandı. Ardından vücut yüzey alanına göre düzeltilerek sol ventrikül kitle indeksi (LVMI, g/m²) elde edildi.

$$\text{LVM} = 0.8 \times \{1.04[(\text{LVIDd} + \text{PWTd} + \text{SWTd})^3 - (\text{LVIDd})^3] + 0.6$$

3.2.4. Arteriyal Sertliğin Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında hemodiyalize giren hastaların arteriyal sertliğin değerlendirilmesi için MobilGraph ambulatuvar kan ölçüm cihazı kullanılmıştır. Hastaların diyaliz seansı öncesinde en az 10 dakika dinlenme sonrası ve son 30 dakika içerisinde kafeinli içecek veya sigara kullanmamış şekilde, sessiz bir ortamda doğum tarihi, boy, kilo, sigara kullanımı bilgileri cihazın programına girildikten sonra hastalar oturur pozisyonda iken, her bir bireyin kol çevresine uygun olan cihaza ait manşon, arteriyovenöz fistül olmayan taraf üst kol brakial arter trasesine yerleştirildi. Manşon kalp hizasında olacak şekilde cihaz ile otomatik olarak 30 sn aralıklı 3 ardışık ölçüm ile arteriyel sertlik ölçümleri yapıldı. Hastaların ölçülen; nabız dalga hızı (NDH), augmentasyon indeksi (AI), periferik sistolik kan basıncı (mmHg), periferik diyastolik kan basıncı (mmHg), periferik nabız basıncı (mmHg), santral sistolik kan basıncı (mmHg), santral diyastolik kan basıncı (mmHg) "Mobil-O-Graph® ARCsolver algorithm" cihazı ile osilometrik metod yöntemi ve *Hypertension Management System Client Server* (HMS-CS) yazılım sistemi kullanarak kaydedildi. Ayrıca yazılımsal olarak nabız dalga hızları ve augmentasyon indeksleri hesaplanarak kaydedildi.

"Mobil-O-Graph® ARCsolver algorithm" cihazı, manşonu sistolik kan basınç değerinin üzerine kadar şişirerek brakial arter oklüzyonu gerçekleştirilir. Ölçüm süresi boyunca kan akımı durdurulur. Manşondaki havanın indirilmesi sonucu arterin hareketi manşon içinde basınç değişikliklerine neden olur. Santral basınç değişiklikleri ile erken, geç sistol dalgaları ve diyastolik dalga, oklüzyon olan bölgeye ulaştığında, diyaframda bir basınç dalgası algılanır. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi davranarak akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat algılanabilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarır jeneralize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç algılayıcıları algılar ve özel bir tonometre yardımıyla güçlendirerek tarama yapar. Bu veriler bir bilgisayar tarafından değerlendirilir. Sistolik basınç; osilasyonların hızla arttığı nokta, ortalama basınç; osilasyonların en şiddetli olduğu nokta ve diyastolik basınç; osilasyonların hızla kayb olduğu noktayı gösterir. Bu şekilde periferik kan basınç göstergeleri; periferik sistolik kan basıncı, periferik diyastolik kan basıncı, periferik nabız basıncı ve santral aortik basınç göstergeleri; santral sistolik kan basıncı, santral diyastolik kan basıncı, kardiyak output, periferik direnç, artırma basıncı ve

nabız dalga hızı ölçülebilmektedir. Ölçüm santral basınç kateteri ile yapılan incelemelerdekine benzer şekilde yapılmaktadır ve subklaviyan, aksiller ve brakial arterler kanül gibi davranarak oluşan santral basınç değişikliklerini algılayıcıya ulaştırmaktadır. Osilometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarılarak elde edilen verilerin işlenmesi bu amaçla geliştirilmiş özel bir program ile kişiden bağımsız olarak yapılır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri “SPSS version 23” ile analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) yöntemlerle incelendi. Nominal verilerin çeşitli gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Ordinal ve normal dağılmayan sayısal veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Birden fazla non-parametrik bağımsız değişken analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Birden fazla non-parametrik bağımlı değişkenin analizi “Freidmen testi” ile yapıldı. Tanımlayıcı analizler ortalama±SS olarak verildi, normal dağılım göstermeyen durumlarda medyan değeri kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımlı değişkenlerin alt grup analizinde ANOVA kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.4. Araştırmanın Etik Yönü

Orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların kan inflamatuvar belirteç düzeylerinin ve arteriyal kompliyanslarının değerlendirilmesi başlıklı proje önerisi Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu KA-20132 kayıt numarası ile 20.08.2021 tarihinde 2021/19-20 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Ardından izin almak üzere Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvurulmuş ve 15.09.2021 tarihinde 2021-99 kayıt numarası ile izin alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya her iki grup için 25 hasta olmak üzere toplam 50 hasta dâhil edilmiştir. Her iki gruptaki hastalara ait demografik özellikler Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, ortalama yaş, diyaliz süresi ve KBH etiyojisi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.1. Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastalara ait demografik veriler.

Özellik	Standart Diyaliz Membranı	Orta Geçirgen Diyaliz Membranı	p değeri
Kadın/erkek, n	10/15	13/12	0.39
Ortalama yaş ± SS, yıl	61.3 ± 15.4	60.2 ± 11.9	0.77
VKİ (kg/m²)	23.58 ± 5.91	25.11 ± 4.04	0.29
Ortalama diyaliz süresi ± SS, ay	118.2 ± 80.6	114.2 ± 66.5	0.84
KBH etiyojisi			
Diyabet	6	4	
Kronik glomerülonefrit	5	6	
Hipertansiyon	3	4	
Vasküler	1	1	
Diğer	10	10	

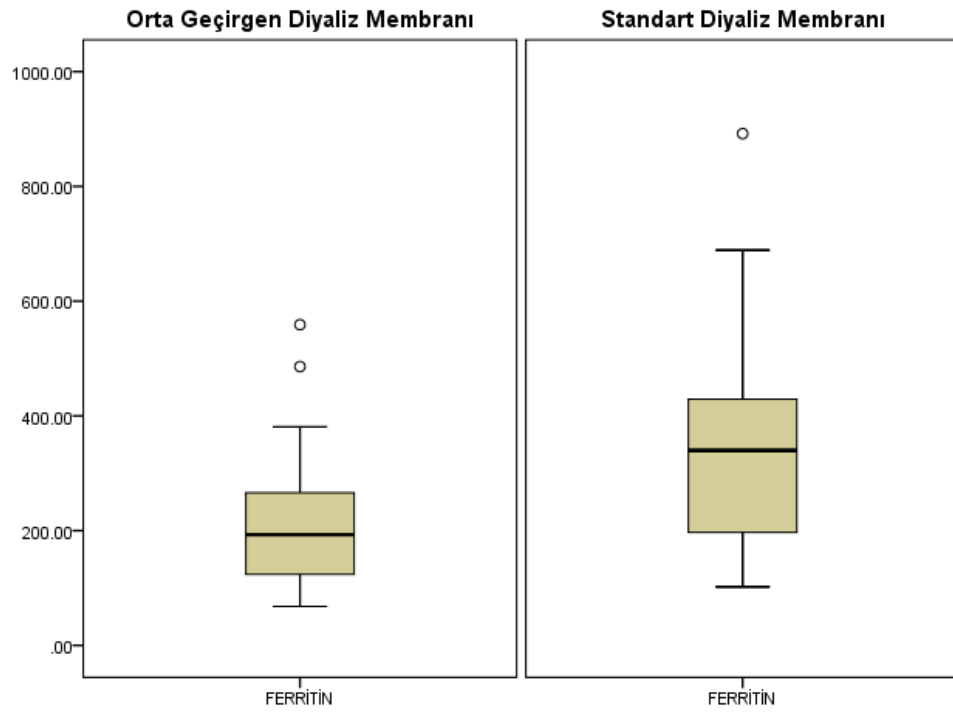
4.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Standart ve orta geçirgen diyaliz membranları ile diyalize giren hastaların sistolik, diyastolik kan basınçları ve nabız basınçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. İki grup arasında interdiyalitik kilo alımı (*interdialytic weight gain, IDWG*), diyaliz sırasında yapılan ultrafiltrasyon miktarı ve kuru ağırlıklar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 4.2). Gruplar arasında hemoglobin, albumin, BUN, potasyum, kalsiyum ve fosfor çarpımı (CaxP), PTH ve BNP değerleri arasında farklılık gözlenmedi. Her iki grupta, eKt/V değeri >1 (1.40 vs. 1.45 p=0.61) benzer olarak

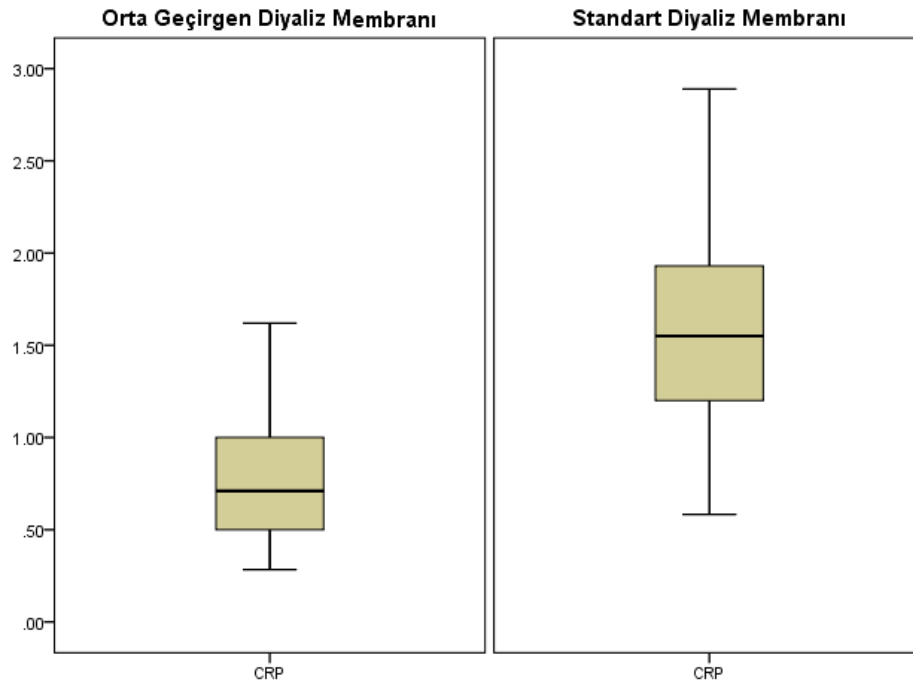
saptandı. Orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastalarda CRP (1.6 vs. 0.7 mg/dL, p=0.0001), ferritin (349 vs. 220 µg/L, p=0.006), IL-18 (49.48 vs. 29.09 pg/mL, p=0.023), PTX-3 (0.74 vs. 0.41 ng/mL p=0.001) ve β2-Mikroglobulin (11319 vs. 6936 pg/mL p=0.002) değerleri, istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptandı. (Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4)

Tablo 4.2. Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

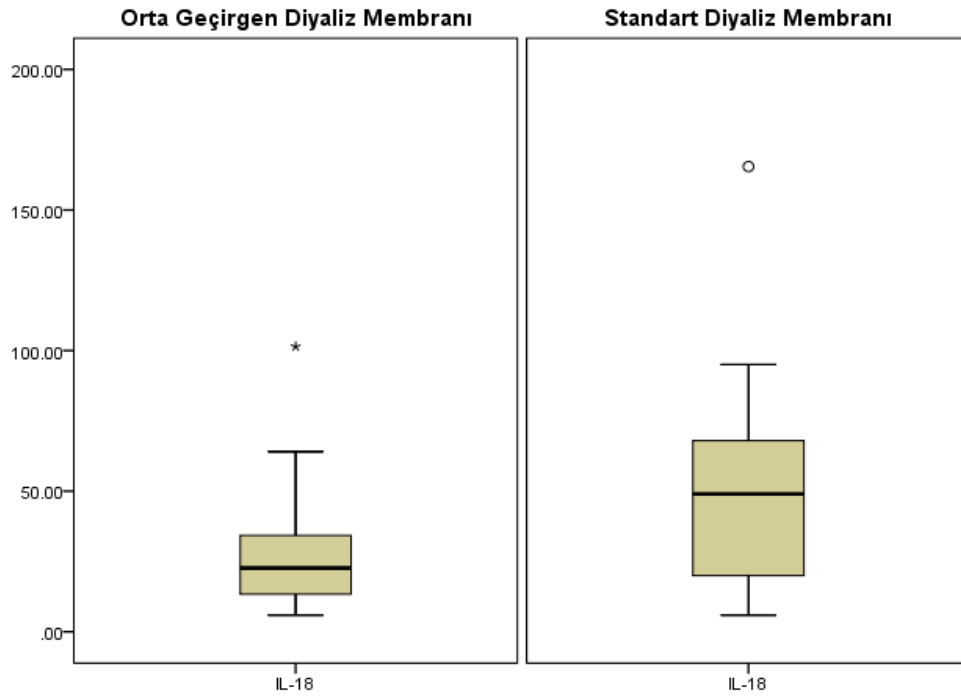
Özellik	Standart Diyaliz Membranı	Orta Geçirgen Diyaliz Membranı	p değeri
Sistolik kan basıncı, mmHg	114.6 ± 30.7	119.5 ± 26.0	0.56
Diyastolik kan basıncı, mmHg	74.8 ± 21.1	81.5 ± 15.4	0.23
Nabız basıncı, mmHg	39.9 ± 14.0	37.9 ± 13.7	0.62
Diyalizler arası kilo alımı, kg	4.50 ± 1.61	4.07 ± 1.10	0.28
Ultrafiltrasyon miktarı, ml	3168 ± 784	3340 ± 678	0.41
Kuru ağırlık, kg	61.0 ± 19.6	68.0 ± 12.0	0.06
Hemoglobin, g/dL	10.9 ± 1.3	11.4 ± 1.4	0.22
Albumin, g/dL	3.64 ± 0.43	3.58 ± 0.27	0.55
BUN, mg/dL	66.1 ± 16.6	61.4 ± 10.5	0.26
eKt/V	1.40 ± 0.29	1.45 ± 0.33	0.61
Potasyum, mEq/L	5.31 ± 0.76	5.48 ± 0.63	0.43
CaxP, mg ² /dL ²	43.6 ± 10.6	44.8 ± 12.2	0.72
PTH, pg/mL	420.2 ± 206.0	346.2 ± 179.3	0.18
BNP, pg/mL	340.7 ± 370.2	388.1 ± 685.6	0.76
CRP, mg/dL	1.62 ± 0.62	0.77 ± 0.37	0.0001
Ferritin, µg/L	349.6 ± 191.1	220.0 ± 123.3	0.006
PTX-3, ng/mL	0.740 ± .343	0.413 ± 0.317	0.001
IL-18, pg/mL	49.48 ± 36.48	29.09 ± 23.08	0.023
β-2 Mikroglobulin, mg/L	11319 ± 4785	6936 ± 4867	0.002



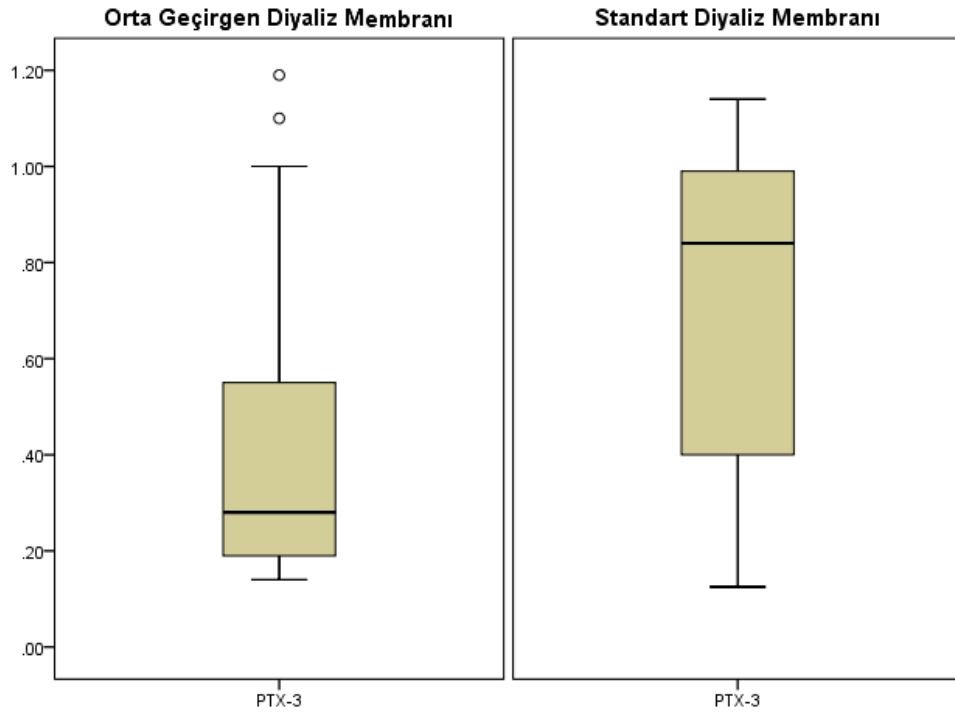
Şekil 4.1. Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların Ferritin düzeyleri, $\mu\text{g/L}$, $p=0.006$.



Şekil 4.2. Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların CRP düzeyleri, mg/dl , $p=0.0001$.



Şekil 4.3. Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların IL-18 düzeyleri, ng/mL, $p=0.023$



Şekil 4.4. Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların PTX-3 düzeyleri, pg/mL, $p=0.001$.

4.3. Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları

Gruplar arasında 2 boyutlu standart transtorasik ekokardiyografide kaydedilen sol atrium çapı (LAD, mm), vena cava inferior çapı indeksi (VCDI, mm/m²), mitral kapak akımı erken ve atrial faz oranı (E/A), izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT, ms), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF, %), arka duvar diyastolik genişliği (PWTd, mm), interventriküler septum diyastolik genişliği (SWTd, mm), sol ventrikül diyastolik genişliği (LVIDd, mm) ve hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi (LVMI), g/m² değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların transtorasik ekokardiyografi bulguları.

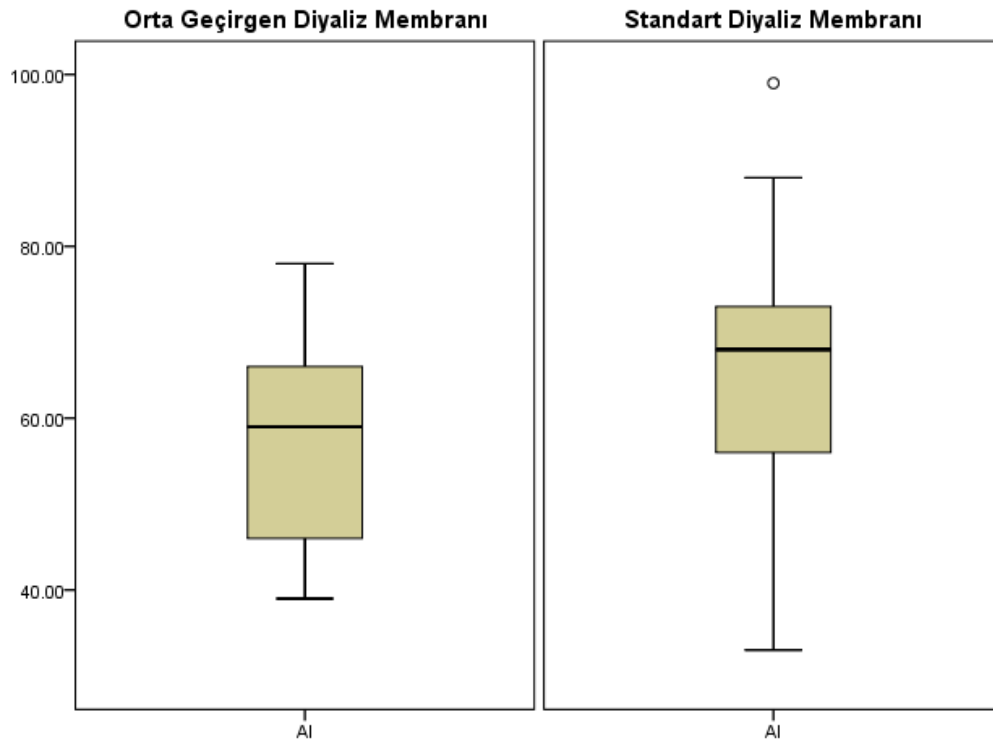
Özellik	Standart Diyaliz Membranı	Orta Geçirgen Diyaliz Membranı	p değeri
Sol atrium çapı (LAD), mm	35.8 ± 9.0	36.3 ± 5.4	0.81
Vena cava inferior çapı indeksi (VCDI), mm/m ²	9.68 ± 2.12	9.35 ± 1.71	0.57
E/A	1.2 ± 0.58	1.06 ± 0.57	0.34
İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT), ms	85.00 ± 18.02	79.13 ± 11.07	0.19
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), %	60.15 ± 5.00	59.69 ± 5.95	0.79
Arka duvar diyastolik genişliği (PWTd), mm	10.20 ± 2.04	10.00 ± 1.65	0.72
İnterventriküler septum diyastolik genişliği (SWTd), mm	10.00 ± 2.44	10.73 ± 1.65	0.24
Sol ventrikül diyastolik genişliği (LVIDd), mm	46.50 ± 5.83	46.47 ± 4.56	0.98
Sol ventrikül kitle indeksi (LVMI), g/m ²	129.53 ± 47.61	123.78 ± 37.26	0.66

4.4. Arteriyel Sertlik Bulguları

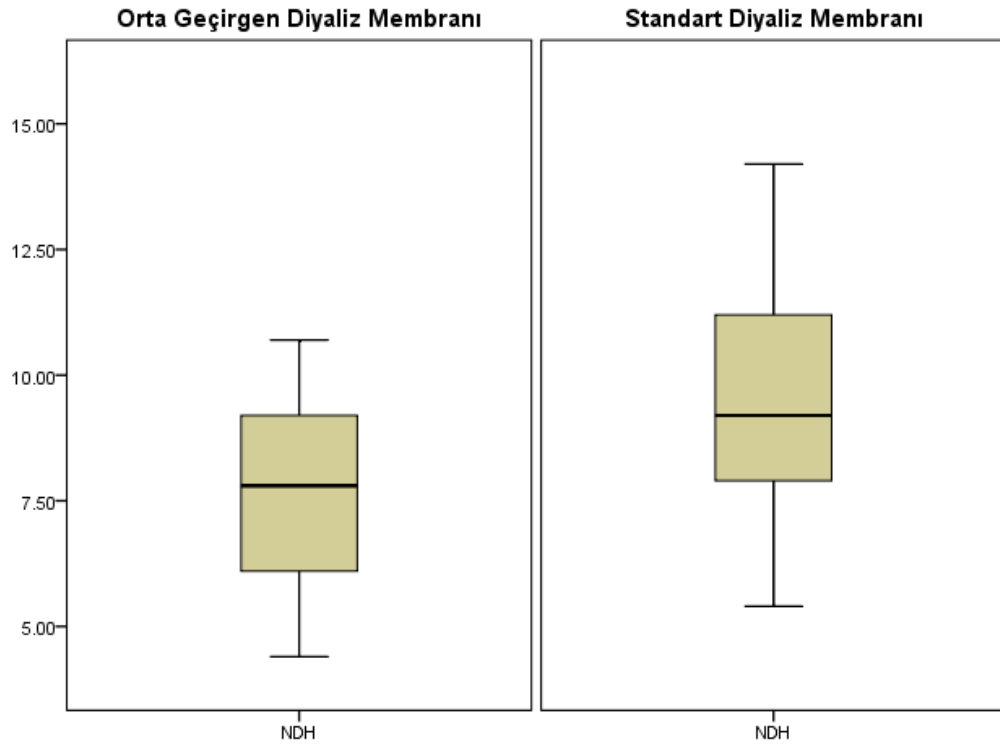
Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastalarda Mobil-O-Graph® ARCSolver algorithm cihazı ile ölçülen nabız dalga hızı (9.45 vs. 7.60 m/sn, $p=0.002$) ve augmentasyon indeksi (65.04 vs. 57.00, $p=0.04$) değerlerinin, orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü. (Tablo 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6)

Tablo 4.4. Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların arteriyel sertlik bulguları.

Özellik	Standart Diyaliz Membranı	Orta Geçirgen Diyaliz Membranı	p değeri
Nabız dalga hızı (NDH), m/sn	9.45 ± 2.24	7.60 ± 1.83	0.002
Augmentasyon indeksi (AI)	65.04 ± 14.82	57.00 ± 11.92	0.04



Şekil 4.5. Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların AI değerleri, $p=0.04$.



Şekil 4.6. Standart ve orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastaların NDH değerleri, $p=0.002$.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastalarda standart diyaliz membranı ile diyalize giren grup ile karşılaştırıldığında inflamatuvar belirteçlerde düşüklük sağlandığını göstermiştir.

Orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hasta grubunda CRP değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında CRP yüksekliğinin kardiyovasküler mortalitenin bir göstergesi olduğu ilk kez Bergström ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. (92) Gupta ve arkadaşlarının KBH hastaları ile yürüttüğü geniş kohort çalışmasında CRP düzeyleri ile böbrek fonksiyonları, albuminüri ve mortalite arasındaki anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (93) Orta geçirgen diyaliz membranları ile yapılan çeşitli çalışmalarda genişletilmiş hemodiyaliz yöntemi ile CRP düzeylerinin düşüşü gösterilmiştir. (34,86,94) Bizim çalışmamızda da elde edilen sonuçlar önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-18 düzeyinin KBH hastalarında, normal popülasyon ile karşılaştırıldığında artmış ve kardiyovasküler hastalık ve sağkalım ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. (32-34) Diyaliz hastalarında serum IL-18 düzeyleri vasküler hasar, hastaneye yatış ve genel mortalite ile ilişkilendirilmiştir. (95) Liu ve arkadaşlarının 75 diyaliz hastası ile prospektif olarak yürüttüğü, 31 aylık izlem süresine sahip bir çalışmada serum IL-18 düzeyinin sol ventrikül fonksiyonundan bağımsız olarak hastaneye yatış ve mortalite için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (96) Literatürde orta geçirgen diyaliz membranları ve IL-18 ilişkisini gösteren bir çalışma yer almamakla beraber bizim çalışmamızda, orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren grupta serum IL-18 düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Kronik inflamatuvar sürecin göstergesi olmakla birlikte, ek olarak endotelial disfonksiyon ile de ilişkilendirilen Pentraksin-3 molekülü diyaliz hastaları için vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler ve genel mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir. (43,97) Erken ve ileri evre KBH hastalarında PTX-3 ile endotelial disfonksiyon, albuminüri ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. (98,99) Literatürde orta geçirgen diyaliz membranları ve PTX-3 ilişkisini de gösteren bir çalışma yer

almamakla beraber bizim çalışmamızda orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hastalarda serum PTX-3 düzeyi daha düşük bulunmuştur.

KBH hastalarında serum ferritin düzeyi demir depolarının belirteci olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda buna ek olarak pozitif akut faz reaktanı olan ferritinin, hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. (100) Park ve arkadaşları, yaklaşık 1000 diyaliz hastası ile yürüttükleri prospektif çalışmada serum ferritin düzeyinin kardiyovasküler mortalite, infeksiyon ilişkili mortalite ve genel mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. (101) Lin ve arkadaşları da hemodiyaliz hastalarında serum ferritin düzeyi ile arteriyal sertlik arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymuştur. (102) Bizim çalışmamızda iki grubun Hb düzeyleri benzer olmakla beraber, orta geçirgen membran ile diyalize giren grupta ferritin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Günümüzde hemodiyaliz tedavisinin etkinliği evrensel olarak, üre gibi küçük, çözünebilir maddelerin klirensi hakkında fikir veren eKt/V ile değerlendirilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda etkin diyaliz tedavisi sağlanmasına rağmen ($eKt/V > 1$) diyaliz ile ilişkili birtakım komplikasyonlarda azalma olmadığı gözlenmiş ve molekül ağırlığı üreden büyük olan ve vücuttan temizlenmesi klasik hemodiyaliz yöntemleri ile genellikle tam olarak sağlanamayan üremik toksinler tanımlanmaya ve klinik ile ilişkilendirilmeye başlanmıştır. Diyaliz ilişkili amiloidozdan sorumlu olan β -2 mikroglobulin, orta molekül ağırlıklı üremik toksinler olarak literatürde yer alan bu grubun en eski ve bilinen örneğidir. Çeşitli çalışmalarda klasik düşük akımlı membranlar ile β -2 mikroglobulin atılımı sağlanamadığı, ancak orta ve yüksek geçirgen membranlar ile kıyaslandığında daha düşük miktarda olmakla beraber yüksek akımlı membranlar ve orta ve yüksek geçirgen membranlarda etkin β -2 mikroglobulin atılımı sağlandığı gösterilmiştir. (86) Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile benzer şekilde her iki membran ile yapılan hemodiyalizin etkinlikleri benzer iken, orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hasta grubunda serum β -2 mikroglobulin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Hemodiyaliz hastalarında arteriyal sertlik göstergesi olan NDH ile kardiyovasküler mortalite arasındaki direkt ilişki ilk olarak Blacher ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. (103) Ardından hemodiyaliz hastaları ile yapılan çeşitli kohortlarda NDH'nın mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu doğrulanmıştır.

(104,105) Hemodiyaliz hastaları ile yapılan farklı çalışmalarda da AI'nin kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (106–108) Bizim çalışmamızda, orta geçirgen diyaliz membranı ile diyalize giren hasta grubunda nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu literatür verilerini destekler niteliktedir. Orta geçirgen diyaliz membranı grubunda arteriyel sertlik belirteçlerinin daha düşük olarak saptanması, orta geçirgen membranın inflamasyonu baskılaması, endotel disfonksiyonunu azaltması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda standart ve orta geçirgen diyaliz membranları ile diyalize giren gruplarda kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi açısından transtorasik ekokardiyografik ölçümler ile elde edilen veriler toplanmış ve analiz edilmiş ancak her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum çalışmanın küçük bir hasta grubunu kapsaması ve kesitsel bir çalışma olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında kullanılan orta geçirgen diyaliz membranları inflamasyonda azalma ve endotel fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkili olabilir. Uzun dönemde bu membranlar ile diyaliz uygulanması hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler riski azaltabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Hemodiyaliz hastalarında, orta geçirgen diyaliz membranları ile uygulanan genişletilmiş hemodiyaliz inflamatuvar belirteçler olan CRP, IL-18 ve PTX-3 düzeylerini düşürebilir.
2. Hemodiyaliz hastalarında, orta geçirgen diyaliz membranları ile uygulanan genişletilmiş hemodiyaliz orta molekül ağırlıklı üremik bir toksin olan B-2 mikroglobulin düzeylerini düşürebilir.
3. Hemodiyaliz hastalarında, orta geçirgen diyaliz membranları ile uygulanan genişletilmiş hemodiyaliz arteriyal sertlik göstergesi olan nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi değerlerini düşürebilir.
4. Standart diyaliz membranları ile karşılaştırıldığında, orta geçirgen diyaliz membranları anti-inflamatuvar etkileri nedeni ile hemodiyaliz hastalarında uzun dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerinde avantaj sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [İnternet]. [a.yer 20 Haziran 2021]. Erişim adresi: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, vd. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 01 Ocak 2020;75(1):A6-7.
3. Kramer A, Boenink R, Stel VS, Santiuste de Pablos C, Tomović F, Golan E, vd. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. *Clinical Kidney Journal*. 01 Ocak 2021;14(1):107-23.
4. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, vd. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. Şubat 2020;395(10225):709-33.
5. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI VE TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ ORTAK RAPORU. 2019;159.
6. Yavuz Yeniçerioglu, Özkan Güngör, Mustafa Arıcı. *Temel Nefroloji*. 1. bs. C. 1. Ankara: Güneş Kitabevi; 2019. 408 s.
7. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Biló HJ, Chalmers J, Lambers Heerspink HJ, vd. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 10 Kasım 2012;380(9854):1662-73.
8. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, vd. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 10 Kasım 2012;380(9854):1649-61.
9. Cozzolino M, Galassi A, Pivari F, Ciceri P, Conte F. The Cardiovascular Burden in End-Stage Renal Disease. İçinde: Ronco C, editör. *Contributions to Nephrology* [İnternet]. S. Karger AG; 2017 [a.yer 05 Haziran 2021]. s. 44-57. Erişim adresi: <https://www.karger.com/Article/FullText/479250>

10. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, vd. Reduced Kidney Function as a Risk Factor for Incident Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JASN*. Nisan 2007;18(4):1307-15.
11. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. Haziran 2010;375(9731):2073-81.
12. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? *CJASN*. Mart 2008;3(2):505-21.
13. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and Nontraditional Risk Factors Predict Coronary Heart Disease in Chronic Kidney Disease: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JASN*. Şubat 2005;16(2):529-38.
14. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The Prevalence of Nontraditional Risk Factors for Coronary Heart Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med*. 06 Ocak 2004;140(1):9.
15. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney International*. 01 Kasım 2002;62(5):1524-38.
16. Wang TJ, Tofler GH, Jacques PF, Rifai N, Benjamin EJ, Vasan RS. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *The New England Journal of Medicine*. 2006;9.
17. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 16 Mart 2021;143(11):1157-72.
18. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 01 Haziran 2005;20(6):1048-56.
19. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The Impact of Reclassifying Moderate CKD as a Coronary Heart Disease Risk Equivalent on

- the Number of US Adults Recommended Lipid-Lowering Treatment. *American Journal of Kidney Diseases*. Ocak 2007;49(1):37-45.
20. Go AS, McCulloch CE. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *The New England Journal of Medicine*. 2004;10.
 21. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, vd. Cardiovascular Disease and Subsequent Kidney Disease. *Arch Intern Med*. 11 Haziran 2007;167(11):1130.
 22. Wadei HM, Textor SC. The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. *Nat Rev Nephrol*. Ekim 2012;8(10):602-9.
 23. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, vd. The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. Temmuz 2007;50(3):217-24.
 24. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 26 Kasım 2015;373(22):2103-16.
 25. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, vd. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. Mart 2021;99(3):S1-87.
 26. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 12 Haziran 2008;358(24):2560-72.
 27. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, vd. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 08 Ocak 2009;360(2):129-39.
 28. Riddle MC. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 24 Ağustos 2010;122(8):844-6.
 29. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, vd. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. Aralık 2018;14(12):727-49.
 30. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*. Mart 2017;18(1):29-40.

31. Shroff R, Speer T, Colin S, Charakida M, Zewinger S, Staels B, vd. HDL in Children with CKD Promotes Endothelial Dysfunction and an Abnormal Vascular Phenotype. *J Am Soc Nephrol*. Kasım 2014;25(11):2658-68.
32. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, vd. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International*. 01 Mayıs 1999;55(5):1899-911.
33. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and Protein-Energy Wasting in the Uremic Milieu. İçinde: Ronco C, editör. *Contributions to Nephrology* [Internet]. S. Karger AG; 2017 [a.yer 05 Haziran 2021]. s. 58-71. Erişim adresi: <https://www.karger.com/Article/FullText/479256>
34. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 01 Ekim 2018;33(suppl_3):iii35-40.
35. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Sonmez A, Ozgurtas T, vd. The Determinants of Endothelial Dysfunction in CKD: Oxidative Stress and Asymmetric Dimethylarginine. *American Journal of Kidney Diseases*. Ocak 2006;47(1):42-50.
36. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *Journal of Clinical Medicine*. Ağustos 2020;9(8):2359.
37. Dou L, Cerini C, Brunet P, Guilianelli C, Moal V, Grau G, vd. P-cresol, a uremic toxin, decreases endothelial cell response to inflammatory cytokines. *Kidney International*. Aralık 2002;62(6):1999-2009.
38. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, vd. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney International*. Şubat 2004;65(2):442-51.
39. Caglar K, Yilmaz MI, Sonmez A, Cakir E, Kaya A, Acikel C, vd. ADMA, proteinuria, and insulin resistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease. *Kidney International*. Ağustos 2006;70(4):781-7.
40. Zoccali C, Maas R, Cutrupi S, Pizzini P, Finocchiaro P, Cambareri F, vd. Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) response to inflammation in acute infections. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 05 Ocak 2007;22(3):801-6.

41. Festa A, D'agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney International*. Ekim 2000;58(4):1703-10.
42. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. :8.
43. Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, Bernhardt W, Schroder M, Pommer W, vd. Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 29 Mart 2007;22(8):2224-9.
44. PTX3 in small-vessel vasculitides: An independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. :10.
45. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [a.yer 04 Ekim 2021]. Erişim adresi: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0085253816305531?token=5F8F024DCB3575A14ABCC8F9A85585248916912DBB86EFE9394FBCB6D6FF1BBB03C6AED723F4DC84AB3799025B84FDF3&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211004153921>
46. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 01 Mart 2006;21(3):707-14.
47. Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P. The density of calcified plaques and the volume of calcium predict mortality in hemodialysis patients. *Atherosclerosis*. Temmuz 2016;250:166-71.
48. Ewence AE, Bootman M, Roderick HL, Skepper JN, McCarthy G, Epple M, vd. Calcium Phosphate Crystals Induce Cell Death in Human Vascular Smooth Muscle Cells: A Potential Mechanism in Atherosclerotic Plaque Destabilization. *Circulation Research* [Internet]. 29 Ağustos 2008 [a.yer 04 Ekim 2021];103(5). Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.108.181305>
49. Kataoka Y, Puri R, Hammadah M, Duggal B, Uno K, Kapadia SR, vd. Spotty calcification and plaque vulnerability in vivo: frequency-domain optical

- coherence tomography analysis. *Cardiovasc Diagn Ther.* Aralık 2014;4(6):460-9.
50. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology.* Mart 1990;15(4):827-32.
 51. Kauppila L. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 25 Temmuz 1997;132(2):245-50.
 52. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, vd. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 01 Haziran 2004;19(6):1480-8.
 53. Voelkl J, Cejka D, Alesutan I. An overview of the mechanisms in vascular calcification during chronic kidney disease: *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* Temmuz 2019;28(4):289-96.
 54. Tsai Y-C, Chiu Y-W, Tsai J-C, Kuo H-T, Hung C-C, Hwang S-J, vd. Association of Fluid Overload with Cardiovascular Morbidity and All-Cause Mortality in Stages 4 and 5 CKD. *CJASN.* 07 Ocak 2015;10(1):39-46.
 55. Hung S-C, Kuo K-L, Peng C-H, Wu C-H, Lien Y-C, Wang Y-C, vd. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney International.* Mart 2014;85(3):703-9.
 56. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giacone G, vd. Circulating Natriuretic Peptide Concentrations in Patients With End-Stage Renal Disease: Role of Brain Natriuretic Peptide as a Biomarker for Ventricular Remodeling. *Mayo Clinic Proceedings.* Kasım 2001;76(11):1111-9.
 57. Wang AY-M, Lam CW-K, Yu C-M, Wang M, Chan IH-S, Zhang Y, vd. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: An Independent Risk Predictor of Cardiovascular Congestion, Mortality, and Adverse Cardiovascular Outcomes in Chronic Peritoneal Dialysis Patients. *JASN.* Ocak 2007;18(1):321-30.

58. Massy ZA, Liabeuf S. From old uraemic toxins to new uraemic toxins: place of 'omics'. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 01 Ekim 2018;33(suppl_3):iii2-5.
59. Vanholder R, Glorieux G. The intestine and the kidneys: a bad marriage can be hazardous. *Clinical Kidney Journal*. 01 Nisan 2015;8(2):168-79.
60. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, vd. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney International*. Mayıs 2003;63(5):1934-43.
61. Falconi CA, Junho CV da C, Fogaça-Ruiz F, Vernier ICS, da Cunha RS, Stinghen AEM, vd. Uremic Toxins: An Alarming Danger Concerning the Cardiovascular System. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:667.
62. Wolley MJ, Hutchison CA. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 01 Ekim 2018;33(suppl_3):iii6-11.
63. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of Dialysis*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 812 s.
64. Graham T. VII. The Bakerian lecture.— On osmotic force. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 01 Ocak 1854;144:177-228.
65. Kolff WJ, Berk HThJ, Welle NM, van der LEY AJW, van DIJK EC, van NOORDWIJK J. The Artificial Kidney: a dialyser with a great area. *Acta Medica Scandinavica*. 1944;117(2):121-34.
66. Clark WR. Hemodialyzer Membranes and Configurations: A Historical Perspective. *Seminars in Dialysis*. Ekim 2000;13(5):309-11.
67. Ersoy FF. HEMODİYALİZDE KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER. :15.
68. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nature Reviews Nephrology*. Haziran 2018;14(6):394-410.
69. Lysaght MJ. Hemodialysis membranes in transition. *Contrib Nephrol*. 1988;61:1-17.
70. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibility of dialysis membranes: effects of chronic complement activation. *Kidney Int*. Ağustos 1984;26(2):194-200.

71. Lysaght MJ. Evolution of hemodialysis membranes. *Contrib Nephrol.* 1995;113:1-10.
72. Clark WR. Quantitative characterization of hemodialyzer solute and water transport. *Semin Dial.* Şubat 2001;14(1):32-6.
73. Clark WR, Gao D, Ronco C. Membranes for Dialysis. *Hemodialysis Technology.* 2002;137:70-7.
74. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* Eylül 1985;28(3):526-34.
75. Borah MF, Schoenfeld PY, Gotch FA, Sargent JA, Wolfsen M, Humphreys MH. Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int.* Kasım 1978;14(5):491-500.
76. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, Scribner BH. The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1971;17:81-91.
77. Cianciolo G, Colí L, La Manna G, Donati G, D'Addio F, Comai G, vd. Is beta2-microglobulin-related amyloidosis of hemodialysis patients a multifactorial disease? A new pathogenetic approach. *Int J Artif Organs.* Ekim 2007;30(10):864-78.
78. Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, Chiaramonte S, Fabris A, Feriani M, vd. Technical and clinical evaluation of different short, highly efficient dialysis techniques. *Contrib Nephrol.* 1988;61:46-68.
79. Glorieux G, Vanholder R. New Uremic Toxins – Which Solutes Should Be Removed? *Hemodiafiltration - A New Era.* 2011;168:117-28.
80. Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, Neri M, Lorenzin A, Martínez Rueda AJ. Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 01 Ekim 2018;33(suppl_3):iii41-7.
81. Maduell F. Hemodiafiltration. *Hemodial Int.* Ocak 2005;9(1):47-55.
82. Ronco C, Cruz D. Hemodiafiltration history, technology, and clinical results. *Adv Chronic Kidney Dis.* Temmuz 2007;14(3):231-43.
83. Ronco C. Hemodiafiltration: Evolution of a technique towards better dialysis care. *Contrib Nephrol.* 2011;168:19-27.

84. Sevinc M, Hasbal NB, Yilmaz V, Basturk T, Ahabap E, Sakaci T, vd. Comparison of Circulating Levels of Uremic Toxins in Hemodialysis Patients Treated with Medium Cut-Off Membranes and High-Flux Membranes: Theranova in Sisli Hamidiye Etfal (THE SHE) Randomized Control Study. *Blood Purification*. 2020;49(6):733-42.
85. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson L-G, Beck W, Amdahl M, Lechner P, vd. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 01 Eylül 2016;gfw310.
86. Zweigart C, Boschetti-de-Fierro A, Hulko M, Nilsson L-G, Beck W, Storr M, vd. Medium Cut-Off Membranes - Closer to the Natural Kidney Removal Function. *The International Journal of Artificial Organs*. Temmuz 2017;40(7):328-34.
87. Kim TH, Kim S, Kim TY, Park HY, Jung KS, Lee MH, vd. Removal of large middle molecules via haemodialysis with medium cut-off membranes at lower blood flow rates: an observational prospective study. *BMC Nephrology* [Internet]. Aralık 2020 [a.yer 05 Haziran 2021];21(1). Erişim adresi: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1669-3>
88. Hutchison CA, Wolley M. The Rationale for Expanded Hemodialysis Therapy (HDx). İçinde: Ronco C, editör. *Contributions to Nephrology* [Internet]. S. Karger AG; 2017 [a.yer 05 Haziran 2021]. s. 142-52. Erişim adresi: <https://www.karger.com/Article/FullText/479262>
89. Ronco C. The Rise of Expanded Hemodialysis. *Blood Purification*. 2017;44(2):I-VIII.
90. Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, Neri M, Lorenzin A, Martínez Rueda AJ. Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 01 Ekim 2018;33(suppl_3):iii41-7.
91. Florens N, Juillard L. Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 01 Ekim 2018;33(suppl_3):iii48-52.
92. BERGSTROM J. Elevated serum-C reactive protein is strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis (HD) (abstract). *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:573.

93. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, vd. Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CKD in CRIC. *CJASN*. Aralık 2012;7(12):1938-46.
94. Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, vd. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients—A Randomized Controlled Clinical Trial. Eller K, editör. *PLOS ONE*. 13 Ocak 2017;12(1):e0169024.
95. Chang C-H, Fan P-C, Lin C-Y, Yang C-H, Chen Y-T, Chang S-W, vd. Elevation of Interleukin-18 Correlates With Cardiovascular, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Events: A Cohort Study of Hemodialysis Patients. *Medicine*. Ekim 2015;94(42):e1836.
96. Liu Y-W, Su C-T, Chang Y-T, Tsai W-C, Su Y-R, Wang SPH, vd. Elevated Serum Interleukin-18 Level Is Associated with All-Cause Mortality in Stable Hemodialysis Patients Independently of Cardiac Dysfunction. Stuber M, editör. *PLoS ONE*. 05 Mart 2014;9(3):e89457.
97. Hashemi J, Joshaghani H-R, Akaberi A, Hesari Z, Ghanbari R, Mohammadzadeh M, vd. Potential Correlation Between Circulating Fetuin-A and Pentraxin-3 With Biochemical Parameters of Calcification in Hemodialysis Patients. *Arch Iran Med*. 2017;20(12):4.
98. Suliman ME, Yilmaz MI, Carrero JJ, Qureshi AR, Saglam M, Ipcioglu OM, vd. Novel Links between the Long Pentraxin 3, Endothelial Dysfunction, and Albuminuria in Early and Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. Temmuz 2008;3(4):976-85.
99. Valente MJ, Rocha S, Coimbra S, Catarino C, Rocha-Pereira P, Bronze-da-Rocha E, vd. Long Pentraxin 3 as a Broader Biomarker for Multiple Risk Factors in End-Stage Renal Disease: Association with All-Cause Mortality. *Mediators of Inflammation*. 16 Haziran 2019;2019:1-12.
100. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. Temmuz 2017;238:151-8.
101. Park KS, Ryu GW, Jhee JH, Kim HW, Park S, Lee SA, vd. Serum Ferritin Predicts Mortality Regardless of Inflammatory and Nutritional Status in

- Patients Starting Dialysis: A Prospective Cohort Study. *Blood Purif.* 2015;40(3):209-17.
102. Lin K-C, Tsai M-Y, Chi C-L, Yu L-K, Huang L-H, Chen C-A. Serum ferritin is associated with arterial stiffness in hemodialysis patients: results of a 3-year follow-up study. *Int Urol Nephrol.* Kasım 2015;47(11):1847-53.
 103. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease. *Circulation.* 11 Mayıs 1999;99(18):2434-9.
 104. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 26 Ekim 2016;5(11):e004271.
 105. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, vd. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA.* 27 Mart 2002;287(12):1548-55.
 106. Mukai H, Svedberg O, Lindholm B, Dai L, Heimbürger O, Barany P, vd. Skin autofluorescence, arterial stiffness and Framingham risk score as predictors of clinical outcome in chronic kidney disease patients: a cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 01 Mart 2019;34(3):442-8.
 107. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. *Hypertension.* 01 Eylül 2001;38(3):434-8.
 108. Garnier A-S, Briet M. Arterial Stiffness and Chronic Kidney Disease. *Pulse.* 01 Mart 2016;3(3-4):229-41.