

# ULTRAFİLTRASYONUN DİJİTAL BENZERİ İMMÜNREAKTİF MADDE (DLIS), ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİD (ANP) VE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

## THE EFFECTS OF ULTRAFILTRATION ON DIGITALIS-LIKE IMMUNOREACTIVE SUBSTANCE (DLIS), ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE (ANP) AND ECHOCARDIOGRAPHY PARAMETERS

T.Rıfki Evrenkaya, B.Yılmaz Cingözbay\*, Süleyman Altıntaş\*\*, Enes Murat Atasoyu, Suat Ünver, Ömer Yiğiner\*, Kadir Aşar\*\*\*, Zekai Pekkaflı\*\*\*\*, M.Yaşar Tülbek

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nefroloji Kliniği, \* Kardiyoloji Kliniği, \*\* İç Hastalıkları Kliniği, \*\*\* Klinik Biyokimya Kliniği, \*\*\*\* Radyoloji Kliniği, İSTANBUL

### ÖZET

Hemodiyaliz hastalarında kuru ağırlığın hatasız olarak ölçülmesi yaşamsal önem taşımaktadır. İntravasküler hipervolemi dijital benzeri immünreaktif madde (dijitalis-like immunoreactive substance:DLIS) ve atriyal natriüretik peptid (ANP) düzeylerini arttırmakta ve ekokardiyografik parametreleri etkilemektedir. İncelemeye alınan 42 hemodiyaliz hastasının bazal DLIS düzeyleri kontrol grubundan (n:20) daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Endojen DLIS'in anti-digoksin antikoları ile verdiği çapraz reaksiyon nedeniyle, DLIS düzeyleri FPIA (floresan polarizasyon enzim immünassay) ve MEIA (mikropartikül enzim immünassay) yöntemleriyle belirlenmiştir. DLIS-FPIA ve DLIS-MEIA arasındaki kuvvetli pozitif korelasyon ( $r:0.894, p<0.001$ ), bu iki testin birbiri yerine kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Tüm hemodiyaliz hastaları içinden konvansiyonel kriterlere göre hipervolemik olduğu saptanan 11 hastanın DLIS ve ANP düzeyleri, sağ ve sol atrium çapları genel diyaliz popülasyonunun benzer parametrelerinden daha yüksek bulunmuştur. Üç aylık ultrafiltrasyon işleminin sonunda DLIS, ANP düzeyleri ile sağ ve sol atriyum çapları anlamlı olarak gerilemiştir. DLIS ve ANP ölçümlerinin, atrial ekokardiyografik parametreler ile birlikte, ultrafiltrasyona alınan yanıtın değerlendirilmesinde tanısal değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler :** Kuru ağırlık, hemodiyaliz, ultrafiltrasyon, DLIS, ANP, ekokardiyografi,

### GİRİŞ

Kronik hemodiyaliz (KHD) hastalarında sodyum ( $Na$ ) ve sıvı ekskresyon yeteneğinde azalma sonucunda oluşan ekstrasellüler sıvı birikiminin düzeyini öngörebilmek için hastanın "kuru ağırlığı" (KA)

### SUMMARY

Assessment of dry weight in hemodialysis patients is essential. Intravascular hypervolemia increases the levels of digitalis-like immunoreactive substance (DLIS), atrial natriuretic peptide (ANP) and it alters echocardiographic parameters. The basal levels of DLIS in forty-two hemodialysis patients were significantly higher when compared with control (n:20) ( $p<0.05$ ). Since endogenous DLIS gives cross-reaction to anti-digoxin antibodies, the levels of DLIS were determined by two separate techniques, FPIA (fluorescence polarization enzyme immunoassay) and MEIA (microparticle enzyme immunoassay). The strong positive correlation between DLIS-FPIA and DLIS-MEIA ( $r:0.894, p<0.001$ ) made us think that these two markers could be used interchangeably. Compared to the corresponding parameters of forty-two hemodialysis patients, DLIS and ANP levels and diameters of right and left atria of eleven patients, selected as hypervolemic by conventional criteriae, were higher. After three months of ultrafiltration treatment, we determined that the levels of DLIS, ANP and diameters of both atria decreased significantly approaching control levels. We concluded that the tests of DLIS and ANP combined with atrial echocardiographic parameters were useful to determine the intravascular volume response to ultrafiltration treatment.

**Key Words :** Dry weight, hemodialysis, ultrafiltration, DLIS, ANP, echocardiography

bilinmelidir (1,2). Sıvı retansiyonu sonucu kan volümünün artmasıyla, vena cava çapı, sol atriyum çapı, sağ atriyum çapı ve ventrikül boyutları artar (3,4). KHD hastalarında kardiyotorasik indeksin (KTİ) sol ventrikül hipertrofisini gösteren bir kıstas olduğuna

inanılmaktadır (5). Starling yasasına göre, artmış venöz doluşun kalp debisini artırması beklense de; KHD hastalarında kalbin sistolik fonksiyonu bozulur, ejeksiyon fraksiyonu (EF) azalır (6). Ultrafiltrasyon (UF) uygulanan hastaların sol atriyum ve ventrikül çaplarının küçüldüğü saptanmıştır (7). Atrial natriüretik peptid (ANP) atrium basıncının artması ile atriyal miyositlerden salınan, vazodilatör ve natriüretik bir maddedir. ANP konsantrasyonundaki artış atriyal distansiyonun derecesiyle orantılıdır. ANP hemodiyaliz hastalarında da artar ve sıvı hacminin uzaklaştırılmasıyla belirgin şekilde azalır (8-11). *Na-K ATPase* enzimini inhibe eden digital benzeri immünreaktif madde (DLIS:digoxin-like immunoreactive substance) digital glikozidlerinin endojen karşılığı olan bir opioid türevidir. Kronik böbrek yetmezliğinde intravasküler sıvı hacminin artması ile DLIS aktivitesi artar, diyaliz ile plazma volümünün azaltılmasıyla DLIS düzeyi azalır. DLIS digoksin düzeyini saptamaya yarayan ticari kitler tarafından saptanabilmektedir (12-17). Bu çalışmada hipervolemik hemodiyaliz hastalarında ultrafiltrasyona DLIS, ANP ve ekokardiyografik ölçümlerin verdiği yanıtların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, en az bir aydır hemodiyaliz tedavisi görmekte olan 42 erişkin hasta (27 E, 15 K, yaş ortalaması:  $52.45 \pm 16.26$ , hemodiyaliz süresi:  $58.16 \pm 51.91$  ay) ile kontrol grubunu oluşturan 20 sağlıklı birey (13 E, 7 K, yaş ortalaması :  $50.88 \pm 11.99$  yıl) üzerinde üç aylık sürede yapılmıştır. Çalışma koşullarına uyum göstermeyen, dekompanse karaciğer hastalığı olan, sık transfüzyon ihtiyacı gösteren, ekokardiyografi ile triküspit yetmezliği saptanan, digital glikozidleri ve hipervolemiye neden olabilecek ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. KHD hastalarının kan basınçları, vücut ağırlığı yüzdesi olarak ultrafiltrasyon (UF) miktarları, kardiyotorasik indeks (KTİ) değerleri belirlenmiştir. Ekokardiyografik ölçümler [sol atriyum çapı (LA), sağ atriyum çapı (RA), sol ventrikül sistolik çapı (LVDs) ve sol ventrikül diyastolik çapı (LVDd) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)] aynı kardiyoloji uzmanı tarafından, hemodiyaliz seansından hemen önce, trans-torasik yaklaşımla yapılmıştır (GE-Ving-Med.System Five Advantage-1999,USA). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların içinden hipervolemik olduğuna karar verilen hastalara (Tablo-1) uygulanan UF miktarı üç ay süreyle arttırılmış ve hipervolemik hasta grubuna üçüncü ayın sonunda aynı testler yapılmıştır. Kontrol grubuna da aynı testler uygulanmıştır.

Hemodiyaliz işleminden önce alınan 10 ml kandan, 3500 rpm hızıyla 5 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum çalışma sonlanıncaya kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmış, işlemden önce serumlar oda sıcaklığına getirilmiştir. DLIS düzeylerinin belirlenmesinde FPIA (fluorescent polarization immunoassay) ve MEIA (microparticle enzyme immunoassay) yöntemleri kullanılmıştır. Endojen DLIS-FPIA ölçümleri için TDx/TDxFLx, Fluorescence Polarization Immunoassay Digoxin II Ölçüm Kiti (List.No.9511) kullanılmıştır (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, IL 60064, USA). Ölçümler TDx Analizör (TDx Automated Fluorescence Polarization Analyzer, Abbott (USA) Irving, Tx 75015) cihazıyla yapılmıştır. DLIS-MEIA ölçümü için serum örneği ve Axym Digoxin II reagentleri aynı probe ile pipetlenerek RV (Reaction Vessel) içine konmuş(Abbott—Automated Immuno Assay Analyzer (USA), IL 60064); serum ile anti-digoksin antikor kaplı mikropartikül karışımına digoksin- alkalen fosfataz konjugatı ilave edilmiştir. Yıkanan karışıma 4-Metil Umbelliferil Fosfat eklenmiş ve floresan veren son ürün MEIA optik sistemi aracılığıyla ölçülmüştür. ANP incelemesi Alpha-Atrial Natriuretic Polypeptide (Human, Canine,EIA-1524) kiti kullanılarak, Medispec ESR 200 ELISA Plate Reader ve Medispec ESW 300 ELISA Plate Washer cihazlarıyla yapılmıştır.

Elde edilen değerler ortalama  $\pm$ SD (Standart sapma) olarak sunulmuştur. İstatistik değerlendirmede, SPSS 8.0 Windows programı kullanılmıştır. Değişkenler korelasyon testi (Pearson) ile karşılaştırılmış, grupların ortalama değerleri arasındaki farkların anlamlılığı Student "t testi" ve "Mann Whitney U-test" ile değerlendirilmiş ve tüm testlerde  $p < 0.05$  değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

**AŞAMA-1 :** Çalışmaya dahil edilen 42 KHD hastasına ait değerler Tablo-2'de sunulmuştur. KTİ ile yaş ( $r:0.363$ ,  $p:0.018$ ) arasında; LA ile LVDd ( $r:0.382$ ,  $p:0.013$ ) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. RA ile LA arasında korelasyon gözlenmemiştir ( $r:0.134$ ,  $p:0.397$ ). RA ile LVDd ( $r:0.422$ ,  $p:0.005$ ) ve LVDs'nin ( $r:0.406$ ,  $p:0.008$ ) korelasyon gösterdiği saptanmıştır. LVDd ile LVDs ( $r:0.687$ ,  $p<0.001$ ) arasında pozitif; EF ile LVDs ( $n-0.673$ ,  $p<0.001$ ) arasında negatif korelasyon vardır. OAB düzeyi ile RA arasında pozitif korelasyon ( $r:0.333$ ,  $p:0.031$ ) belirlenmiştir. DLIS-FPIA ile DLIS-MEIA arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r:0.894$ ,  $p<0.001$ ). DLIS-FPIA ile ANP arasında ( $r:0.11$ ,  $p:0.945$ ) ve DLIS-MEIA ile ANP arasında korelasyon yoktur ( $r: -0.003$ ,  $p:0.984$ ). DLIS-FPIA ile RA ( $r:0.318$ ,  $p:0.04$ ), LVDd ( $r:0.363$ ,

p:0.018), LVDs (r:0.408,p:0.007) arasında pozitif korelasyon; EF ile negatif korelasyon (r: -0.430, p:0.004) saptanmıştır. DLIS-MEIA ile LVDs (r:0.312, p:0.044 ) arasında pozitif korelasyon ; EF ile negatif korelasyon (r: -0.323, p:0.037) saptanmıştır. ANP ile hiç bir parametre arasında korelasyon ilişkisi yoktur. Tüm hemodiyaliz hastaları ile kontrol grubunun yaş, OAB, DLIS-FPIA, DLIS-MEIA, ANP değerlerinin karşılaştırması Tablo-3'de sunulmuştur. Sağlıklı kontrol grubuna göre hemodiyaliz hastalarının hipervolemik olduğu tespit edilmiştir.

## AŞAMA-2 :

### A. ULTRAFİLTRASYON ÖNCESİ :

Hipervolemik olduğu saptanan hastalara (n:11) üç ay boyunca daha fazla UF uygulanmıştır. Hipervolemik hastaların UF öncesi değerleri genel diyaliz popülasyonu ile karşılaştırılmıştır (**Tablo-4**).

Hipervolemik hastaların KTİ değeri ile LVDd (r:0.643, p:0.033), LVDs (r:0.797, p:0.003), DLIS-FPIA (r:0.789, p:0.004), DLIS-MEIA (r:0.850, p:0.001) ve ANP (r:0.728, p:0.011) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. LA ile LVDd (r:0.670, p:0.024), LVDs (r:0.658, p:0.028 ), DLIS-FPIA (r:0.656, p:0.029), DLIS-MEIA (r:0.637, p:0.035) ve ANP (r:0.755, p:0.007) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. RA değeriyle hiçbir parametre arasında korelasyon yoktur. LVDd ile LVDs (r:0.810, p:0.003 ), DLIS-MEIA (r:0.767, p:0.006), DLIS-FPIA (r:0.753, p:0.007) ve ANP (r:0.861, p:0.001) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. LVDS ile DLIS-FPIA (r:0.983, p<0.001), DLIS-MEIA (r:0.901, p<0.001) ve ANP (r:0.883, p<0.001) arasında pozitif; LVDs ile EF arasında negatif korelasyon (r: -0.770, p:0.006 ) saptanmıştır. EF ile DLIS-FPIA (r: -0.792, p:0.004 ), DLIS-MEIA (r: -0.691, p:0.019) ve ANP (r: -0.610, p:0.046) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. DLIS-MEIA ile DLIS-FPIA (r:0.909, p<0.001), DLIS-MEIA ile ANP (r:0.864, p:0.001) DLIS-FPIA ile ANP (r:0.865, p:0.001) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

### B. ULTRAFİLTRASYON SONRASI: Üç aylık

UF uygulaması sonrası elde edilen KTİ değeri ile yalnızca tedavi sonrası LA değerinin pozitif korelasyon ilişkisini koruduğu (r:0.623, p:0.041) saptanmıştır. LA ile RA (r:0.768, p:0.006), LVDd (r:0.608, p:0.047), LVDs (r:0.602, p:0.05), DLIS-FPIA (r:0.712, p:0.014) ve ANP (r:0.704,p:0.016) arasında pozitif; EF ile negatif korelasyon (r:0.796,p:0.003) vardır. RA ile EF arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (r: -0.649, p:0.031). LVDd ile LVDs (r:0.934, p<0.001), DLIS-FPIA (r:0.881, p<0.001),DLIS-MEIA (r:0.873, p<0.001) ve ANP (r:0.823, p:0.002) arasında pozitif; EF ile negatif korelasyon (r:0.807, p:0.003) vardır. LVDs ile DLIS-FPIA (r:0.915, p<0.001), DLIS-MEIA (r:0.893, p<0.001 ) ve ANP (r:0.826, p:0.002) arasında

pozitif ; EF ile negatif korelasyon (r: -0.914, p<0.001) saptanmıştır. EF ile DLIS-FPIA (r: -0.922, p<0.001), DLIS-MEIA (r:-0.784,p:0.004) ve ANP (r>0.793, p:0.004) arasında negatif korelasyon belirlenmiştir. DLIS-FPIA ile DLIS-MEIA (r:0.898, p<0.001), DLIS-FPIA ile ANP (r:0.783, p:0.004), DLIS-MEIA ile ANP arasında (r:0.848, p:0.001) korelasyon gözlenmiştir.

Kontrol grubuna ait değerler ile hipervolemik hastaların UF işlemi öncesi ve sonrası elde edilmiş DLIS ve ANP değerleri karşılaştırıldığında, UF öncesinde değerler arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.05), UF işlemi sonrasında hipervolemik hastalara ait değerlerin kontrol grubu değerlerine yaklaştığı (p>0.05) görülmüştür (**Tablo-5**).

Hipervolemik hastaların başlangıç değerleriyle UF işlemi sonrasındaki değerleri arasındaki farkların anlamlılığı araştırıldığında, LVDS dışındaki tüm değerlerin arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (**Tablo-6**).

### Tablo-1: Hipervolemi Kriterleri \*

Kardiyotorasik indeks (KTİ) > 0.48  
Sol atriyum çapı (LA) > 40 mm  
İnterdialitik ağırlık artışı (İDAA)> vücut ağırlığının % 4.3'ü  
Ortalama arter basıncı (OAB ) > 107 mmHg

\* Dört kriterden en az ikisine sahip hastalar hipervolemik olarak kabul edilmiştir

Tablo 2: Hastaların Başlangıç Değerleri

İncelenen Parametreler	Hasta Grubu Değerleri (N:42)
Yaş (Yıl)	52.45 ± 16.26
Diyaliz Süresi (Ay)	58.16±51.91
OAB (mmhg)	98.10 ± 12.96
Kti	0.51 ±0.06
Uf Miktarı (% Vücut Ağırlığı)	3.52 ±1.70
LA (mm)	40.80 ±4.91
RA (mm)	35.05 ±5.08
Lvdd (mm)	49.30 ±6.52
Lvds (mm)	34.96 ±6.76
Ef(%)	65.76 ±9.17
DLIS-MEIA (ng / mi)	0.42 ± 0.22
DLIS-FPIA (ng / mi)	0.53 ±0.24
ANP (ng / mi)	2.67 ±1.81

**Tablo 3:** Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Ara sındaki Karşılaştırma

İnceleme Parametresi	Hasta Grubu ( N : 42 )	Kontrol Grubu ( N : 20 )	P
YAŞ (Yıl)	52.45 ± 16.26	50.88 ± 11.99	0.643
OAB (Mmhg)	98.10 ± 12.96	91.95 ± 4.39	0.002
DLIS (Ng / MI)	MEIA	0.42 ± 0.22	< 0.001
	FPIA	0.53 ± 0.24	< 0.001
ANP ( Ng / MI)	2.67 ± 1.81	1.42 ± 0.22	< 0.001

**Tablo 4:** Tüm Grup ile Hipervolemik Hastaların Değerlerinin Karşılaştırmaları

Parametre	Tüm Grup ( n : 42 )	Hipervolemik Grup ( n : 11)	% Değişim	P
KTİ	0.51 ± 0.06	0.55 ± 0.08	+7.8	0.005
LA ( mm )	40.80 ± 4.9	43.7 ± 4.2	+7.1	0.010
RA ( mm )	35.1 ± 5.1	40.8 ± 3.6	+16.2	< 0.001
LVDd ( mm )	49.3 ± 6.5	49.8 ± 7.0	+0.1	0.720
LVDs ( mm )	34.9 ± 6.7	34.9 ± 7.4	0	0.935
EF ( % )	65.7 ± 9.2	60.3 ± 9.9	-8.2	0.022
UF MİKTARI (% vücut ağırlığı)	3.5 ± 1.7	2.9 ± 1.6	-17.1	0.114
DLIS (ng/ mi)	FPIA	0.53 ± 0.24	+13.2	0.188
	MEIA	0.42 ± 0.22	+ 19	0.067
ANP ( ng / mi)	2.67 ± 1.81	3.21 ± 1.53	+20.2	< 0.001
OAB(mmHg)	98.1 ± 12.9	104.5 ± 12.9	+6.5	0.048

**Tablo 5:** Hipervolemik Hastalar ile Kontrol Grubu Değerlerinin Karşılaştırılması

İnceleme Parametresi	Uf İşlemi Öncesi	Uf İşlemi Sonrası	Kontrol Grubu
DLIS-MEIA(Ng/MI)	0.50 ± 0.12 *	0.33 ± 0.16	0.24 ± 0.06
DLIS-FPIA(Ng/MI)	0.60 ± 0.19 *	0.50 ± 0.23	0.39 ± 0.07
ANP (Ng/MI)	3.21 ± 1.52 *	1.62 ± 1.02	1.42 ± 0.22

**Tablo 6:** Hipervolemik Hastaların Başlangıç ve UF Sonrası Değerleri Arasında Karşılaştırma

İnceleme Parametresi	Başlangıç Değerleri	Uf Sonrası Değerleri	P Değeri
Kti	0.55 ± 0.08	0.50 ± 0.05	0.016
OAB (mmhg)	104.51 ± 12.97	80.36 ± 24.39	0.003
Uf Miktarı ( % Vücut Ağırlığı)	2.9 ± 1.6	3.6 ± 1.3	0.014
LA ( mm )	43.68 ± 4.23	38.55 ± 4.94	0.001
RA(mm)	40.87 ± 3.58	32.20 ± 4.41	0.000
Lvdd ( mm )	49.75 ± 7.00	47.06 ± 8.65	0.031
Lvds ( mm )	34.97 ± 7.44	33.99 ± 9.11	0.479
Ef (%)	60.36 ± 9.97	67.54 ± 6.68	0.013
DLIS ( Ng / mi)	MEIA	0.50 ± 0.12	0.33 ± 0.16
	FPIA	0.60 ± 0.19	0.50 ± 0.23
ANP ( Ng / mi)	3.21 ± 1.52	1.62 ± 1.02	0.000

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada KHD hastalarındaki intravasküler hacim durumunu ortaya koyan parametreler ile DLIS ve ANP'nin ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada çalışmaya alınan tüm KHD hastalarının inceleme parametrelerinin birbirleriyle olan ilişkisi araştırılmışken; ikinci aşamada konvansiyonel yöntemler ile hipervolemisi olduğu saptanan KHD hastaları, üç aylık UF işlemine tabi tutulmuşlardır. UF tedavisinin sonunda elde edilen değerler, tedavi öncesi değerler ile karşılaştırılmıştır. KHD hastalarında ESS volümünü DLIS ile ilişkilendiren en kapsamlı çalışma 1989 yılında Bisordi ve Holt 'un yapmış olduğu araştırmadır (14).

**AŞAMA-1 :** KHD hastalarının OAB ortalamaları 98.10 mmHg bulunmuşken, kontrol grubundaki OAB değeri 91.95 mmHg düzeyindedir (p:0.002). Hipertansiyon sınırı, JNC-VI değerleri kullanıldığında, 107 mmHg olarak kabul edilmiştir. Charra ve ark. OAB değeri 99 mmHg ve üzerinde olanlarda sağ kalım oranının %30 daha düşük olduğunu ifade etmiştir (18). Ritz ve ark. KHD hastalarında hedeflenen OAB'nin bilinen sınırlardan daha düşük olması gerektiğini ifade etmiştir (19). KHD hastalarımızın OAB ortalaması normotansif sınırlarda olmakla birlikte, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Klinik uygulamada KHD hastalarının normotansif olmasının KA 'ya ulaşıldığını gösteren bir parametre olduğu Dorhout Mees ve ark. (20), Kinet ve ark. (21), Leunissen ve ark. (4) tarafından kabul edilmektedir. Çalışmada elde edilen OAB verilerinin kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunması, KHD hastalarının sağlıklı popülasyona göre daha hipervolemik olduğunu düşündürmektedir.

KTİ değeri 0.51 bulunmuştur. Bu değer Dorhout Mees ve ark.'nın (20) hipervolemi sınırı olarak kabul ettikleri 0.48'den daha yüksektir. Çalışmamızda KTİ ile hasta yaşı arasındaki pozitif korelasyon, yaşlandıkça kardiyomegalinin arttığını düşündürmektedir. Ancak KTİ ile diğer incelemeler arasında korelasyon ilişkisi bulunamamıştır. Kinet ve ark.(21), Leunissen ve ark. (4), Mandelbaum ve ark.(22) KTİ ölçümünün intravasküler hacim durumu hakkında yeterli bilgi vermediğini ifade etmiştir. Dorhout Mees ve ark. (20), Don ve ark.(5) ise aksini savunmaktadır. Çalışmamızda saptanan KTİ değerinin diğer hipervolemi kriterleriyle hiçbir korelasyon ilişkisinin olmaması, KTİ ölçümünün genel diyaliz popülasyonunda duyarlı bir KA parametresi olmadığını akla getirmektedir.

Ekokardiyografik parametrelerin, RA dışında, fizyolojik sınırlar içinde bulunduğu görülmüştür. Sol ventrikül parametreleri ve RA çapının DLIS ile pozitif, EF ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. EF

ile LVDs ve LVDd arasındaki negatif korelasyon ilişkileri, bozulmuş sol ventrikül kontraktıl fonksiyonunu yansıtmaktadır. İntravasküler sıvı hacmi arttıkça EF değeri düşmekte ve DLIS düzeyleri artmaktadır. Bu bulgular HD hastalarındaki intravasküler sıvı hacmi artışının ventriküler işlevlerin olumsuz yönde etkilendiğini gösteren Ruffmann ve ark. (23), ikram ve ark.(24), Porfrey ve ark.'nın(25) araştırmalarıyla uyumludur. DLIS ile ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon ilişkileri sol ventriküldeki anatomik ve fonksiyonel bozukluklar ile atriyal genişlemeye bağlanmıştır. ANP ile hiçbir parametre arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. DLIS-MEIA ve DLIS-FPIA arasındaki kuvvetli pozitif korelasyona rağmen ANP ile aralarında bir korelasyon ilişkisinin olmayışı, genel diyaliz popülasyonunda ANP 'nin duyarlı olmayan bir gösterge olduğunu düşündürmüştür. Bisordi ve ark.(14), Ahmad ve ark. (12,13) DLIS'in güvenilir bir hacim göstergesi olduğunu belirtmiştir. DLIS-FPIA ile DLIS-MEIA arasındaki kuvvetli pozitif korelasyon (r:0.894), bu iki testin birbiri yerine kullanılabileceğini düşündürmektedir. KHD hastalarında DLIS ve ANP'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması, sağlıklı bireylere göre genel HD popülasyonunun daha hipervolemik olduğunu düşündürmektedir.

**AŞAMA-2 :** Hipervolemik 11 hastaya üç ay boyunca yoğun UF işlemi uygulanmıştır. Hastaların UF miktarları üçüncü ayın sonunda vücut ağırlıklarının %2.9'undan %3.6'sına (%26 'lık bir artış) çıkarılmıştır. Tüm hasta grubunda yapılan UF miktarının, hastaların vücut ağırlıklarının yaklaşık %3.5'i olduğu; 70 kg'lık bir erişkin için bunun yaklaşık 2.5 kg'a karşılık geldiği saptanmıştır. Hipervolemik grupta uygulanan UF miktarının hastaların vücut ağırlıklarının yaklaşık % 2.9'u olduğu; 70 kg'lık bir erişkin için bu değer 2 kg'a karşılık geldiği saptanmıştır. Tedavi sonrasında UF değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde yükseldiği; UF değerinin vücut ağırlığının %3.6'sına çıktığı; bu yükselmenin anlamlı olduğu (p:0.014) bulunmuştur.

Hipervolemik hasta grubunun KTİ değeri (0.55) , tüm grup ortalamasından (0.51) daha yüksek bulunmuştur (p:0.005). Hipervolemik hastaların KTİ değerleri ile DLIS, ANP ve ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon ilişkilerinde istatistiksel anlamlılık oluşmuştur. Üç aylık UF uygulaması sonucunda hipervolemik grubun ortalama KTİ değeri 0.55'den 0.50'ye gerilemiştir (p:0.016). UF sonrasında elde edilen KTİ değeri 0.50'ye yaklaştıkça, diğer volümetrik ölçütlerle olan ilişkisi kaybolmakta, 0.55 değerine yaklaştıkça diğer volümetrik ölçütler ile korelasyon göstermektedir. KTİ

değerinin 0.55 sınırını geçtikten sonra güvenilir bir intravasküler hacim göstergesi haline geldiği kanısına varılmıştır. Bu bulgu KTİ ölçümünün hipervolemik HD hastalarında güvenilir bir volümetrik kriter olduğunu ifade eden Don ve ark.(5), Dorhout Mees ve ark.(20), Golf ve ark.'nm (26) araştırmalarıyla uyumludur. Üç aylık UF tedavisi sonunda başlangıçta 104.5 mmHg olan OAB'nin 80.4 mmHg' ye düştüğü belirlenmiştir (p:0.003). Kontrol grubu ile tedavi sonrası OAB değeri arasında anlamlı bir fark olmadığı (p:0.169) görülmüştür. OAB' nin hipervolemik hastalarda daha yüksek olması UF tedavisiyle anlamlı derecede azalması ve tedavi sonrasında fizyolojik değerlere ulaşması OAB'nin bir intravasküler sıvı hacim ölçütü olduğunu ve HT'dan hipervoleminin sorumlu olduğunu düşündürmüştür.

Hipervolemik grupta LA ve RA tüm gruba oranla anlamlı olarak daha yüksek iken, sol ventrikül parametreleri arasında anlamlı fark yoktur. İntravasküler yatakta biriken sıvının venöz sistemi yeğlediği, bunda da ven kompliyansının arter kompliyansına göre 38 kat daha yüksek olmasının rol oynadığı ifade edilmiştir (27). Hipervolemik hasta grubunda artmış olan intravasküler sıvı, kompliyansı yüksek venöz sistemi yansıtan sağ ve sol atriyumu genişletmiştir. KHD hastalarının kan hacmindeki artışı yansıtan en uygun ekokardiyografik parametrelerin, ventrikül olmaktan çok atriyal ölçümler olduğu dikkati çekmektedir. UF işlemi sonrasında LA, RA, ve LVDd değerleri anlamlı olarak azalmış, EF %60.3'den %67.5'e çıkmıştır. Hipervolemi daha çok sol atriyumu genişletmekte ve UF işlemi sol ventrikül işlevlerini düzeltmektedir. Bu bulgular Leunissen ve ark. (4) ile Litwin ve ark.'nm (28) çalışmaları ile uyumludur. Ekokardiyografik parametrelerin DLIS ve ANP ile kombine edildiğinde, duyarlı intravasküler hacim göstergeleri olduğu düşünülmüştür.

Hipervolemik hasta grubunda, DLIS testleri ve ANP arasında korelasyon ilişkisi araştırıldığında, her parametrenin diğer iki parametreyle kuvvetli pozitif korelasyon ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu pozitif korelasyon ilişkisinin tedavi sonrasında her üç parametrenin normal değerlerine ulaştığında da sürdüğü dikkat çekmektedir. Üç aylık UF tedavisi sonrası DLIS ve ANP değerleri ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlam farkının kaybolduğu görülmüştür. Hipervolemik grupta tüm atriyal ve ventrikül ölçüm parametreleriyle her üç değer arasında pozitif korelasyon; EF ile her üç parametre arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Tedavi sonrasında da aynı korelasyon ilişkilerinin devam ettiği gözlenmiştir. Bu bulgular ANP ve DLIS'in düşük düzeydeki hipervolemide dahi düzeylerini artırdıklarını göstermiştir.

ANP ve DLIS-FPIA testleri teknik olarak DLIS-MEIA testinden daha zor yapılan ve daha pahalı inceleme yöntemleridir. DLIS-MEIA incelemesinin, adı geçen diğer iki test ve ekokardiyografik parametreler ile gösterdiği kuvvetli korelasyon ilişkileri nedeniyle; kuru ağırlığın ve hipervoleminin tanısında kolaylıkla kullanılabilir objektif, ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir test olduğu sonucuna varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Akçiçek F, Dorhout Mees EJ . Kuru ağırlık kavramı. Akoğlu E (ed). Hemodiyaliz El Kitabı. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 1995:38-44.
2. Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. Am J Physiol 1984 ; 247: F632-F636.
3. Cheriex EC, Leunissen KML, Janssen JH, Mooy JM, vanHoof JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of dry weight in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1989 ; 4:563-568.
4. Leunissen KML, Kouw P, Kooman JP, Cheriex EC, De Vries PMJM, Donker AJM, vanHoof JP. New techniques to determine fluid status in hemodialysed patients. Kidney Int 1993 ; 43:550-556.
5. Don C, Burns KD, Levine DZ . Body fluid volume status in hemodialysed patients: the value of the chest radiograph. Can Assoc Radiol J 1990 ; 41:123-126.
6. Guyton AC . Renal function curve : a key to understanding the pathogenesis of hypertension. Hypertension 1987 ; 10:1-6.
7. Comptoy CM, Shapiro FL . Cardiac complications of regular hemodialysis therapy. In: Drukker WJ, Parsons FM, Maher F, eds. Replacement of Renal Function by Dialysis. Martinus Nijhoff, Doordrecht, 1986:595-607.
8. Hedner T, Hedner J, Andersson O, Prsson B, Pettersson A . ANP : A cardiac hormone and a putative central neurotransmitter. European Heart Journal 1987 ; 8:87-98.
9. Sonnonberg H . Mechanism of release and renal action of atrial natriuretic factor. Acta Physiol Scand 1990 ; 139:80-87.
10. Bilder GE, Schofield TL, Bleine EH . Release of atrial natriuretic factor, effects of repetitive stretch and temperature. Am J Physiol 1986 ; 251:817-821.
11. Lendsome JR, Wilson N, Rankin AJ, Courneya CA . Time course of release of atrial natriuretic peptide in anaesthetized dog. Can J Physiol Pharmacol 1985 ; 64:1017-1022.
12. Ahmad S, Dennis MJ, Lensenum CJL, Kenny MA . Natriuretic effect of DLIS on dog kidney. Clin Physiol Biochem 1987; 5:1-8.
13. Ahmad S, Kenny M, Scribner BH . Hypertension and a digoxin-like substance in the plasma of dialysis patients: possible marker for a natriuretic hormone.

- Clin Physiol Biochem 1986 ; 4:210-216.
14. Bisordi JE, Holt S. Digitalis-like immunoreactive substances and extracellular fluid volume status in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:396-403.
  15. Gruber KA, Whitaker JM, Buckalew VM. Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume-expanded dogs. *Nature* 1980 ; 287:743-745.
  16. Scribner V, Kolbel F, Stephen J . Digoxin-like immunoreactivity in the serum of rats with cardiac overload. *J Med Cell Cardiol* 1981 ; 13:107-110.
  17. Dasgupta A, Trejo O. Suppression of total digoxin concentrations by digoxin-like immunoreactive substances in the MEIA digoxin assay. Elimination of negative interference by monitoring free digoxin concentrations. *Am J Clin Pathol* 1999 ; 111 : 406-411.
  18. Charra B, Calzavara E, Ruffet M. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41:1286-1291.
  19. Ritz E, Wiecek A, Rambašek M. Cardiovascular death in patients with end-stage renal failure: strategies for prevention. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 (Suppl 2): 120-129.
  20. Dorhout Mees EJ, Özbaşlı Ç, Akçiçek F: Cardiovascular disturbances in hemodialysis patients: the importance of volume overload. *J Nephrol* 1995; 8:71-78.
  21. Kinet JP, Soyeur D, Bailliant N, Saint-Remy M, Collignon P, Godon JP. Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis. *Kidney Int* 1982; 21:868-876.
  22. Mandelbaum A, Ritz E. Vena cava diameter measurement for estimation of dry weight in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 (Suppl 2) : 24-27.
  23. Ruffmann K, Mandelbaum A, Baumer J. Echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990 ; 5:426-431.
  24. İkrâm H, Lynn KL, Bailey RR, Little PJ. Cardiovascular changes in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983 ; 24:371-376.
  25. Porfrey PS, Hornett JD, Griffiths SM. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patient. *Nephron* 1990 ; 55:114-120.
  26. Golf S, Lunde P, Abrahamson AM, Oyri A. Effect of hydration on cardiac function in patients on chronic hemodialysis. *Br Heart J* 1983 ; 49:183-186.
  27. Koomans HA, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Plasma volume recovery after ultrafiltration in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1984; 26:848-854.
  28. Litwin SE, Grossmann V. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22 (S4): A49-A55.