

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı  
Prof. Dr. Ali DEMİR**

**AMİLOİDOZU OLAN VE OLMAYAN HEMODİYALİZ HASTALARININ  
ARTERİOVENÖZ FİSTÜL YETERSİZLİĞİ YÖNÜNDEN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Memduh CAYMAZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Halil Zeki TONBUL**

**KONYA  
2010**

# İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>KRONİK BÖBREK HASTALIĞI</b> .....	<b>3</b>
Tanımı ve sınıflandırılması .....	3
Epidemiyolojisi .....	3
Etiyolojisi .....	5
Risk faktörleri .....	6
Doğal süreci ve ilerlemesi .....	6
Fizyopatoloji, klinik, laboratuvar ve komplikasyonlar .....	7
Sodyum metabolizması .....	8
Su metabolizması .....	8
Potasyum metabolizması.....	8
Asit metabolizması.....	8
Üre, kreatinin, ürik asit metabolizması .....	8
Kalsiyum, fosfat ve vitamin D metabolizması.....	9
Beta 2 mikroglobulin .....	9
Hematolojik değişiklikler .....	9
Gastrointestinal sistem değişiklikleri .....	10
Endokrin sistem ve metabolizma değişiklikleri.....	10
Nöromuskuler sistem değişiklikleri.....	10
Dermatolojik değişiklikler .....	10
İskelet sistemi değişiklikleri.....	10
Kardiyovasküler sistem değişiklikleri.....	11
Tedavisi .....	11
Arteriovenöz fistül .....	12
<b>AMİLOİDOZ</b> .....	<b>16</b>
Tanımı .....	16
Etiyolojisi, sınıflaması ve epidemiyolojisi.....	17
Klinik özellikleri.....	18
Böbrek tutulumu.....	18
Kardiyovasküler sistem tutulumu .....	18
Gastrointestinal sistem tutulumu.....	19
Sinir sistemi tutulumu.....	19
Cilt tutulumu.....	19
Kas iskelet sistemi tutulumu .....	19
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>20</b>
<b>BULGULAR</b> .....	<b>22</b>
<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>29</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>34</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>38</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>46</b>

## KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADMA	asimetrik dimetilarginin
AKEİ	anjiotensin konverting enzim inhibitörü
ASA	asetilsalisilik asit
AVF	arteriovenöz fistül
BKİ	beden kütle indeksi
BS	brakiosefalik
Ca	kalsiyum
CREDIT	Chronik Renal Disease In Turkey
CRP	C reaktif protein
DEY	damar erişim yolu
DKB	diyastolik kan basıncı
DM	diabetes mellitus
EPO	eritropoetin
GFH	glomerüler filtrasyon hızı
HD	hemodiyaliz
HT	hipertansiyon
KBH	kronik böbrek hastalığı
KBY	kronik böbrek yetmezliği
KKB	kalsiyum kanal blokeri
KY	kalp yetmezliği
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NIH	neointimal hiperplazi
NO	nitrik oksid
P	fosfor
PD	periton diyalizi
PTH	parathormon
RRT	renal replasman tedavisi
RS	radiosefalik
RT	renal transplantasyon
SDBY	son dönem böbrek yetmezliği
SKB	sistolik kan basıncı

## GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığının (KBH) sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır ve ciddi bir boyuta ulaşarak artık halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. KBH, ilerlemesi yavaşlatılabilsede, hasta kaybedilmediği takdirde kaçınılmaz olarak son dönem böbrek yetmezliğiyle (SDBY) sonuçlanmaktadır. SDBY'li hastalara renal replasman tedavisi (RRT) yapılması zorunludur. Bu hastalarda en iyi RRT şekli renal transplantasyondur (RT). Ancak hemodiyaliz (HD) dünyada en sık kullanılan RRT şeklidir. Sürekli HD yapılabilmesi için hastaların kalıcı bir damar erişim yoluna (DEY) ihtiyaçları vardır. İlk tercih hastanın kendi damarlarıyla oluşturulan arteriovenöz fistüldür (AVF). Çünkü fonksiyonel olarak daha üstündür, daha uzun ömürlüdür, komplikasyon oranı düşüktür, daha az girişim gerektirir ve daha az maliyetlidir. SDBY'li hastaların hastaneye yatışlarının ve morbiditelerinin en önemli nedeni DEY ile ilgilidir. Tedavi kılavuzları HD hastalarının yaşam kalitelerini yükseltmenin primer çözümünün AVF oluşturulması olduğunu vurgulamakta ve AVF oranının artırılması gerektiğini bildirmektedir. AVF yetersizliğine neden olan birçok faktör vardır.

Amiloidozlar dokularda ilerleyici disfonksiyona neden olan bir hastalık grubudur. Ülkemizde ailesel Akdeniz ateşinin sık görülmesi nedeniyle amiloidoz sık görülmektedir. Türkiye'de SDBY hastalarının etiyolojilerinin yaklaşık %2.1'inden amiloidoz sorumludur. Amiloid proteinler damar duvarında birikmektedir. Amiloidozlu hastalarda böbrek hastalığından bağımsız olarak damar morfolojisinin bozuk olduğu ve endotelial disfonksiyon çalışmalarda gösterilmiştir. Klinik gözlemlerde amiloidozlu hastaların hipotansif oldukları tesbit edilmektedir. Tüm bu sayılan faktörler; bozuk damar morfolojisi, endotelial disfonksiyon ve hipotansiyon fistül yetersizliğine neden olan faktörlerdir. Literatürde AVF yetersizliğine neden olan faktörlerle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır ancak, amilozlu hastaların AVF'lerinde daha fazla yetersizlik görülüp görülmediğine veya amiloidozun AVF yetersizliğine etkisi olup olmadığına dair bir çalışmaya rastlamadık ve bunun üzerine bu çalışmayı planladık. Çalışmamızda amiloidozlu hastalarda daha fazla AVF açılıp açılmadığını ve buna bağlı olarak amiloidozun AVF yetersizliğine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Eğer amiloidozlu hastaların AVF açılma ve yetersizlik oranları daha yüksek ise bu biz klinisyenleri hastalarda fistül açılmadan

nce ve açıldıktan sonra ek tedbirler almaya ve fistülün takibinde daha dikkatli olmaya sevkedecektir.

# GENEL BİLGİLER

## KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

### Tanımı ve sınıflandırılması

Kronik hastalıklar tüm dünyayı tehdit eden önemli bir tehlike oluşturmaktadır. Bunlar arasında sıklığı giderek artan hastalıklardan biri de KBH'dir (1). KBH; etiyojisi ne olursa olsun üç aydan uzun süre glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olması ve/veya üç aydan uzun süre böbrek hasarı bulgularının olmasıdır. KBH ifadesi böbrek fonksiyonlarının iyi korunduğu, böbrek hasarının başlangıcından itibaren tüm böbrek hastalıkları spektrumunu kapsamaması amacıyla kronik böbrek yetmezliği (KBY) yerine kullanılmıştır (2, 3).

GFH ölçümünde altın standart inülin klirensidir. Genç erişkin erkeklerde değeri 127±20 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>, kadınlarda 118±20 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'dir ve 45 yaşından itibaren her yıl 1 ml/dk azalır. Ancak inülin klirensinin ölçümü masraflı ve pratik olmayan bir metoddur (2). GFH'nin hesaplanması için klinik pratikte en çok kullandığımız metod serum kreatinin ölçümüne dayanan Cockcroft-Gault ve daha az hata payı olan Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışma formülleridir (4, 5, 6) (Tablo 1).

Böbrek hasarı bulguları; patolojik, idrar, kan ve görüntüleme testlerindeki anormalliklerdir (proteinüri, glomerüler hematüri, polikistik görünüm gibi) (3, 7).

KBH şiddetine göre evrelendirilmiştir (Tablo 2). Evre 1 KBH GFH'nin iyi korunduğu (≥90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ancak böbrek hasarının var olduğu evredir. Evre 2 KBH'de böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH (60-89 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) vardır. Evre 3 KBH'de orta derecede GFH azalması (30-59 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) vardır. Evre 4 KBH'de ciddi derecede GFH azalması (15-29 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) vardır. Evre 5 KBH ise son dönem böbrek yetmezliği dönemidir (GFH <15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ve RRT'nin gerekli olduğu evredir (2, 3).

### Epidemiyolojisi

SDBY prevalansı ve insidansı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Türkiye'de 2006 yılı için SDBY prevalansı milyon nüfus başına 578, insidansı ise 186'dır. Bu sayılar Amerika Birleşik Devletleri (ABD) için sırasıyla yaklaşık 1600 ve 360'dır.

**Tablo 1** GFH hesaplanmasında kullanılan formüller

Cockcroft-Gault	$(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık} / 72 \times \text{skr}$ x (0.85 kadın ise)
MDRD (altı değişkenli)	$170 \times \text{skr}^{-0.999} \times \text{yaş}^{-0.176} \times \text{sun}^{-0.170} \times \text{salb}^{0.318}$ x (0.762 kadın ise) x (1,18 siyah ise)
MDRD (beş değişkenli)	$270 \times \text{skr}^{-1.007} \times \text{yaş}^{-0.180} \times \text{sun}^{-0.169}$ x (0.755 kadın ise) x (1.178 siyah ise)
MDRD (dört değişkenli)	$186.3 \times \text{skr}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203}$ x (0.742 kadın ise)x (1.212 siyah ise)

skr:serum kreatinin mg/dl    salb:serum albumin g/dl    sun:serum üre nitrojen mg/dl

**Tablo 2** KBH evrelemesi ve tanımları

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya yüksek GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede GFH azalması	30-59
4	Ağır derecede GFH azalması	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15

Ülkemizde ve dünyada SDBY prevalansı ve insidansı giderek artmaktadır. Ülkemizde son 10 yıldaki artış prevelansta 5 kat, insidansta 2 kattır ve bu artış hızı batı ülkelerindekinin 2 katıdır (8). Artan hasta sayısı yalnızca son döneme erişmiş hastalarla sınırlı değildir. Gerçek tehdit veya buzdağının altındaki tehlike, KBH'nin erken evrelerinde (Evre 1-4) olan hasta sayısıdır. KBH'nin erken evrelerinde olan hasta sayısının ABD'de diyaliz tedavisi gören hastalardan yaklaşık 50 kat daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bu değeri rakamlarla ifade etmek gerekirse, ABD'de yaklaşık 350.000 diyaliz hastası varken, KBH'nin erken evrelerindeki hasta sayısının yaklaşık 19 milyon (erişkin nüfusun %11'i) olduğu tahmin edilmektedir (9). Ülkemizde KBH prevalansını belirlemeye yönelik Chronic Renal Disease in

Turkey (CREDIT) çalışması ön final raporuna bakıldığında; 18 yaş üstü, erken evreleride içeren KBH oranı %15.7'dir. KBH'nin evrelerine göre prevalansı tablo 3'te gösterilmiştir (10).

**Tablo 3** KBH evrelerinin prevalansı

Evre	1	2	3	4	5
Prevalans (%)	5.43	5.15	4.67	0.27	0.15

### Etiyolojisi

KBH'nin etiyojisinde birçok neden vardır ve etiyojik nedenlerin sıklığı ülkeler arasında belirgin farklılık göstermektedir (11) (tablo 4). Etiyojik nedenlerin sıklığı ülkeler arasında fark etmekle birlikte SDBY'ye götüren en önemli nedenler diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve glomerülonefrittir. Ülkemizde 2008 yılı sonu itibarıyla mevcut SDBY hastalarının etiyojilerinin dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir (12).

**Tablo 4** Ükelere göre KBH etiyojileri (veriler 2001 yılı ve daha öncesine aittir)

Hastalık	Avrupa (%)	ABD (%)	Türkiye (%)
DM	12	44.9	21.99
HT	10	26.8	14.8
Glomerülonefrit	25	8.8	19.3
Polikistik böbrek hastalığı	8	2.3	5
Ürolojik nedenler	19	1.7	7.4
Diğer nedenler	11	11.1	7.8
Nedeni belirsiz	15	4.3	23.8

**Tablo 5** Türkiye’de 2008 yılı sonu itibarıyla kronik HD programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı

Etiyolojik neden	%
DM	27.9
HT	26.4*
Glomerülonefrit	8.7
Polikistik Böbrek Hastalığı	4.4
Pyelonefrit	4.2
Amiloidoz	2.1
Renovasküler hastalık	1.2
Diğer nedenler, nedeni bilinmeyenler ve bilgi olmayanlar	25.1

\*Burada görülen hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

### **Risk faktörleri**

KBH’ye yatkınlık oluşturan ve gelişimi için potansiyel risk oluşturan çeşitli faktörler vardır (13) (Tablo 6). HT, DM ve kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan hastalar KBH açısından en yüksek riskli ve öncelikle taranması gereken gruptur (7).

### **Doğal süreci ve ilerlemesi**

KBH’nin ilerlemesi ve GFH değerinde düşme çok değişkendir. Hastaların büyük çoğunluğunda ilerleme hiç olmaz ya da çok az olurken hastalar kaybedilirler (14). KBH’nin ilerleme hızı altta yatan primer hastalık ve bu hastalığa eşlik eden durumlar, uygulanan tedaviler, bu tedavilere yanıt ve altta yatan hastalığın aktivitesiyle doğrudan ilişkisi olmayan birçok sekonder faktörden etkilenmektedir (15). HT, DM’liler için kötü glisemik kontrol, proteinüri ve olasılıkla dislipidemi ve sigara KBH’nin progresyon hızını arttıran faktörlerden en önemlileridir (3). Diyabetik böbrek hastalığı, glomerüler hastalıklar ve polikistik böbrek hastalığında; hipertansif ve tübülointertisyel böbrek hastalıklarına göre GFH değeri daha hızlı düşmektedir (14). Bazı KBH’lerde renal fonksiyonun progresif bozulmasında genlerin etkili olduğu gösterilmiştir (16). Yetişkin bir hastada serum kreatinini yaklaşık 3 mg/dl düzeyine ulaşırsa birkaç yıldan 25 yıla kadar bir süre içerisinde

SDBY'ye ilerlemesi olasıdır. Bu ilerleme uygun bir tedavi ile belirgin bir şekilde yavaşlatılabilir (17).

**Tablo 6** KBH yatkınlığı ve KBH gelişimi için potansiyel risk faktörleri

Klinik faktörler	Sosyodemografik faktörler
DM	İleri yaş
HT	ABD'de etnik azınlık
KVH	Çeşitli kimyasal ve çevresel koşullara maruziyet
Hiperlipidemi	Düşük gelir ve düşük eğitim
Obezite, metabolik sendrom	
Sigara	
HIV, HCV	
Otoimmün hastalık	
Sistemik- idrar yolu enfeksiyonu	
Üriner sistem taş hastalığı	
Neoplazi	
KBH aile öyküsü	
Akut böbrek yetmezliği öyküsü	
Böbrek kitlesinde azalma	
Nefrotoksik ajanlara maruz kalma	
Düşük doğum ağırlığı	

### **Fizyopatoloji, klinik, laboratuvar ve komplikasyonlar**

KBH'nin fizyopatolojisi altta yatan etiyolojik hastalığa spesifik başlatıcı mekanizmaları ve renal kitlenin uzun sürede azalması sonucu ortaya çıkan ilerleyici mekanizmaları içerir. Renal kitledeki bu azalma geriye kalan nefronların fonksiyonlarında artma ve hipertrofiye neden olur. Kompanse etme amaçlı bu hipertrofi vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif olayları başlatır. Geriye kalan nefronların fonksiyonlarını kaçınılmaz bir şekilde

azaltan bu patolojik olaylar altta yatan veya sebep olan hastalık inaktif hale gelse bile devam eder.

KBH'nin erken dönemlerinde bulgular ancak laboratuvar düzeyindedir. KBH'nin ileri evrelerinde görülen kompleks, multiorgan disfonksiyonundan kaynaklanan belirtilere üremi denir (16). Klinik olarak üremik tablo, birikim gösteren solütlerin direkt veya çeşitli faktörlerle etkileşmesi sonucu gelişen, sistemik bir zehirlenme olarak tanımlanabilir (18). Üremi nedeniyle oluşan değişiklikler çok iyi tanımlanmasına rağmen bu metabolik değişikliklerden sorumlu üremik toksinler iyi tanımlanmamıştır (19).

### **Sodyum metabolizması**

KBY'li hastalarda GFH % 10'un altına düşse bile sodyum atılımı halen normaldeki kadardır. İlerleyici nefron kaybında kısmen altta yatan nefrolojik hastalığa (glomerüler, tübülointerstisyel), verilen diüretik tedaviye, kalp yetmezliği (KY) ve siroz gibi ek hastalıklara bağlı olarak sodyum birikimi, kaybı yada normal sodyum dengesi olabilir (16).

### **Su metabolizması**

Serbest su klirensi KBY'nin ileri evrelerine kadar korunur ancak hastalar hipervolemiye ve hipovolemiye yatkındırlar (11). Aslında stabil durumda olan çoğu KBY'li hastada aşikar olmasada vücudun total sodyum ve su yükü hafif düzeyde artmıştır (16).

### **Potasyum metabolizması**

Genellikle GFH 10 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düşmedikçe ve ek bir neden yoksa klinik olarak anlamlı potasyum yüksekliği gelişmez (16).

### **Asit metabolizması**

GFH 25 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düşünce arteriyel pH, plazma bikarbonat ve arteriyel karbondioksit basıncında düşme gerçekleşir ve artmış anyon açıklı metabolik asidoz gelişir. KBY'de gelişen metabolik asidoz genellikle fazla asit üretimine bağlı gelişmez, daha çok amonyagenez ve dolayısıyla bikarbonat oluşumunu sınırlayan nefron kaybı sonucu gelişir (20).

### **Üre, kreatinin, ürik asit metabolizması**

Serum üre ve kreatinin değerleri ile GFH'deki değişim ters orantılıdır, GFH düştükçe bu maddelerin serum değerleri yükselmektedir.

Üre üretimi vücutta sabit değildir ve birçok faktörden etkilenmektedir. Glomerülden filtre olan ürenin yaklaşık % 40-50'si tübüler reabsorbsiyona uğrar.

Üre tek başına GFH ile ilgili bilgi vermemektedir. Üre klirensi ileri evre böbrek hastalarında GFH'yi olduğundan daha düşük gösterir.

Kreatininin kaynağı kas kütlesi, daha az olarak diyetle alınan et, %15 oranında tübül sekresyona uğrar (21). Pratikliği ve giderinin düşüklüğü nedeniyle böbrek fonksiyonunun standart laboratuvar ölçüsü olarak kullanılmaktadır. Ancak hafif ve orta dereceli KBH'yi saptamada yetersizdir (22). Kreatinin klirensi GFH'yi her zaman olduğundan yüksek gösterir. İleri evre KBH'de ise GFH'nin 2 katına ulaşabilmektedir (21).

KBY'li hastalarda yetmezliğin başlaması ile birlikte ürik asit seviyesi de yükselmeye başlar (23).

### **Kalsiyum, fosfat ve vitamin D metabolizması**

GFH düşmeye başladığı andan itibaren renal tübüllerden fosfor (P) atılımı azalır, iyonize kalsiyum (Ca) düşer. Hiperfosfatemi ve iyonize Ca düşüklüğü parathormon (PTH) düzeyini artırır. PTH'nin fosfatürik etkisi ile Ca ve P arasındaki denge yeniden kurularak kandaki normal seviyeleri korunur. Ancak GFH 30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düşünce serum P düzeyi yükselmeye başlar. Aynı zamanda böbrek tarafından sentezlenmekte olan kalsitriol azalmaya başlar ve barsaktan Ca emilimi de bununla beraber azalır. Yani hastada hiperfosfatemi, hipokalsemi, PTH yüksekliği ve kalsitriol eksikliği vardır (11). Plazma Ca, P, CaxP düzeyleri, hiperparatiroidi ve vitamin D tedavisi vasküler kalsifikasyonla ilişkili bulunmuştur (24).

### **Beta 2 mikroglobulin**

Nükleuslu hücreler tarafından yapılan ve glomerülden serbestçe atılan, tübüllerde parçalanmış bir proteindir (11). Bu proteinin temizlenmesi diyalize giren üremik hastalarda engellenmekte ve dokularda birikerek diyaliz amiloidozuna neden olmaktadır (19).

### **Hematolojik değişiklikler**

Anemi GFH 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düşünce ortaya çıkar. Ana nedeni eritropoetin (EPO) eksikliğidir. Hemoliz, kan kayıpları, demir, folat ve kobalamin eksikliği, inflamasyon ve enfeksiyon diğer nedenlerdir. Trombosit fonksiyon bozukluğu ve kanama zamanında uzama görülebilir (25). Enfeksiyonlara artmış eğilimle sonuçlanan lökosit fonksiyon bozukluğu da gösterilmiştir (26).

## **Gastrointestinal sistem değişiklikleri**

İştahsızlık, bulantı, kusma ileri evre KBH'de sıktır. Özellikle sabahları kusmanın eşlik etmediği bulantılar tipiktir. Ağızda metalik tat sıktır ve üremik fetor görülebilir. Ağızda ürenin amonyağa dönüşmesi ile ilişkilidir. Stomatit, gastrit, enterit gelişebilir ve gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde ülserasyon oluşabilir. Peptik ülser hastalığı üremik hastalarda sıktır. Gastrointestinal problemler genellikle diyalize cevap verirler. HBV ve HCV enfeksiyonları diğer sorunlardır.

## **Endokrin sistem ve metabolizma değişiklikleri**

KBH'de artmış insülin düzeyi ve insülin direnci mevcuttur. İnsülin ve glukoz kullanımına yanıt bozulmuştur. Böbreğin insülin ve glukagon katabolizmasındaki rolünün azalması, nitrojen solütlerinin birikimi, fiziksel inaktivite ve oksidatif stres sorumludur (16, 27).

GFH özellikle 50 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına indiğinde lipid metabolizmasında anormallikler ortaya çıkmaya başlar. Kendini apoprotein A içeren lipoproteinlerde azalma, apoprotein B içeren lipoproteinlerde artma şeklinde gösterir (trigliserid, total kolesterol, VLDL, LDL, IDL, Lipoprotein (a) yüksekliği ve HDL düşüklüğü). Lipoprotein lipaz, hepatik lipaz, lesitin kolesterol açıl transferaz enzimlerinin aktivitelerindeki bozukluk başlıca nedenleridir (28, 29).

Kadınlarda ve erkeklerde üreme sisteminde anormallikler görülür. Kadınlarda hamilelik şansı azalmıştır, spontan abortus, sekonder amenore ve disfonksiyonel uterin kanama, erkeklerde ise impotans ve infertilite sık görülür (18).

## **Nöromuskuler sistem değişiklikleri**

Konsantrasyon eksikliği, uykusuzluk, periferik nöropatiye bağlı semptomlar, huzursuz bacak sendromu, kramplar ve kas fasikülasyonları, pleji ve myopati görülebilir (16).

## **Dermatolojik değişiklikler**

Hastaların hemen hepsinde anemi ve idrarla atılamayan ürokrom pigmenti nedeniyle deri kirliliği koyu kahverengidir. Deri sıklıkla kurudur. İleri evrede kaşıntı görülebilir (23).

## **İskelet sistemi değişiklikleri**

Ca, P ve vitamin D metabolizmasındaki bahsedilen değişikliklerden dolayı tümüne renal osteodistrofi denilen metabolik kemik hastalıkları meydana gelir.

## **Kardiyovasküler sistem değişiklikleri**

KBH ve SDBY'de en sık ölüm nedeni KVH'dir. KBH'nin çok erken dönemlerinde bile kardiyovasküler mortalite artmıştır.

HT, DM, dislipidemi, ileri yaş gibi geleneksel risk faktörlerinin yanında anemi, albuminüri, Ca/P metabolizması bozukluğu, homosistein yüksekliği, sempatik aktivitede artış, hücre dışı sıvı volümünde artış, inflamasyon, hiperkoagülabilité, vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu gibi geleneksel olmayan diğer risk faktörleri nedeniyle KVH riski artmıştır.

Böbrek yetmezlikli hastalarda özellikle arteriyel vasküler hastalık ve kardiyomiyopati görülür. Klinik görünüm ise çoğunlukla iskemik kalp hastalığı ve KY şeklindedir (30, 31,32).

### **Tedavisi**

Güncel yaklaşımlarımıza göre KBH'nin tedavisi, böbrek fonksiyon bozukluğunun geri dönüşlü nedenlerinin düzeltilmesi, ilişkili komplikasyonların tedavisi, zamanında ve etkin RRT'nin planlanması yanında renal hasarın ilerlemesinin yavaşlatılması ve önlenmesi basamağını da içermektedir (2, 15).

GFH 30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düştüğü zaman hasta ve hasta yakınlarına nefrolog tarafından RRT seçenekleri anlatılmalı ve tedavi yöntemi birlikte seçilmelidir. SDBY'li hastalarda (evre 5, GFH <15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) RRT'ye başlanmalıdır. Bazı klinik durumlarda ve komplikasyonlarda daha erken başlanabilir (33).

RRT seçenekleri HD, periton diyalizi (PD) ve RT'dir. SDBY'li hastalarda en iyi tedavi şekli RT'dir. Ancak donör kısıtlılığı nedeni ile HD ve PD en önemli tedavi yöntemidir. RRT'nin başlangıç seçimi tartışmalıdır. Çünkü bu konuda net ve yol gösterici bir görüş oluşturulamamıştır (34).

HD dünyada en sık kullanılan RRT şeklidir. Ülkemizde kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) %74.5'u HD ile takip edilmektedir (12).

Sürekli HD yapılabilmesi için hastaların kalıcı bir DEY'e ihtiyaçları vardır. İdeal bir DEY yeterli diyaliz akımını sağlamalı, uzun ömürlü olmalı ve düşük komplikasyon oranına sahip olmalıdır. SDBY'li hastaların hastaneye yatışlarının ve morbiditelerinin en önemli nedeni DEY ile ilgilidir.

DEY için; hastanın kendi damarları ile oluşturulan AVF (otojen, primer, nativ AVF olarak da isimlendirilir) tercih edilir. Sentetik ya da biyolojik materyalin kullanıldığı arteriovenöz greft ve kalıcı katater diğer seçeneklerdir.

AVF daha az tromboz oranına sahiptir.

Daha az girişim ile daha uzun bir süre kullanım sağlar. Greftler fistüllere göre 3-7 kat daha fazla müdahale gerektirir. Fistülün oluşturma ve bakım maliyeti daha düşüktür.

Fistüllerde enfeksiyona daha az rastlanır. DEY enfeksiyonları SDBY hastalarında önde gelen ikinci ölüm nedenidir.

AVF artmış sağ kalım ve azalmış hastaneye yatışla ilişkilidir. Graft ve kataterle diyalize giren hastalar fistül hastalarına göre daha fazla mortalite riskine sahiptir. Epidemiyolojik kanıtlar artmış fistül kullanımının mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir.

Bütün bu nedenlerden dolayı DEY için ilk tercih AVF'dir (35). Tedavi kılavuzları HD hastalarının yaşam kalitelerini yükseltmenin primer çözümünün AVF oluşturulması olduğunu vurgulamakta ve AVF oranının artırılması gerektiğini bildirmektedir (36). Ülkemizde kronik HD hastalarının %85.4'ü AVF ile HD'ye girmektedir (12). Bu oran Kanada'da %50, ABD'de %47, Japonya'da %91, Fransa'da %74'tür (37). AVF oranının en az %50 olması önerilmektedir (38).

Evre 4-5 KBH hastalarının ön kol ve üst kol damarları, uygun DEY için, vene girme veya intravenöz katater, subkavyen ven ve periferik santral katater girişimlerinden korunmalıdır (35).

### **Arteriovenöz fistül**

AVF tahmini HD tarihinden altı ay önce açılmalıdır.

AVF için öncelikle dominant olmayan üst ekstremitenin en distal yeri tercih edilmelidir. Aslında en distalden başlanmasının önerilmesinin arkasında randomize çalışmalar yoktur ancak iyi bir cerrahi pratik bunu gerektirir. Arteriyalize olmuş uzun bir vene sahip olmak için ve girişim başarısız olduğu takdirde başka girişimlere de yer bırakmak için en distalden başlanması önerilmektedir (35, 39-41). Periferden santrale doğru radiosefalik (RS) AVF (öncelikle enfiye çukuru bölgesinde snuff box, ardından el bileği styloid çıkıntı düzeyinde Brescia-Cimino, ardından yüksek radial-sefalik), dirsek bölgesinde brakiosefalik (BS) AVF ve bazilik ven transpozisyonu sırası önerilmektedir. Bahsedilen AVF bölgelerinin birbirlerine; başarı oranları, olgunlaşma süreleri, sağladıkları kan akımları, uzun dönem açık

kalmaları, komplikasyonları, cerrahi girişimin zorluğu yönünden ve kozmetik açıdan avantajları ve dezavantajları vardır.

Radiosefalik AVF'nin avantajları şunlardır; oluşturulması daha kolaydır, ilerideki olası ihtiyaçlar için proksimal damarlar korunmuş olur, diğer AVF'lere göre daha düşük steal sendromu, darlık ve enfeksiyon oranlarına sahiptir. Dezavantajları ise; daha düşük kan akımı sağlamaları, daha yüksek primer yetmezlik gözlenmesi ve açık kalma oranının diğer fistüllere göre daha düşük olmasıdır.

Brakiosefalik AVF'nin avantajları; daha yüksek kan akımı sağlamaları, kozmetik olarak RS AVF'ye göre üstün olmaları ve kanülasyonun daha kolay yapılmasıdır. Dezavantajları ise; oluşturulması daha zordur, kolda daha çok şişliğe neden olur, steal sendromu ve darlık daha fazladır.

Bazilik ven transpozisyonu cerrahi teknik olarak zordur, kolda daha fazla ağrıya, daha fazla steal sendromuna ve şişliğe neden olur (35, 42).

Literatürde, açık kalma oranları birinci yılın sonunda RS fistüller için %72-79 BS fistüller için %65-82 olarak verilmiştir (43). Brakiosefalik fistül açık kalım oranlarının bazı kaynaklarda ise 3 yıl için %90 düzeyinde gösterilmektedir (44).

AVF'ler kullanılmadan önce olgunlaşma dönemi gerektirir. AVF'nin olgunlaşmasını belirlemek için iyi belirlenmiş ölçütler yoktur (45). Genellikle 500 ml/dk'lık bir kan akımı olan ve 4 mm iç çapı olan bir AVF yeterli bir HD desteği sağlar ve başarılı bir AVF'de bu parametreler 4-6 hafta içerisinde oluşur (46). Bir AVF'nin 3 ay içinde fonksiyone olması gereklidir, aksi takdirde erken başarısızlık (primer yetersizlik) olarak değerlendirilir (45). Oluşturulduktan sonra yeterli olgunluğa erişen ve kullanıma başlanan bir AVF'nin daha sonraki dönemde yeterli kan akımını sağlayamaz duruma gelmesine ise geç dönem fistül yetersizliği (sekonder yetersizlik) denir (41).

Daha önce de bahsedildiği gibi SDBY'li hastaların hastaneye yatışlarının ve morbiditelerinin en önemli nedeni DEY ile ilgilidir (35).

AVF'lerin % 20-50'sinin olgunlaşması başarısızlıkla sonuçlanmaktadır (45). AVF'nin olgunlaşmamasının birçok nedeni vardır.

Erken dönemde fistül başarısızlığının en sık nedeni trombozudur ve en sık revizyon gerektiren nedendir. Trombozun en sık saptanan nedeni ise venöz darlıktır (39, 47). Fistül darlığının trombozun iyi bir prediktörü olduğu dökümanente edilmiştir (48). Darlık fistül başarısızlığına neden olan önemli bir nedendir. Darlıkların yarısından fazlası anastomoza katılan vende ortaya çıkar (joksta

anastomotik stenoz) ancak diğer bölgelerde de olabilir. Darlık yapan olaylar endotelial hasar ile başlamaktadır. Ardından endotelial hücre üzerinde adezyon moleküllerinin sayısı artmakta ve hasar görmüş, aktive endotele lökositler yapışmaktadır. Bu lökositler düz kas hücreleri için kemotaktik ve mitojen etkiye sahip faktörler salgılamaktadır. Sonuçta düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu artmaktadır. Türbülant kan akımı da hasar yaparak myointimal proliferasyon ve fibromusküler hiperplazi için bir ek faktör olarak iş görür. Zamanla damarların elastikiyeti kaybolur ve anastomoz bölgesinde darlık gelişir (39). Trombozun diğer nedenleri arteriyel darlık, hipotansiyon, artmış hematokrit, hipovolemi, aşırı fistül kompresyonu, hiperkoagülopatidir (39). Tromboz sadece erken dönemde değil tüm DEY yetersizliklerinin en önemli nedenidir (35). Erken dönemde görülen diğer girişim gerektiren ve/veya yetersizliğe neden olan sorunlar ise kanama, hematoma ve enfeksiyondur (49-56).

Arteriyel ve venöz genişleme (dilatasyon) fistül olgunlaşması için çok önemlidir. Genişlemedeki bozulma hem fonksiyonel hem de yapısal faktörlere bağlıdır. Fistül oluşumundan sonra arter genişlemesi ve yeniden oluşuma (remodeling) neden olan mekanik adımlar tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bununla birlikte arteriyel genişlemenin erken hızlı fazı muhtemelen nitrik oksit (NO) ve diğer vazodilatörlerin salınımına cevap olarak düz kas gevşemesiyle oluşmaktadır. Tek başına bu erken gevşeme arteriyel gerilim stresini normalleştirmek için yeterli değildir. Fistül olgunlaşması için elastik laminanın daha fazla ayrışması gerekmektedir. Bu bölünme metalloproteazlar tarafından yönetilir ve NO sentez inhibitörlerince (asimetrik dimetilarginin (ADMA) gibi) engellenebilir. Metalloproteaz ya da NO sentezi inhibitörleri arter genişlemesi ve gerilim stresinin normale dönmesini kısmen engellemiştir. Metalloproteaz aktivasyonunun ayrıca neointimal hiperplazi (NIH) (media tabakasındaki düz kas hücrelerinin çoğalarak intimaya göç etmesi ve intimal hiperplaziye neden olması) gelişimine de katılımı olduğu, bunun arteriyel genişleme ve fistül olgunlaşmasına açıkça zararlı etkileri olabileceğini belirtmek önemlidir. Metalloproteaz aktivasyonunun NIH üzerinden yeniden oluşumu arttırdığı mekanizmalar bilinmemektedir. Fistül oluşumundan sonraki yeniden oluşum arter duvarının kesitsel alanında artışa neden olur ve bu artış artmış elastin, kollajen ve muhtemelen düz kas hücrelerinden oluşur. Venöz genişleme fistül maturasyonunu klinik olarak belirleyen daha aşikar bir süreçtir. Fistül cerrahisinden bir gün sonra ortalama duvar lümeni çapı %56 artmıştır. Daha

sonra HD için uygun hale gelmiş önkol fistüllerinde onikinci haftada yapılan kontrollerde bu oran %123'e yükselmiştir. Fistül kan akımındaki artış da benzer bir zaman sürecini takip eder. Kan akımı cerrahi anastomoz sonrası hemen hızlı bir artış gösterir ve dört oniki hafta sonrasında maksimum kan akımına ulaşınca dek yükselme gösterir. Ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu, artmış intima-media kalınlığı damar genişlemesini bozan nedenlerdir. Endotelyal disfonksiyon, ateroskleroz, daha önceki kataterizasyon ve tromboflebitin ve çalışmalarla yeterince açıklanamamış hemodinamik ve reolojik faktörlerin NIH'a neden olduğu düşünülmektedir (45).

Farklı kaynaklarda farklı rakamlar belirtilmekle birlikte arteriyel damar iç çapı 1.5 mm den küçük, ven iç çapı 2,5 mm den küçük (turnike kullanarak), resistans indeksi 0.8 den büyük olan (yumruk sıkma egzersizi sonrası) damarlar fistülün başarısının ve olgunlaşma şansının düşük olduğu damarlardır (45). Kadınlarda fistül maturasyonunun erkeklerden daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar bildirilmiştir ve bunun daha küçük damar boyutuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (45) ancak literatürde farklı sonuçlar vardır (42).

İleri yaş fistül olgunlaşma şansını azaltmaktadır (42).

Beden kütle indeksinin (BKİ)  $> 35 \text{ kg/m}^2$  olması fistül başarısızlığı riskini arttırmaktadır (54).

Hasta HD'ye alınmadan önce AVF açılması olgunlaşma başarısını arttırmaktadır (58, 59).

Aksesuar ven fistül başarısızlığına neden olan diğer önemli bir sebeptir (60).

Olgunlaşmanın başarısızlığını etkileyen diğer nedenler hipotansiyon, KY (61, 62), cerrahi teknik, kullanılan cerrahi malzemeler ve cerrahın tecrübesidir (42).

Ayrıca fistülün olgunlaşma sonrası uzun dönemde açık kalmasına kullanımıyla ilgili hususlar önemli derecede etkilidir. Hastanın damar yapısı, hastanın fistülüne zarar verecek girişimlerden kaçınılması etkili diğer nedenlerdendir ( 53, 54, 63, 64).

Birçok çalışma DM ve greft kullanım sıklığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (42). Ayrıca çalışmalarda diyabetik hastalarda tromboz gelişme riski yüksek olarak bulunmuştur. Bunun dışında primer damar problemleri olan hastalar hariç, komplikasyon gelişmesi açısından önemli farklılık bildirilmemektedir (65, 66). Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve dislipideminin AVF olgunlaşmasını olumsuz etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir (67). Birkaç

çalışmada HT'nin AVF yetersizliğine etki etmediği gösterilmişse de HT endotelial disfonksiyona neden olmaktadır (68).

Tromboz erken dönemde olduğu gibi geç dönemde de fistül başarısızlığının ve müdahale gerekliliğinin en önemli sebebidir. Trombozların en sık nedeni de (yine NIH nedeni ile) darlıklardır. AVF'lerle ilgili geç dönemdeki diğer sorunlar enfeksiyon, düşük akım, hipotansiyon, anevrizma, psödoanevrizma, periferik iskemi, yüksek debi, kanama, venöz hipertansiyon-ödem, KY'dir (35, 39, 51, 53, 56, 64).

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB), asetilsalisilik asit (ASA) ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin (AKEİ) fistül açıklık oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. KKB kullanımı ile primer fistül açıklığının, ASA kullanımı ile sekonder fistül açıklığının iyileştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca AKEİ kullanan hastaların sekonder açıklık oranlarının anlamlı olarak iyi olduğu ortaya çıkmıştır (69). Bir çalışmada klopidoğrelinin AVF'nin erken tromboz sıklığını azalttığı gösterilmiştir (70). Ancak rutin platelet inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir. KKB kullanımının etkisi vazodilatasyon mekanizmasında rol oynadıklarından beklenmedik değildir (48). Statinlerin LDL düşürücü etkilerinin yanında endotel fonksiyonlarını düzelttiği ve endotel kökenli NO sentaz ekspresyonunu ve aktivitesini artırdığı böylece NO düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda statinlerin doku faktörü ekspresyonunda azalma sağladığı ve böylece hemostazın koagülasyon aleyhine işlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, trombin oluşumunun azalması ve trombin tarafından tetiklenen pek çok pro-koagülan reaksiyonun (fibrinojen ayrışması, faktör V ve faktör XIII aktivasyonu gibi) statinler tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (71).

## **AMİLOİDOZ**

### **Tanımı**

Amiloidozlar; çözülebilir proteinlerin, çözülmeyen fibriller olarak dokularda ekstrasellüler birikmesi sonucu oluşan ve dokularda ilerleyici disfonksiyona neden olan bir hastalık grubudur (72). Bu proteinler iyod ve sülfürik asitle reaksiyon verdiği için nişastaya benzetilmiş ve amiloid olarak tanımlanmıştır (73).

## **Etiyolojisi, sınıflaması ve epidemiyolojisi**

Dokuda biriken amiloid, fibriler ve nonfibriler bileşenlerden oluşmuştur. Fibriller morfolojik olarak birbirlerinden ayırt edilemezler ancak farklı proteinlerden oluşmuştur. Nonfibriler bileşen ise başlıca; Pentagonal komponent (P komponenti), apolipoprotein E, glikozaminoglikanlardır.

Normalde amiloid oluşturmeyen bir proteinin yapısını değiştirerek amiloidojenik hale gelişinde rol oynayan başlıca etkenler; mutasyon, doğal yatkınlık, öncü proteinin serum konsantrasyonunun persistan yüksekliği, proteolitik yeniden oluşum ve protein insitabilitesidir (74).

Amiloid birikimleri morfolojik olarak birbirlerinden ayırt edilmemeseler bile amiloidin davranışını yapı taşı olan proteinler belirler (73). Bu proteinler dolaşımdaki plazma proteinlerinden köken alıyorsa sistemik amiloidoz, birikim bölgesindeki hücrelerce eksprese ediliyor ve tek bir bölgeye ya da dokuya sınırlı kalıyorsa lokalize amiloidoz denir (74). İsimlendirme ise protein öncü maddesine göre yapılmaktadır (73). Sistemik amiloidozlar AL amiloidoz (primer amiloidoz, immünglobulin ilişkili amiloidoz) (multiple myelom ve Waldenström makroglobulinemisi gibi neoplastik proliferasyonlarla ilişkili), AA amiloidoz (sekonder amiloidoz) (süregelen veya tekrarlayan inflamasyonla ilişkili), Beta 2 mikroglobulin amiloidozu (diyaliz ile ilişkili), herediter amiloidozlar, ATTR amiloidoz, lizozim amiloidoz, apoprotein AI ve AII amiloidoz, fibrinojen A  $\alpha$  zincir amiloidoz ve senil amiloidoz olarak sıralanabilir (73, 74). Lokalize amiloid birikimlerinin görüldüğü hastalıklar ise Alzheimer hastalığı, serebral amiloid anjiyopati, tiroidin medüller karsinomu, kutanöz amiloidoz, nodüler amiloidoz, hipofiz adenomları ve insülinoma olarak sıralanabilir (75). Genel olarak amiloidozların görülme sıklığı coğrafi, etnik ve yaşa bağlı değişiklikler gösterir. Organ tutulumları da değişken olduğundan biyopsi yapılan organ ve dokuya göre de farklılıklar oluşabilir (73). AL amiloidoz insidansı yıllık milyonda 8'dir, multiple myelomlu hastaların %15-20'sinde AL tipi amiloidoz vardır. Biyopsi ve postmortem çalışma sonuçlarına göre AA amiloid birikim prevalansı %3.6-5.8'dir. Ancak amiloidozun klinik bulguları bu olguların küçük bir kısmında görülmektedir (76). Batı ülkelerinde otopsilerde amiloidoz sıklığı %0.5-0.86 arasında değişmektedir (77). En sık görülen AA ve AL tip amiloidozlardır (78).

## **Klinik özellikleri**

Amiloidozun klinik belirtileri değişkendir ve büyük oranda fibril proteinlerin biyokimyasal yapısına ve sonuçta tutulumun olduğu bölgeye bağlıdır (79).

## **Böbrek tutulumu**

En çok etkilenen organ böbrektir (80). Vakaların neredeyse hepsinden AA ve AL tipi amiloidozlar sorumludur (80, 81). En sık başvuru şekli proteinüridir ve pek çok vakada tam bir nefrotik sendrom bulunmaktadır. Etkin tedavi yapılmazsa seyir progresif böbrek yetmezliğidir (78). Türkiye de 2008 yılı sonu itibarıyla mevcut SDBY'li hastaların %2.1'inin etiolojisinin amiloidoza bağlı olduğu bulunmuştur (12). Böbrek amiloidozu hastalarının diğer SDBY hastalarına göre diyaliz sağkalımları daha kısadır. Kardiyak tutuluş nedeni ile AL amiloidozda sağ kalım daha kötüdür (72, 80).

## **Kardiyovasküler sistem tutulumu**

Kardiyak amiloidozda en sık tutulum AL amiloidozda, herediter amiloidozda ve senil sistemik amiloidozda görülür, AA amiloidozun kardiyak tutulumu nadirdir (72, 81). AL amiloidozlu hastaların % 50'sine varan kesiminde klinik olarak kardiyak tutulum görülür (82).

Kardiyak belirtiler primer olarak konjestif yetmezlik ve değişken aritmileri kapsar. Bununla beraber endokard, kapaklar ve perikard da tutulabilir (78). İletim sistemi sıklıkla etkilenir. Kardiyak amiloidoz nadiren hastalığın tek belirtisidir. Klinik prezentasyonda genellikle periferik ödem ve hepatomegali gibi sağ KY bulguları ön plana çıkar (82).

Amiloidozda tüm vücuttaki damarlar tutulabilir. Tutulum obstrüksiyona ve iskemiye neden olur. AL amiloidozda damar tutulumu %90'lara yakın sıklıkta olabilmektedir. Koroner arterlerdeki depolanmaya bağlı angina pectoris ve myokard enfarktüsü oluşabilir (83). Çalışmalarda amiloidozlu hastalarda damar morfolojisini gösteren karotis intima media kalınlığının arttığı ve endotelial disfonksiyonu gösteren akım bağımlı brakial arter genişlemesinin bozulduğu gösterilmiştir (84). Damar amiloidozuna ve diğer nedenlere bağlı olarak hipotansiyon görülebilmekte ve hipotansif hastaların çoğunda hipoalbuminemi saptanmaktadır (85).

Amiloid birikimi kapiller frajiliteye neden olabilir (86). Pıhtılaşma bozuklukları ile birlikte olan endotelial hasarlanma anormal kanamaya eğilime neden olur (79).

### **Gastrointestinal sistem tutulumu**

Gastrointestinal sistem tutulumu sistemik amiloidozda siktir. Ancak gastrointestinal sistemi etkileyen semptomlar %30-60 hastada görülür. Makroglossi, gastrozofagiyaal reflü, gastroparezi, diyare, hepatomegali siktir (87, 88).

### **Sinir sistemi tutulumu**

Serebral amiloid anjiyopati beyin damarlarında amiloid birikimi olarak tanımlanmaktadır. Bununla ilişkili olduğu bilinen klinik tablolar, inme sendromu içinde geçici iskemik ataklar, nöbetler, migren benzeri fenomenler, kognitif bozukluk ve demans gibi tablolara neden olabilir.

Ayrıca değişik tip amiloidozlarda önemli bir klinik özellik nöropatidir. AA amiloidozunda nöropati görülmez. Distal pareteziler, uyuşukluk, ağrı-ısı duyusu kaybı, güçsüzlük, otonomik bozukluklar (terleme bozukluğu, diyare, konstipasyon, postural hipotansiyon, üriner retansiyon, inkontinans) görülebilir (89).

### **Cilt tutulumu**

Lokalize kutanöz amiloidozis olabileceği gibi sistemik amiloidozisde de deri tutulumu olabilir (90).

### **Kas iskelet sistemi tutulumu**

Nadiren amiloid sinoviyal sıvı ve membranda veya eklem kıkırdağına yerleşebilir. HD uygulanan SDBY'li hastalarda muskuloskeletal sistemde Beta 2 mikroglobulinin amiloid fibrilleri şeklinde depolanması karpal tünel sendromu, kistik kemik lezyonları ve spondiloartropati ile kendini belli edebilir (79).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kesitsel olarak planlandı.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Arşivi'nden, böbrek biyopsisi ile KBH etiyojisinin amiloidoza bağlı olduğu teyit edilmiş, AVF'den HD'ye giren, ekokardiyografileri yapılmış, Konya'da ikamet eden hastaların dosyalarına ulaşıldı ve hastalar çağrıldı. Polikliniğe gelen 20 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. Yine arşiv dosyaları taranarak amiloidoz dışı nedenlerle KBH gelişmiş, AVF'den HD'ye giren, çalışma grubuyla demografik (yaş, cinsiyet, BKİ) ve klinik (DM, KVH ve KY varlığı, KKB, AKEİ, statin, ASA ve EPO kullanımı, HD süresi ve HD yeterliliği) olarak benzer özelliklere sahip, çağrılarak polikliniğe gelen 20 hastayla da kontrol grubu oluşturuldu. Her iki gruptaki tüm hastaların fistül geçmişleri sorgulandı, fistül muayeneleri yapıldı, diyaliz ile ilgili bilgilere diyaliz dosyalarından ulaşıldı ve fistül debileri ölçüldü.

Hastaların hepsi haftada üç gün, dört saat süre ile bikarbonatlı HD'ye girmektedir. Kanülasyon için 16 F diyaliz iğnesi kullanılmaktaydı, kan akımları 300-400 ml/dk arasında değişmekteydi. HD yeterliliğinin göstergesi olan Kt/V için sınır değer 1.2 olarak kabul edildi. Kt/V değerleri diyaliz dosyalarından temin edildi.

Çalışma grubundaki amiloidozlu hastaların böbrek biyopsileri fakültemizde ya da dış merkezde yapılmıştı. Hiçbirinin amiloid tipi belirlenmemişti.

Diyaliz öncesi sistolik kan basıncının (SKB)  $\geq 140$  ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB)  $\geq 90$  mmHg olması ya da antihipertansif kullanımı HT olarak kabul edildi. Hastaların koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı veya periferik arter hastalığı olması pozitif KVH olarak kabul edildi. Ejeksiyon fraksiyonu değerleri ekokardiyografi raporlarından alındı, değerlerin %45'in altında olması KY olarak kabul edildi.

Tüm hastalar oligürikti (idrar miktarı  $< 400$  ml/gün).

Diyaliz hipotansiyonu; HD'ye başlanmadan önce hipotansiyonun olmaması, ancak HD'ye başladıktan sonra hipotansiyon (SKB  $< 90$  mmHg ve/veya DKB  $< 60$  mmHg) gelişmesi olarak kabul edildi. Bu bilgilere diyaliz dosyalarından ulaşıldı.

Tüm hastalar kullanılan AVF'den en az üç aydır HD'ye girmektedir. Tüm hastaların ilk AVF'leri ve sekonder AVF yetersizliği nedeni ile yeni AVF'leri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde açılmıştı. Sekonder AVF yetersizliği; fistülün fonksiyone olup kullanılmaya başlandıktan

sonra fonksiyonunu kaybetmesi olarak tanımlandı. AVF yerleri el bileği bölgesi (snuff box, Brescia-Cimino), ön kol bölgesi (yüksek RS), antekubital bölge (BS) ve üst kol bölgesi (bazilik ven transpozisyonu) olarak gruplandırıldı. AVF açılma sayısı; ilk AVF açılması ve sekonder yetersizlik nedeniyle yeni AVF açılma sayılarının toplamı olarak kabul edildi. AVF açılma sayısı 1 kez, 2 kez, 3 ve daha fazla kez açılmış olması olarak gruplandırıldı. AVF açılma sayısı ve AVF yer bilgileri anamnez ve fizik muayene ile elde edildi. Tüm hastaların AVF debileri doppler ultrasonografi ile Radyoloji kliniğinde, aynı hekim tarafından ölçüldü.

Hastaların diyaliz dosyalarında kayıtlı olan en son tarihli laboratuvar değerleri kullanıldı.

AVF'den HD'ye giren, amiloidoz tanısı olan (çalışma grubu) ve olmayan (kontrol grubu) hastaları SKB ve DKB, HT ve hipotansiyon varlığı, hemogloblin (Hb), LDL, Ca P çarpımı, C reaktif protein (CRP) ve albumin değerleri, son üç interdiyalitik kiloların ortalaması, son bir ayda diyalizdeki hipotansiyon sayısı, AVF'nin dominant ya da nondominant kolda olması, AVF'nin yeri, AVF debisi, ilk açılan AVF'nin kullanım süresi ve yeni AVF açılma sayısı bakımından karşılaştırıldı.

İstatiksel analizler için SPSS 15 for Windows paket programı kullanıldı. Kategorik verilerde ki-kare, gerektiğinde Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sayısal sürekli verilerde, parametrik varsayımların yerine geldiği durumlarda Student t testi, parametrik varsayımların yerine gelmediği durumlarda Man-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma grubundaki 20 hastanın yaş ortalaması  $35.5 \pm 10.6$  (18-60) yıl, kontrol grubundaki 20 hastanın yaş ortalaması ise  $42.5 \pm 15.4$  (19-71) yıl olarak bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması yüksek olmasına rağmen her iki grubun arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.06$ ). Çalışma grubundaki hastaların 12'si erkek (%60), 8'i kadın (%40), kontrol grubundaki hastaların ise 10'u erkek (%50) 10'u kadındı (%50). Cinsiyet bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.53$ ). Çalışma grubunun ortalama BKİ  $21.2 \pm 3$  (16.5-27.7)  $\text{kg/m}^2$ , kontrol grubunun ise  $24.1 \pm 5.1$  (17.9-32.5)  $\text{kg/m}^2$  idi. Gruplar arasında BKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.53$ ). Hastaların demografik verilerinin karşılaştırması tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7** Hastaların demografik verileri

Karşılaştırılan parametre	Çalışma grubu n=20	Kontrol grubu n=20	p değeri
Yaş (yıl)	$35.5 \pm 10.6$	$42.5 \pm 15.4$	0.06
Kadın hasta sayısı	8 (%40)	10 (%50)	0.53
BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	$21.2 \pm 3$	$24.1 \pm 5.1$	0.53

Çalışma grubunda DM tanısı olan hasta yoktu, kontrol grubunda ise 2 hastanın DM tanısı vardı (%10). 2 DM'li hastadan birinin KBH etiyolojisi polikistik böbrek hastalığıydı, diğerinin ise DM idi. Her iki grubun arasında DM varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.15$ ). Kontrol grubundaki hastaların KBH etiyolojileri şöyleydi; 1 kronik taşlı pyelonefrit, 3 polikistik böbrek hastalığı, 6 glomerülonefrit, 2 HT, 1 DM, 7 nedeni bilinmeyen. Çalışma grubundan 2 hastanın

KVH'si vardı (%10), kontrol grubundan ise 1 hastanın KVH'si vardı (%5). Gruplar arasında KVH varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.55). Her iki gruptan birer hastanın KY'si mevcuttu. Gruplar arasında KY varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.99). Çalışma grubundan 5 (%25) hasta, kontrol grubundan 4 (%20) hasta KKB kullanmaktaydı (bir hasta hem AKEİ hem de KKB kullanmaktaydı); çalışma grubundan 5 (%25) hasta, kontrol grubundan 6 (%30) hasta AKEİ kullanmaktaydı; çalışma grubundan 1 (%5) hasta, kontrol grubundan 2 (%10) hasta statin kullanmaktaydı; çalışma grubundan 4 (%20) hasta, kontrol grubundan 5 (%25) hasta ASA kullanmaktaydı; çalışma grubundan 10 (%50) hasta, kontrol grubundan 12 (%60) hasta EPO kullanmaktaydı. Çalışma ve kontrol grupları arasında KKB, AKEİ, statin, ASA ve EPO kullanımları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0.71, 0.72, 0.55, 0.71, 0.53). Çalışma grubunun ortalama HD süresi  $34.5 \pm 33$  (4-108) ay, kontrol grubunun ise ortalama  $43 \pm 24$  (12-96) aydı. Gruplar arasında HD süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.1). Çalışma ve kontrol gruplarında 1'er hastanın HD'si yeterli değildi (%5) (p 0.99). Hastaların DM, KVH ve KY varlığı, KKB, AKEİ, statin, ASA ve EPO kullanımları, HD süresi ve HD yeterliliği açısından karşılaştırması tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8** Hastaların DM, KVH ve KY varlığı, KKB, AKEİ, statin, ASA ve EPO kullanımları, HD süresi ve HD yeterliliği

Karşılaştırılan parametre	Çalışma grubu n=20	Kontrol grubu n=20	p değeri
DM varlığı	0 (%0)	2 (%10)	0.15
KVH varlığı	2 (%10)	1 (%5)	0.55
KY varlığı	1 (%5)	1 (%5)	0.99
KKB kullanımı	5 (%25)	4 (%20)	0.71
AKEİ kullanımı	5 (%25)	6 (%30)	0.72
Statin kullanımı	1 (%5)	2 (%10)	0.55
ASA kullanımı	4 (%20)	5 (%25)	0.71
EPO kullanımı	10 (%50)	12 (%60)	0.53
HD süresi (ay)	34.5±33	43±24	0.10
HD'si yeterli olan hasta sayısı	19 (%95)	19 (%95)	0.99

Çalışma grubunun ortalama SKB  $119\pm 28$  (50-170) mmHg, kontrol grubunun ise  $120\pm 14$  (100-150) mmHg idi. Gruplar arasında SKB açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.99). Çalışma grubunun ortalama DKB  $75\pm 17$  (40-110) mmHg, kontrol grubunun ise  $75\pm 10$  (60-95) mmHg idi. Gruplar arasında DKB açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.97). Amiloidozlu hasta grubunda 2 hasta hipotansifti (%10), kontrol grubunda ise hipotansif hasta yoktu. Gruplar arasında hipotansiyon varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.55). Çalışma grubundan 9 hastanın HT'si vardı (%45), kontrol grubundan ise 10 hastanın HT'si vardı (%50). Gruplar arasında HT varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.75). Hastaların SKB, DKB, HT ve hipotansiyon varlığı açısından karşılaştırması tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9** Hastaların SKB, DKB değerleri, HT ve hipotansiyon varlığı

Karşılaştırılan parametre	Çalışma grubu n=20	Kontrol grubu n=20	p değeri
SKB (mmHg)	119±28	120±14	0.99
DKB (mmHg)	75±17	75±10	0.97
HT varlığı	9 (%45)	10 (%50)	0.75
Hipotansiyon varlığı	2 (%10)	0	0.55

Çalışma grubunun ortalama Hb değeri  $11.4\pm 2.4$  (7.9-16.8) mg/dl, kontrol grubunun ise  $10.7\pm 1.6$  (8.4-14.8) mg/dl idi. Gruplar arasında Hb değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.40). Çalışma grubunun ortalama LDL değeri  $104\pm 55$  (42-280) mg/dl, kontrol grubunun ise  $99\pm 22$  (46-134) mg/dl idi, Gruplar arasında serum LDL değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.48). Çalışma grubunun Ca P çarpım değerleri ortalama

47.6±16.4 (19.6-92), kontrol grubunun ise 44.1±18.1 (18.9-70.1) olarak bulundu. Gruplar arasında Ca P çarpım değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.50). Çalışma grubunun ortalama CRP değeri 34.3±21.9 (8-90) mg/L, kontrol grubunun ise 12.5±12.2 (3-52) mg/L idi. Çalışma grubunun CRP değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p 0.01). Çalışma grubunun ortalama serum albumin değeri 3.7±0.8 (2-5) mg/dl, kontrol grubunun ise 4.2±0.4 (4-5) mg/dl idi. Çalışma grubunun serum albumin düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü (p 0.01). Hastaların Hb, LDL, Ca P çarpımı, CRP ve albumin değerleri açısından karşılaştırması tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10** Hastaların Hb, LDL, Ca P çarpımı, CRP ve albumin değerleri

Karşılaştırılan parametre	Çalışma grubu n=20	Kontrol grubu n=20	p değeri
Hb (mg/dl)	11.4±2.4	10.7±1.6	0.40
LDL (mg/dl)	104±55	99±22	0.48
CaxP değeri	47.6±16.4	44.1±18.1	0.50
CRP (mg/L)	34.3±21.9	12.5±12.2	<b>0.01</b>
Albumin (mg/dl)	3.7±0.8	4.2±0.4	<b>0.01</b>

Çalışma grubundaki hastaların son üç interdiyalitik kilolarının ortalaması 2.3±0.9 (0.7-4.2) kg, kontrol grubundaki hastaların ise 2.2±1 (0.6-4) kg idi. Gruplar arasında son üç interdiyalitik kilolarının ortalaması açısından istatistiksel anlamlı

farklılık saptanmadı (p 0.92). Çalışma grubundaki hastaların son bir aydaki diyaliz hipotansiyonu sayısı ortalama  $2.3 \pm 3.6$  (0-12), kontrol grubundaki hastaların ise  $1.3 \pm 2.4$  (0-8) idi. Diyaliz hipotansiyonu açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.34). Her iki grupta da 6'şar hastanın AVF'si dominant kolda idi (%30). Çalışma grubunun fistül debilerinin ortalaması  $1084 \pm 875$  (208-3321) ml/dk, kontrol grubunun ise  $845 \pm 466$  (240-1900) ml/dk olarak saptandı. Gruplar arasında fistül debileri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.67). Amiloidoz tanılı hasta grubunun ilk AVF açıklık sürelerinin ortalaması  $29 \pm 31$  (1-108) ay, kontrol grubunun ise  $33 \pm 25$  (4-84) aydı. Gruplar arasında ilk AVF'lerinin açıklık süreleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.34). Hastaların interdiyalitik kilo, diyaliz hipotansiyonu sayısı, AVF'nin dominant kolda olması, AVF debisi, ilk AVF'nin açıklık süresi açısından karşılaştırması tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11** Hastaların interdiyalitik kilo, diyaliz hipotansiyonu sayısı, AVF'nin dominant kolda olması, AVF debisi, ilk AVF'nin açıklık süresi

Karşılaştırılan parametre	Çalışma grubu n=20	Kontrol grubu n=20	p değeri
Son üç interdiyalitik kiloların ortalaması (kg)	$2.3 \pm 0.9$	$2.2 \pm 1$	0.92
Son bir ay içindeki diyaliz hipotansiyonu sayısı	$2.3 \pm 3.6$	$1.3 \pm 2.4$	0.34
AVF'si dominant kolda olan hasta sayısı	6 (%30)	6 (%30)	0.99
AVF debisi (ml/dk)	$1084 \pm 875$	$845 \pm 466$	0.67
İlk AVF'nin açık kalma süresi (ay)	$29 \pm 31$	$33 \pm 25$	0.34

Çalışma grubundan 8 hastanın AVF'si el bileğinde (%40), 5 hastanın ön kolda (%25), 4 hastanın antekubital bölgede (%20), 3 hastanın ise üst koldaydı (%15). Kontrol grubundan ise 9 hastanın AVF 'si el bileğinde (%45), 3 hastanın ön kolda (%15), 7 hastanın antekubital bölgede (%35), 1 hastanın ise üst koldaydı (%5). Gruplar arasında AVF yerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.50). Çalışma grubundan 11 (%55) hastaya, kontrol grubundan 9 (%45) hastaya bir kez, çalışma grubundan 6 (%30) hastaya, kontrol grubundan 7 (%35) hastaya iki kez, çalışma grubundan 3 (%15) hastaya, kontrol grubundan 4 (%20) hastaya üç ve daha fazla kez AVF açılmıştı. Çalışma ve kontrol grupları arasında 1, 2, 3 ve daha fazla kez AVF açılma sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p 0.81). Hastaların AVF yerleri ve AVF açılma sayıları açısından karşılaştırması tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12** Hastaların AVF yerleri ve AVF açılma sayıları

		Çalışma grubu n=20	Kontrol grubu n=20	p değeri
AVF'nin yeri	El bileği	8 (%40)	9 (%45)	0.50
	Ön kol	5 (%25)	3 (%15)	
	Antekubital	4 (%20)	7 (%35)	
	Üst kol	3 (%15)	1 (%5)	
AVF için girişim sayısı	1	11 (%55)	9 (%45)	0.81
	2	6 (%30)	7 (%35)	
	3 ve üzeri	3 (%15)	4 (%20)	

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Amiloidozlar dokularda ilerleyici disfonksiyona neden olan bir hastalık grubudur (72). En sık görülen AA ve AL tip amiloidozlardır (78). Ailesel Akdeniz ateşinin sıklığı nedeniyle AA amiloidozu ülkemizde sık görülmektedir (73). Amiloidozun klinik belirtileri değişkendir ve büyük oranda fibril proteinlerin biyokimyasal yapısına ve sonuçta tutulumun olduğu bölgeye bağlıdır (79). En çok etkilenen organ böbrektir (80). En sık başvuru şekli proteinürüdür ve pek çok vakada tam bir nefrotik sendrom bulunmaktadır. Etkin tedavi yapılmazsa seyir progresif böbrek yetmezliğidir (78). Türkiye’de SDBY hastalarının etiyojilerinin yaklaşık %2.1’inden amiloidoz sorumludur (12). SDBY’li hastaların hastaneye yatışlarının ve morbiditelerinin en önemli nedeni DEY ile ilgilidir. DEY için ilk tercih AVF’dir (35). Tedavi kılavuzları HD hastalarının yaşam kalitelerini yükseltmenin primer çözümünün AVF oluşturulması olduğunu vurgulamakta ve AVF oranının artırılması gerektiğini bildirmektedir (36). Amiloidozun AVF yetersizliğine katısı olup olmadığı bilinmemektedir, bu yönde bir çalışmaya literatürde rastlamadık.

Çalışmamızda amiloidozlu hastaların amiloid tipleri patolojik olarak belirlenmemiş olsada, çoğunun AA tip amiloz (sekonder) olduğunu düşünmekteyiz, çünkü hemen hemen hepsinin ailesel Akdeniz ateşi, romatoid artrit gibi kronik inflamasyona neden olan bir hastalığı vardı ve maligniteleri yoktu.

Çalışmamızda AVF’nin erken ve geç dönem yetersizliğine neden olabilecek diğer birçok faktörü elimine etmek ve amiloidozun AVF yetersizliğine olan etkisini ortaya çıkarmak için her iki gurubu benzer demografik ve klinik özelliklere sahip oluşturduk.

İleri yaş fistül olgunlaşma şansını azaltmaktadır ve fistül yetersizliği riskini arttırmaktadır (42, 67).

Obezitenin fistül revizyon oranları ile ilişkisi gösterilememiştir ancak, belirgin yüksek BKİ’de fistül yetersizlik riski artmıştır (57).

DM ve HT vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ciddi ilişkili hastalıklardır. Vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ise fistül yetersizliğine neden olan faktörlerdir (45). Birçok çalışma DM ve greft kullanım sıklığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (42). Hernandez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DM’li ve kadın hastalarda primer fistül yetersizliklerinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (91). Charmaine ve

arkadaşları yaptıkları çalışmada ileri yaş, kadın cinsiyet, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve hiperlipideminin primer fistül yetersizliğine anlamlı etkisi olduğunu göstermiştir (67).

Vasküler kalsifikasyonun ileri yaş, diyaliz süresi ve yeterliliği, serum Ca P çarpımı düzeyleri ile ilişkisi saptanmıştır (92).

Bizim çalışmamızda fistül yetersizliğine etkisi olabilecek yukarıda sayılan faktörler; yaş, cinsiyet, BKİ, DM, HT ve KVH varlığı, Ca P çarpımı, HD süresi ve yeterliliği açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca aterosklerozun ve endotel disfonksiyonunun en önemli başlatıcı mekanizması olan LDL yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Cerrahi teknik, kullanılan cerrahi malzemeler ve cerrahın tecrübesinin sonuçlar üzerine belirgin etkisi vardır (42). Çalışmamızda tüm fistül oluşturulma işlemleri aynı klinikte yapılmıştı.

Çalışmamızda her iki grubun HT sıklığı benzerdi. Amilodozlu hastaların %45'i hipertansifti, %10'u hipotansifti. Hipotansiyon açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Türkiye'den Paydaş'ın yaptığı sekonder amilodozlu 59 hastalık bir çalışmada hastaların %15.3'ü hipertansif, %10.1'i hipotansifti. Ancak bu çalışmada hastaların hepsi SDBY hastası değildi, kreatinin klirensi 20 ml/dk'nın altında olan hastaların ise %20'si hipertansifti (85). Yine Türkiye'den Tuğlular ve arkadaşlarının yaptığı sekonder amilodozlu 287 hastalık bir çalışmada ise hastaların %38'inde hipertansiyon için iyi bilinen bir risk faktörü olan SDBY mevcut olmasına rağmen kohortların ortalama SKB ve DKB'leri  $115\pm 26$ ,  $73\pm 15$  mmHg ve hastaların yalnız %12'si hipertansif olarak saptanmış (93). Hipotansif ataklar fistülün uzun dönem açıklık oranını etkilemektedir (63). Hipotansiyon AVF'nin tromboz riskini arttırmaktadır. Amilodozlu hastalarda hipotansiyonun nedeni yeterince çalışılmamıştır ve aydınlatılamamıştır, otonom nöropati hipotansiyonun nedenlerinden biridir ancak sekonder amilodozda nöropati görülmemektedir (90). Diğer bir neden ise kardiyak tutulumla bağlı KY'dir ancak sekonder amilodozda kardiyak tutulum nadirdir (72, 82), çalışmamızda gruplar arasında KY açısından fark yoktu. Ayrıca çalışmamızda hipotansiyona bağlı AVF yetersizliğine neden olabilecek; diyalizde yapılan ultrafiltrasyonu gösteren, son üç interdiyalitik kiloların ortalaması ve son bir ayda diyalizdeki hipotansiyon sıklığı da her iki grup arasında benzerdi.

Arteriyel ve venöz genişleme, NO'nun merkezi rol oynadığı, fistül olgunlaşması için kritik öneme sahip dinamik bir süreçtir. Arter ve ven arasında anastomoz oluşturulduktan sonra arter lümeni çapı ve kesitsel alanı artar ancak ven lümeninin çapında ki ve kan akımında ki artış daha kritik öneme sahiptir. Ayrıca arteriyel elastik laminanın ayrışması da önemlidir. Ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu ve artmış intima-media kalınlığı damar genişlemesini bozan diğer iç içe geçmiş nedenlerdir (45). SDBY hastalarında inflamasyon, endotel disfonksiyonu, vasküler kalsifikasyon ve ateroskleroz arasında yakın ilişki vardır. Bu hastalarda inflamasyon fazladır. HD hastalarında normal popülasyona göre proinflamatuvar belirteçler on kat daha fazladır, CRP bunlardan bir tanesidir. HD hastalarında serum CRP düzeyi 3,3 mg/L'den, 15.7 mg/L'ye yükseldiğinde tüm hastalıklardan ölüme 4,6 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde ise 5.5 kat artış olduğu gösterilmiştir. Artmış inflamasyon ve uzamış HD artmış oksidatif strese neden olmaktadır, artmış oksidatif stres ise ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca SDBY hastalarında artmış ADMA düzeyleri ateroskleroza hızlandırmaktadır. Yine artmış inflamasyon albumin sentezinde azalmaya neden olur, albumin ise antioksidandır ve azalmış albumini olan hastalar ateroskleroza yatkındırlar (92, 94, 95). Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada HD hastalarında perkutan transluminal anjioplastiden sonra AVF'lerin semptomatik restenozunda ADMA'nın prediktif değeri araştırılmıştır ve artmış ADMA seviyelerinin restenozda rolü olabileceği düşünülmüştür (96). Bu nedenle artmış inflamasyon ve ADMA seviyeleri, azalmış NO sentezi ve oluşan endotelial disfonksiyon AVF başarısızlığı ile sonuçlanabilir. Çalışmamızda amilod hastalarının ortalama CRP değeri anlamlı olarak amiloid olmayan gruptan yüksekti, albumin değeri ise düşüktü. Bu farklılığın amiloidoz grubunda, sekonder amiloidoza neden olan ek inflamasyona bağlı olduğu düşünüldü.

KKB, ASA ve AKEİ kullanımının fistül açıklık oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (69). Bu KKB'lerin vazodilatasyon etkisinden, ASA'nın antitromboz etkisinden ve AKEİ'lerin endotel disfonksiyonunu düzeltici, ateroskleroza azaltıcı ve trombozu önleyici etkisinden olabilir. Bizim çalışmamızda bu ilaçların kullanımı açısından gruplar arasında fark yoktu. EPO kullanımı tromboz riskinde artışa neden olabilir ve bu hiperviskozite veya başka nedenlerden olabilir (97). Khavarian Zadeh ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada düşük Hb düzeylerinin fistül yetmezliğine etkisi

olduğunu göstermişlerdir (98).Çalışmamızda gruplar arasında EPO kullanımı ve Hb değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Kılavuzlarda fistülün oluşturulma yerlerinin (RS,BS) açık kalma oranları bakımından birbirlerine avantajı ve dezavantajı olduğu belirtilmektedir (35, 42). Bizim çalışmamızda, amiloidozun fistül açıklığına etkisini ortaya çıkarmamıza engel olabilecek bu parametre açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Puskar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyaliz hipotansiyonunun fistül sağkalımını etkilediği gösterilmiştir (99). Bizim çalışmamızda her iki grupta diyaliz hipotansiyonu açısından fark yoktu. Aynı çalışmada haftada oniki saatten az hemodiyaliz uygulamasının fistül sağkalımına olumsuz yönde etki ettiği gösterilmiştir. Çalışmamızda tüm hastalar haftada üç gün dört saat HD'ye girmektedir.

Tromboz fistül yetersizliklerinin en önemli nedenidir (35). AVF akımının 400-500 ml/dk'nın altına inmesi veya başlangıç akım değerinden %20 azalması durumunda fistülün değerlendirilmesi önerilmektedir (35, 62). AVF için kritik akım değeri 350 ml/dk'dır. 300'ün altına indiğinde resirkülasyon sorunu ortaya çıkar, 200'ün altına düştüğünde ise tromboz kaçınılmazdır (48). Çalışmamızda her iki grup arasında AVF debileri açısından fark yoktu. Amiloid grubunda fistül debisi 350 ml/dk'nın altında olan beş hasta, kontrol grubunda ise iki hasta vardı.

Amiloidozlu hastalarda böbrek hastalığından bağımsız olarak damar morfolojisinin bozuk olduğu ve endotelial disfonksiyon, çalışmalarda gösterilmiştir (85). Elli yaşın üstünde hemen herkeste görülen lokalize amiloid birikiminin en sık formu olan aortik amiloidde, media, intima ve adventisyada vasa vazorumlarda veya yağ dokusunda amiloid birikimi gösterilmiştir ve ateromatöz lezyonlarla ilişkilendirilmiştir. Diğer arterlerde de ve ayrıca venlerde de amiloid birikimleri gösterilmiştir (83). Biz çalışmamıza başlamadan önce amiloidoz hastalarının diğer SDBY hastalarına göre amiloid fibrillerinin damar duvarında birikimine bağlı olarak damar genişlemesinin ve elastik lamina ayrışmasının daha az, endotel disfonksiyonun ise daha fazla olabileceğini düşündük ve bunun AVF olgunlaşmasını olumsuz etkileyeceğini düşündük. Ama çalışma sonucunda amiloidozu olan hasta grubunun ilk açılan AVF'lerinin açık kalma sürelerini ve AVF açılma sayılarını diğer gruba benzer saptadık.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları olduğunu düşünmekteyiz. İlk olarak; bu çalışma bir prospektif çalışma değildir, AVF olgunlaşmasını etkileyen birçok faktör de göz önünde bulundurulduğunda neden sonuç ilişkisi çıkarmak mümkün değildir. İkincisi; çalışma faktörlerinin daha ayrıntılı olarak etkilerini tesbit edebilmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Üçüncüsü; çalışmamızda amiloidozu olmayan hasta grubu istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha yaşlıydı ve bu, kontrol grubunun daha fazla sekonder fistül yetersizliği gelişimine neden olmuş olarak anlamlı farklılık çıkmasına engel olmuş olabilir. Bu nedenlerden dolayı sonuçlar farklı çıkmamış olabilir.

Kısıtlamalara rağmen bu çalışma amiloidozlu hastaların AVF başarısını değerlendiren ilk çalışmadır ve bu türden çalışmalara öncülük edeceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda amiloidozlu hastalarla amiloidozu olmayan hastalar kıyaslandığında, amiloidozlu hastaların AVF debilerinin daha düşük olmadığını, ilk açılan AVF'lerinin açık kalma sürelerinin daha kısa olmadığını ve AVF açılma sayısının daha fazla olmadığını gördük. Bu bize (sekonder) amiloidozlu HD hastalarının AVF sonuçları bakımından amiloidozu olmayan hastalardan daha riskli olmadığını düşündürdü. Ama hastalar ve onları takip eden nefrologlar için hayati öneme sahip olan AVF'lerin başarısında amiloid birikiminin etkilerini daha iyi tanımlamak için prospektif olarak düzenlenmiş ve daha geniş kapsamlı başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

# ÖZET

## Amaç

Amiloidozun AVF yetersizliğine etkisi olup olmadığını araştırmak.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma kesitsel olarak planlandı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Arşivi'nden, böbrek biyopsisi ile KBH etiyojisinin amiloidoza bağlı olduğu teyit edilmiş, AVF'den HD'ye giren, ekokardiyografileri yapılmış, Konya'da ikamet eden hastaların dosyalarına ulaşıldı ve hastalar çağrıldı Polikliniğe gelen 20 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. Yine arşiv dosyaları taranarak amiloidoz dışı nedenlerle KBH gelişmiş, AVF'den HD'ye giren, çalışma grubuyla demografik (yaş, cinsiyet, BKİ) ve klinik (DM, KVH ve KY varlığı, KKB, AKEİ, statin, ASA ve EPO kullanımı, HD süresi ve HD yeterliliği) olarak benzer özelliklere sahip, polikliniğe çağrılıp gelen 20 hastayla da kontrol grubu oluşturuldu. Her iki gruptaki tüm hastaların fistül geçmişleri sorgulandı, fistül muayeneleri yapıldı, diyaliz ile ilgili bilgilere diyaliz dosyalarından ulaşıldı ve fistül debileri ölçüldü.

AVF'den HD'ye giren, amiloidoz tanısı olan (çalışma grubu) ve olmayan (kontrol grubu) hastaları SKB ve DKB, HT ve hipotansiyon varlığı, Hb, LDL, Ca P çarpımı, CRP ve albumin değerleri, son üç interdiyalitik kiloların ortalaması, son bir ayda diyalizdeki hipotansiyon sayısı, AVF'nin dominant ya da nondominant kolda olması, AVF'nin yeri, AVF debisi, ilk açılan AVF'nin açıklık süresi ve AVF açılma sayısı bakımından karşılaştırıldı.

Kategorik verilerde ki-kare, gerektiğinde Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sayısal sürekli verilerde, parametrik varsayımların yerine geldiği durumlarda Student t testi, parametrik varsayımların yerine gelmediği durumlarda Man-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma ve kontrol grupları hastaları arasında yaş, cinsiyet, BKİ, DM, KVH, KY, HT ve hipotansiyon varlığı, SKB ve DKB, KKB, AKEİ, statin, ASA ve EPO kullanımı, Hb, LDL, Ca P çarpımı değerleri, HD süresi, HD yeterliliği, son üç interdiyalitik kiloların ortalaması, son bir ayda diyalizdeki hipotansiyon sayısı, AVF'nin dominant ya da nondominant kolda olması, AVF'nin yeri, AVF debisi, ilk açılan AVF'nin açıklık süresi ve AVF açılma sayısı bakımından açısından fark yoktu. Amiloidi olan hasta grubunun amiloidi olmayan hasta grubuna göre CRP

değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, albumin değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü.

### **Sonuç**

Çalışmamızda amiloidozlu hastalarla amiloidozu olmayan hastalar kıyaslandığında, amiloidozlu hastaların AVF debilerinin daha düşük olmadığını, ilk açılan AVF'lerinin açık kalma sürelerinin daha kısa olmadığını ve AVF açılma sayısının daha fazla olmadığını gördük. Bu da bize amiloidozlu hastaların AVF yetersizliklerinin daha fazla olmadığını gösterir. Sonuç olarak (sekonder) amiloidozlu HD hastalarının, AVF sonuçları bakımından, amiloidozu olmayan hastalardan daha riskli olmadığını düşündük.

**Anahtar kelimeler:** Kronik böbrek hastalığı, arteriovenöz fistül, amiloidoz.

## **ABSTRACT**

### **Comparison of hemodialysis patients with and without amyloidosis in terms of arteriovenous fistula failure.**

#### **Aim**

To investigate if amyloidosis has an effect on arteriovenous fistula (AVF) failure or not.

#### **Methods**

Study is planned as cross-sectional. The patients with chronic kidney disease because of amyloidosis (confirmed by renal biopsy), undergoing hemodialysis with an AVF, has echocardiography and living in Konya were determined from patient charts of Meram School of Medicine, Selcuk University Archives. These patients were asked to attend the outpatient nephrology polyclinic. We constituted a study group comprising 20 patients fulfilling abovementioned criteria. We included a control group who had chronic kidney disease because of reasons other than amyloidosis, undergoing maintenance hemodialysis from an AVF, had similar demographic (age, gender, body mass index) and were matched in terms of presence of diabetes mellitus, cardiovascular disease and heart failure; using of calcium channel blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor, statin, acetyl salicylic acid, erythropoietin, hemodialysis period and adequacy. All patients from both groups were interviewed regarding fistula histories, physical examinations of fistulas were performed, fistula flow rates were measured via doppler ultrasound, and dialysis informations were collected from dialysis patient charts.

The patients with amyloidosis (study group) and who do not have amyloidosis (control group) were compared in terms of systolic and diastolic blood pressure, presence of hypertension and hypotension, hemoglobin, LDL, calcium phosphorus product, C-reactive protein and albumin measures, average of last three interdialyses weight gain, the number of hypotensive episode in hemodialysis, the presence of AVF in dominant and nondominant arm, site of AVF, flow rate of AVF, first date of a functioning AVF and number of AVF created.

In categoric variables, chi-square and fisher's exact test were used. In numeric continuous variables, student' t test and Man-Whitney U test were used with normally distributing and nonnormally distributing variables, respectively. p value below 0.05 was accepted as significant.

## **Results**

There was no difference between the groups in terms of age, gender, body mass index, and were matched in terms of presence of diabetes mellitus, cardiovascular disease and heart failure, presence of hypertension and hypotension, systolic and diastolic blood pressure, using of calcium channel blocker; angiotensin converting enzyme inhibitor; statin; acetyl salicylic acid; erythropoietin, hemoglobin, LDL values, calcium phosphorus product, hemodialysis period and adequacy, average of last three interdialytic weight gain, the number of hypotensive episodes during hemodialysis, the presence of AVF in dominant and nondominant arm, site of AVF, flow rate of AVF, first date of a functioning AVF and number of AVF created.

The study group had significantly higher C-reactive protein measurements and lower albumin levels than control group.

## **Conclusion**

There was no significant difference in with regards to flow rates of AVF, first date of a functioning AVF, and the number of AVF created. AVF failure was not higher at the study group. In conclusion, we thought that the hemodialysis patients with (secondary) amyloidosis were not at more risk than the counterparts without amyloidosis in terms of arteriovenous fistul results.

**Keywords:** Chronic kidney disease, arteriovenous fistula, amyloidosis.

## KAYNAKLAR

- 1) El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331-40.
- 2) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):1-266.
- 3) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 Jun;67(6):2089-100.
- 4) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
- 5) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
- 6) Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Nov;20(11):2394-401.
- 7) Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes *Kidney Int* 2007 Aug;72(3):247-59.
- 8) Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: Tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J int Med Sci* 2007;3:1-7.
- 9) Coresh J, Astor BC, Grene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
- 10) <http://www.turkhipertansiyon.org>
- 11) Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, editörler. *Temel iç hastalıkları*, 2.baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005:1298-1308.

- 12) Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M R, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon Registry 2008. Türk Nefroloji Derneği yayınları. İstanbul 2009.
- 13) Yeniçerioğlu Y. Kronik böbrek hastalığı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J nephrol-Special Topics 2008;1:1-5.
- 14) Goldsmith D, Jayawardene S, Ackland P. ABC serisi böbrek hastalıkları. Çeviri editörleri Aylı MD, İlman MN. Atlas Kitapçılık, TİC. LTD. ŞTİ. 2009:11-4.
- 15) Şengül Ş. Kronik böbrek hastalığının seyri ve ilerlemesinin önlenmesi. Türkiye Klinikleri J nephrol-Special Topics 2008;1:11-7.
- 16) Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison iç hastalıkları prensipleri, cilt 3. Çeviri editörü Sağlık Y. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:1551-62
- 17) Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of medicine türkçe, cilt 1. Çeviri editörü Ünal S. 22. baskı, Güneş Kitapevi, 2006:708-16.
- 18) Yenicesu M, Kronik böbrek hastalığı. Arık N, Dilek M, editörler. Nefroloji, 2.baskı, İstanbul, 2008:318-35.
- 19) Schrier RW. Böbrek ve elektrolit hastalıkları altıncı baskı. Çeviri editörü Süleymanlar G. Güneş Kitabevi, 2005:456-97.
- 20) Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison iç hastalıkları prensipleri, cilt 3. Çeviri editörü. Sağlık Y. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:1535-41.
- 21) Akoğlu H, Altun B. Böbrek hastalıklarında tarama testleri. Türkiye Klinikleri J int Med Sci 2007;3:8-17.
- 22) Erek E, Süleymanlar G. İdrar analizi ve böbrek fonksiyonlarının incelenmesi. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, editörler. Temel iç hastalıkları, 2.baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005:1233-51.
- 23) Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği. Arık N, Ateş K, Süleymanlar G, Tonbul HZ, Türk S, Yıldız A, editörler. Hekimler İçin hemodiyaliz kaynak kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri, 2009:1-24.
- 24) McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. J Nephrol 2004 Mar-Apr;17(2):205-15.

- 25) Himmelfarb J. Hematologic Manifestations of Chronic Kidney Disease. In: Greenberg A, Cheung AK eds. Primer on kidney diseases. 4. ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005:527-36.
- 26) Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl.* 1997 Nov;62:79-82.
- 27) Yazıcı H, Yıldız A. Kronik böbrek hastalığı: Komplikasyonlar ve önlenmesi. *Türkiye Klinikleri J int Med Sci.* 2007;3:88-93.
- 28) Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:92-6.
- 29) Stenvinkel P, Aman K, Ketteler M. Cardiovascular disease in chronic renal disease. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 3rd ed. Philadelphia, Mosby;2007:839-53.
- 30) Kundhal K, Lok CE. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005;101(2):c47-52.
- 31) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 suppl 3):112-9.
- 32) Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:58-68.
- 33) Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48(suppl 1):2-90.
- 34) Paydaş S. İntegre tedavi yaklaşımı ve periton diyalizi ve hemodiyaliz kombinasyon tedavisi. *Türkiye Klinikleri J int Med Sci* 2007;3:94-9.
- 35) Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006;48(suppl 1):176-247.
- 36) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access, update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 suppl 1):137-81.
- 37) Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Oct;23(10):3219-26.
- 38) NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular vccess. VIII. Timing of access placement. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(Suppl 3):154-61.

- 39) Mardan H, Özgür B, Kürşat S, Sakarya A, Erhan Y, Aydede H. Kronik hemodiyalizde vasküler girişimler. *T Klin Kalp-Damar Cerrahisi* 2001;2:38-47.
- 40) Gibbons CP. Primary vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31(5):523-29.
- 41) Yenicesu M. Hemodiyalizde damara ulaşım. Arık N, Ateş K, Süleymanlar G, Tonbul HZ, Türk S, Yıldız A, editörler. *Hekimler İçin Hemodiyaliz Kaynak Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri*, 2009:81-98.
- 42) Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007 May;22 Suppl 2:ii88-117.
- 43) Turan S A, Büyükkateş M, Kandemir Ö, Ceylan E, Kurt T. hemodiyaliz amaçlı gerçekleştirilen ardışık 165 nativ arteriyovenöz fistül operasyonunun retrospektif değerlendirilmesi *Gazi Medical Journal* 2007;18(2):74-7.
- 44) Taşdemir K, Kahraman C, Ünlü İ. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda oluşturulan arteriyovenöz fistüller için uygulanan cerrahi teknikler ve sonuçları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2009;18(1):10-4.
- 45) Dixon BS. Why don't fistulas mature? *Kidney Int* 2006 Oct;70(8):1413-22.
- 46) Asif A, Roy-Chaudhury P, Beathard GA. Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when and how to intervene. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Mar;1(2):332-9.
- 47) Murphy GJ, White SA, Nicholson ML. Vascular access for haemodialysis. *Br J Surg* 2000;87:1300-15.
- 48) Konner K, Nonnast-Daniel B, Ritz E. The arteriovenous fistula. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1669-80.
- 49) Tautenhahn J, Heinrich P, Meyer F. A-V fistulas for hemodialysis patency rates and complications. A retrospective study. *Zentralbl Chir* 1994;119:506-10.
- 50) Rahman A, Özsin KK. Hemodiyaliz amaçlı üst ekstremitte otojen arteriyovenöz fistülleri. *Turkish J Vasc Surg* 2007;16(1):19-24.
- 51) Badem S, Türkyılmaz S, Şahin M, Göksel O, Alpagut U, Dayıoğlu E. Arteriyovenöz fistül operasyonları sonrası erken ve geç dönem komplikasyonlar. XIV. Ulusal vasküler cerrahi kongre sayısı. *Damar Cer Derg* 2009;18(2):96.
- 52) Akbaş H, Kanko M, Tekinalp H, Bülbül S, Alp M. Hemodializ amaçlı arteriyovenöz fistüllerin retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2000; 8(2):638-40.

- 53) Gökşin İ, Baltalarlı A, Önem G, Rendeci O, Saçar, M, Kara H, et al. Arteriyovenöz fistül operasyonları: Erken ve geç dönemde revizyon gerektiren komplikasyonlar. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2004;12:180-3.
- 54) Alat İ, Akpınar MB, Bahçeci F, Taşkapan H, Kutlu R, Saraç K, et al. Arteriyovenöz fistüllü hemodiyaliz hastasının yaşam kalitesinde multidisipliner yaklaşımın önemi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2006;14(2):172-4.
- 55) Başel H, Aydın Ü, Akbayrak H, Hazar A, Ekim H. Altı yıllık sürede kliniğimizdeki arteriyovenöz fistül operasyonu sonrası cerrahi müdahale gerektiren erken ve geç komplikasyonlar. XIV. Ulusal vasküler cerrahi kongre sayısı. *Damar Cer Derg* 2009;18(2):107.
- 56) Türkyılmaz S, Şahin M, Badem S, Göksel O, Alpagut U, Tireli E, et al. Arteriyovenöz fistül operasyonları sonrası görülen komplikasyonlar ve revizyonları XIV. Ulusal vasküler cerrahi kongre sayısı. *Damar Cer Derg* 2009;18(2):110.
- 57) Chan MR, Young HN, Becker YT, Yevzlin AS. Obesity as a predictor of vascular access outcomes: analysis of the USRDS DMMS Wave II study. *Semin Dial.* 2008 May-Jun;21(3):274-9.
- 58) Da Silva AF, Escofet X, Rutherford PA. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD002786.
- 59) Yavuz Ş, Kanko M, Aksoy A, Ağırbaş A, Acil Ç, Barış Ö, et al. Kronik böbrek yetmezlikli hastaların komorbidite risklerinin değerlendirilmesiyle hemodiyaliz amaçlı arteriyovenöz fistüllerin analizi. XIV. Ulusal vasküler cerrahi kongre sayısı. *Damar Cer Derg* 2009;18(2):116.
- 60) A. Beathard G, Arnold P, Jackson J, Litchfield T, and physician operators forum of RMS lifeline. Aggressive treatment of early fistula failure. *Kidney International*, Vol. 64 (2003),1487–94.
- 61) Kutay V, Ekim H, Karadağ M, Öztürk V, Kirali K, Yakut C. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülen arteriyovenöz fistül komplikasyonları ve cerrahi tedavisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2004;12:115-8.
- 62) Jindal K, T. Chan C, Deziel C, Hirsch D, D. Soroka S, Tonelli M, et al. Vascular Access. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:16–23.
- 63) Karabay DÖ, Yetkin U, Önel H. Hemodiyaliz amaçlı arteriyovenöz fistüllerin açık kalma oranı ve komplikasyonlarının prospektif incelenmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2004;12:111-4.

- 64) Rahman A, Özsin KK. Hemodiyaliz amaçlı arteriyovenöz fistüllerde revizyon gerektiren geç dönem komplikasyonlar. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2008;16(3):167-71.
- 65) Sands JJ, Miranda CL. Prolongation of hemodialysis access survival with elective revision. Clin Nephrol 1995;44:329-33.
- 66) Prischl FC, Kirchgatterer A, Brandstatter E, et al. Parameters of prognostic relevance to the patency of vascular access in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1995;6:1613-8.
- 67) Charmaine E. Lok, Michael Allon, Louise Moist, Matthew J. Oliver, Hemal Shah, and Deborah Zimmerman. Risk Equation Determining Unsuccessful Cannulation Events and Failure to Maturation in Arteriovenous Fistulas (REDUCE FTM I). J Am Soc Nephrol 17:3204-12.
- 68) Kırkpantur A, Altun B. Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon. Türk J Cardiol 2006;9:55-61.
- 69) Saran R, Dykstra DM, Wolfe RA, Gillespie B, Held PJ, Young EW. Association between vascular access failure and the use of specific drugs: the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2002:1255–63.
- 70) Dember LM, Beck GJ, Allon M, Delmez JA, Dixon BS, Greenberg A et al. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 2164–71.
- 71) Pepedil F, Sain Güven G, Statinler her derde deva mı? Hacettepe Tıp Dergisi 2009; 40:169-175.
- 72) Dember LM. Amyloidosis-Associated Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2006;17:3458–71.
- 73) Şen S. Amiloidozlar; tanım ve isimlendirme. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2008;1(2):1-7.
- 74) Doğanavşargil B, Sarsık B. Sistemik amiloidozların etiyopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2008;1(2):8-13.
- 75) Ertan Y, Onur Paker İ. Lokalize amiloidozların etiyopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2008;1(2):14-9.
- 76) Keser G. Genel klinik özellikler: Hangi olgularda amiloidoz kuşkusu duymalı ve tanı yaklaşımı nasıl olmalı. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2008;1(2):20-7.

- 77) Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:627-34.
- 78) Goldman L, Ausiello D. *Cecil textbook of medicine türkçe*, cilt 2. Çeviri editörü Ünal S. 22. baskı, Güneş Kitapevi, 2006:1713-6.
- 79) Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison iç hastalıkları prensipleri*, cilt 3. Çeviri editörü Sağlık Y. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:1974-9.
- 80) Bozkurt D, Töz H. Renal amiloidoz, amiloidoza sekonder böbrek yetmezlikli olgularda diyaliz ve renal transplantasyon. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2008;1(2):40-5.
- 81) Shinichi Nishi S, Alchi B, Imai N, Gejyo F. New advances in renal amyloidosis. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:93–101.
- 82) Tezcan UK. Kardiyak amiloidoz. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2008;1(2):65-9.
- 83) Kholova I, Niessen HW. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol*. 2005 Feb;58(2):125-33.
- 84) Modesto KM, Dispenzieri A, Gertz M, Cauduro SA, Khandheria BK, Seward JB, et al. Vascular abnormalities in primary amyloidosis. *Eur Heart J*. 2007 Apr;28(8):1019-24.
- 85) Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol*. 1999;31(5):619-31.
- 86) Çağırğan S, Vural F. Hematopoetik sistem ve amiloidoz. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2008;1(2):53-8.
- 87) Bayrakçı B, Günşar F. Gastrointestinal sistem ve amiloidoz. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2008;1(2):58-64.
- 88) Cengiz K, Şahan C, Güner E. Amiloidoz ve gastrointestinal sistem. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 2000;17(4):270-6.
- 89) Gökçay F, Çelebisoy N. Sinir sistemi ve amiloidoz. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2008;1(2):70-7.
- 90) Gerçeker Türk B, Öztürk G. Kutanöz amiloidoz. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2008;1(2):46-52.
- 91) Hernandez T, Saudan P, Berney T, Merminod T, Bednarkiewicz M, Martin PY. Risk factors for early failure of native arteriovenous fistulas. *Nephron Clin Pract*. 2005;101(1):39-44.

- 92) Tonbul H Z, Türkmen K. Kronik böbrek hastalığında vasküler kalsifikasyon Neph Dial Transpl 2010;19(2):82-7.
- 93) Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioglu S, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. Nephrol Dial Transplant. 2003 May;18(5):1031; author reply 1032.
- 94) Demir M, Tonbul H Z. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda malnütrisyon inflamasyon Ateroskleroz (MİA Sendromu). Neph Dial Transpl 2005;14(4):160-5.
- 95) Amann K, Gross ML, Ritz E. Pathophysiology underlying accelerated atherogenesis in renal disease: closing in on the target. J Am Soc Nephrol 2004 Jun;15(6):1664-6.
- 96) Wu CC, Wen SC, Yang CW, Pu SY, Tsai KC, Chen JW. Plasma ADMA predicts restenosis of arteriovenous fistula. J Am Soc Nephrol. 2009 Jan;20(1):213-22.
- 97) Mann JF. Hypertension and cardiovascular effects-long-term safety and potential long-term benefits of r-HuEPO. Nephrol Dial Transplant 1995;10 Suppl 2:80-4.
- 98) Khavanin Zadeh M, Gholipour F, Hadipour R. The effect of hemoglobin level on arteriovenous fistula survival in Iranian hemodialysis patients. . J Vasc Access. 2008 Apr-Jun;9(2):133-6.
- 99) Puskar D, Pasini J, Savic I, Bedalov G, Sonicki Z. Survival of primary arteriovenous fistula in 463 patients on chronic hemodialysis. Croat Med J. 2002 Jun;43(3):306-11.

## TEŞEKKÜR

Her odasının kapısını alıp içeri girdiğimde hoŐgörösüyle karŐılaŐtıđım tez hocam Prof. Dr. Halil Zeki Tonbul baŐta olmak üzere, yardımlarını esirgemeyen ve bu çalıŐmanın her anında yanımda olan ve her aŐamasında emeiği olan Uzm. Dr. Yalçın Solak'a, özellikle çevirilerdeki yardımları için Dr. Erkan Kayıkçıoğlu'na ve Dr. Enes Elvin Gül'e, istatistiksel konulardaki yardımları için Dr. Mehmet Uyar'a, Prof. Dr. Tahir Kemal Şahin'e ve Dr. Deniz Karasoy'a, yoğun iş temposu arasında bana vakit ayıran Dr. Orhan Özbek'e, desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Hüseyin Atalay'a, Uzm. Dr. Kültigin Türkmen'e, Doç. Dr. Niyazi Görmüş'e çok teşekkür ederim. Bu alıŐma esnasında gösterdiği sabrından dolayı sevgili eŐime ayrıca teşekkür ederim.