T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

SST2 İLE HEMODİYALİZ HASTALARINDA HİPERVOLEMİ TEŞHİSİ: GELENEKSEL VE ALTERNATİF BİYOBELİRTEÇLERLE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ

Dr. Emre Can Hartavi

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

SST2 İLE HEMODİYALİZ HASTALARINDA HİPERVOLEMİ TEŞHİSİ: GELENEKSEL VE ALTERNATİF BİYOBELİRTEÇLERLE KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ

Dr. Emre Can Hartavi

Tez Danışmanı:

Doç.Dr.Sami Uzun

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi, bu tez çalışmamda da bilimsel ve mesleki gelişimime önemli katkılar sunan, aynı zamanda tez danışmanım olan Doç. Dr. Sami Uzun'a; Nefroloji Kliniği'nden Doç. Dr. Egemen Cebeci ve Doç. Dr. Serhat Karadağ'a; ayrıca klinik hekimlerinden Uzm. Dr. Tuba Elif Özler ve Uzm. Dr. Abdülkadir Çelik'e değerli katkıları ve yönlendirmeleri için teşekkür ederim.

Tez sürecinde danışma ve koordinasyon gerektiren durumlarda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım İç Hastalıkları Kliniği'nden hocalarım Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu ile Prof. Dr. Süleyman Ahbab' a, uzmanlarım Uzm. Dr. Seher İrem Çetin ile Uzm. Dr. Ece Çiftçi Öztürk'e ve çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Özge Çoruk ile Uzm. Dr. Serin Doğan'a destekleri için teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesinde teknik ve klinik katkılarıyla yanımda olan biyobelirteç analizleri sürecinde iş birliği içinde çalıştığımız Biyokimya Kliniği'nden Prof. Dr. Macit Koldaş'a, Uzm. Dr. İbrahim Yılmaz'a ve laboratuvar sürecinde destek veren tüm teknik ekibe; kardiyak değerlendirmelerde kıymetli desteklerinden ötürü Kardiyoloji Kliniği'nden Prof. Dr. Erdal Belen'e, Uzm. Dr. Levent Pay'a ve Ass. Dr. Hüseyin Oğuz'a; ayrıca saha uygulamalarında özveriyle yardımcı olan Diyaliz Ünitesi çalışanlarına, özellikle Hemşire İlkay Çoban'a, tüm diyaliz hemşirelerine, sekreterlik ve destek hizmeti sunan personele teşekkür ederim.

Son olarak üstadım ve ağabeyim Dr. Öğr. Üyesi Emre Hoca'ya, bir asistanın beraber çalışabileceği en iyi kıdemli asistan olan Uzm. Dr. Esra Kaplan Arat'a, iyi günde mutluluğumu, kötü günde derdimi paylaşan dostum Uzm. Dr. Mehmet Hacıosmanoğlu'na, akademik hayatım boyunca sabır, anlayış ve manevi desteğiyle beni ileri taşıyan annem Latife Hartavi'ye ve Can'ımın canı eşim Özlem Seray Hartavi' ye sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

SİMGELER VE KISALTMALAR xi

TABLOLAR viii

ŞEKİLLER ix

ÖZET x

ABSTRACT xii

1 GİRİŞ VE AMAÇ 1

2 GENEL BİLGİLER 2

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı 2

2.1.1 Tanım 2

2.1.2 Evrelemesi 3

2.1.3 Epidemiyoloji 4

2.1.4 Etiyoloji 5

2.2 Son Dönem Böbrek Yetmezliği 6

2.2.1 KBH'de hipervolemiye yatkınlık oluşturan başlıca mekanizmalar 6

2.2.1.1 Glomerüler filtrasyon hızında azalma ve sodyum-su retansiyonu

2.2.1.2 Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu

2.2.1.3 Natriüretik peptit direnci

2.2.1.4 Diürez azalması ve idrar konsantrasyon bozuklukları

2.2.1.5 Kardiyovasküler disfonksiyon

2.2.1.6 Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon

2.2.1.7 Proteinüri ve hipoonkotik basınç

2.2.2 Son dönem böbrek yetmezliğinde hipervoleminin önemi 8

2.2.2.1 Arteriyel hipertansiyon

2.2.2.2 Kardiyovasküler komplikasyonlar

2.2.2.3 Sol ventrikül hipertrofisi

2.2.2.4 Konjestif kalp yetmezliği
2.2.2.5 Aritmiler
2.2.2.6 Ateroskleroz
2.2.2.7 Arteriovenöz fistüller
2.2.2.8 Anemi ve kardiyovasküler yük artışı
2.2.2.9 Pulmoner konjesyon
2.2.2.10 Artmış mortalite
2.2.3 Son dönem böbrek yetmezliğinde volüm yönetimi 11
2.2.3.1 Sıvı kısıtlaması
2.2.3.2 Diüretik tedavi ve farmakolojik destek
2.2.3.3 Diyet ve kan basıncı yönetimi
2.2.3.4 Kan basıncı nasıl takip edilmeli ve hedef ne olmalı?
2.2.3.5 Hemodiyalizde hipertansiyon tedavisi nasıl olmalıdır?
2.2.3.6 RRT ve ultrafiltrasyon mekanizması
2.2.3.7 Ultrafiltrasyon stratejileri
2.2.3.8 Kuru ağırlık yönetimi
2.3 Hemodiyaliz 13
2.3.1 Hemodiyaliz: volüm yönetimi perspektifinden temel prensipler 13
2.3.1.1 Ultrafiltrasyon
2.3.1.2 Plazma onkotik basıncı ve refil hızı
2.3.1.3 Hacim düzenleyici mekanizmalar
2.3.2 Ultrafiltrasyon ve volüm yönetiminde karşılaşılan zorluklar 14
2.3.2.1 İntradialitik hipotansiyon ve hipertansiyon
2.3.2.2 Düşük refil hızı
2.3.2.3 Kuru ağırlığın hatalı belirlenmesi
2.3.2.4 Ultrasonografik yöntemlerin sınırlamaları
2.4 Hemodiyaliz Almakta Olan Hastalarda Hipervolemi Tayininde Kullanılan Geleneksel Tanı Yöntemleri 16
2.4.1 Klinik değerlendirme yöntemleri 16
2.4.1.1 Ödem

2.4.1.2 Hipertansiyon
2.4.1.3 Kuru ağırlık
2.4.2 Ekokardiyografik değerlendirme 19
2.4.3 Akciğer ultrasonografisi 20
2.4.4 Kalp toraks oranı 20
2.4.5 Biyoempedans spektroskopisi 20
2.4.6 Biyobelirteçler 20
2.5 Soluble ST2'nin Tanımı ve Biyolojik Özellikleri 22
2.5.1 sST2'nin prognostik değeri 23
2.5.2 sST2 ve kalp yetersizliği 24
2.5.3 sST2'nin sol ventrikül geometrisi ile ilişkisi 24
2.5.4 sST2 ve sol ventrikül yapısal değişiklikleri 24
2.5.6 sST2'nin volüm dinamikleri üzerindeki rolü 25
2.5.7 sST2'nin inflamatuvar süreçlerle etkileşimi 25
2.5.8 sST2'nin pulmoner hipertansiyonla ilişkisi 25
2.5.9 NT-proBNP ve sST2'nin karşılaştırılması 26
2.5.10 Kombinasyon stratejileri 26
3 GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1 Araştırmanın Türü ve Kapsamı 27
3.2 Etik Kurul İzni 27
3.3 Katılımcı Seçimi 28
3.3.1 Dahil etme kriterleri 28
3.3.2 Hariç tutulma kriterleri 28
3.4 Kullanılan Yöntem ve Gereçler 29
3.4.1 Biyokimyasal parametreler 29
3.4.2 Posteroanterior akciğer grafisi 31
3.4.3 Ekokardiyografi 32
3.4.4 Biyoempedans spektroskopisi 32
3.4.5 Klinik hipervolemi sınıflaması 33
3.4.6 Diyaliz süreci parametreleri ve tanımlar 34

3.4.7 Değişken türetilmesi ve kodlama 35
3.5 İstatistiksel Yöntemler 35
3.6 Kullanılan Malzemeler Ve Kaynaklar 36
3.6.1 Biyobelirteç kiti ve laboratuvar cihazları 36
3.6.2 Görüntüleme ve fizyolojik ölçüm cihazları 37
3.6.3 Yazılımlar ve veri kaynakları 37
3.7 Çalışmanın Uygunluk Kılavuzu (Enhancing The Quality And Transparency Of Health Research Rehberi) 37
3.8 Çıkar Çatışması Beyanı 37
4 BULGULAR 38
4.1 Katılımcıların Temel Özellikleri 38
4.1.1 Katılımcıların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, düzenli ilaç kullanımları ve temel laboratuvar bulguları 38
4.1.2 Katılımcıların diyaliz, görüntüleme ve biyobelirteç parametreleri 41
4.2 Klinik Bulgular Temelinde Hipervolemi Sınıflaması ve Gruplar Arası Karşılaştırmalı Analiz 44
4.2.1 Klinik değerlendirmeye göre hipervolemi gruplamasının bulguları 44
4.2.2 sST2 ve BNP biyobelirteçlerinin hipervolemi tanısındaki ayırt ediciliği 50
4.3 Hipervolemiyle İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyonların Analizi 51
4.3.1 Hipervolemi ölçüm parametreleri arasındaki anlamlı korelasyonlar 52
4.3.2 Anlamlı korelasyon gösteren hipervolemi parametrelerinin sST2 ile karşılaştırılması 56
4.3.3 sST2 düzeyi ile diğer parametreleri arasındaki korelasyonlar 57
5 TARTIŞMA 57
6 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 63
7 SONUÇLAR 63
KAYNAKLAR 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

KISALTMA	AÇILIMI
ACE	Angiotensin converting enzyme (Anjiyotensin dönüştürücü enzim)
ACR	Albumin/creatinine ratio (Albumin/kreatinin oranı)
Anti-HT	Antihipertansif
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
ASA	Asetilsalisilik asit
AUC	Area under the curve (Eğri altındaki alan)
AVF	Arteriyovenöz fistül
BAR	BNP-to-albumin ratio (BNP/Albümin Oranı)
BB	Beta blokerler
BIS	Biyoempedans spektroskopisi (Bioimpedance Spectroscopy)
BNP	B-type natriuretic peptide (B tipi natriüretik peptit)
BUN	Blood urea nitrogen (Kan üre azotu)
CAR	CRP-to-albumin ratio (CRP/Albümin Oranı)
CRP	C-Reaktif Protein
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diyabetes mellitus
EAH	Eğitim ve Araştırma Hastanesi
EF	Ejeksyon fraksiyonu
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (Tahmini glomerüler filtrasyon hızı)
EKO (ECHO)	Ekokardiyografi (Echocardiography)
EPO	Eritropoetin
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FAR	Fibrinogen-to-albumin ratio (Fibrinojen/albümin oranı)
FFM	Fat-free mass (Yağsız vücut kütlesi)
GA (CI)	Güven aralığı (Confidence Interval)
HD	Hemodiyaliz (hemodialysis)
hs-cTnT	High-sensitivity cardiac troponin T (Yüksek duyarlılıklı troponin T)
HT	Hipertansiyon
İDH	İntradialitik hipotansiyon
İDKA (IDWG)	İnterdiyalitik kilo alımı (interdialytic weight gain)
IL-6	İnterlökin-6

JVD	Jugüler venöz dolgunluk
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KKB	Kalsiyum kanal blokerleri
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTO	Kardiyotorasik oran
KVS	Kardiyovasküler sistem
LUS	Lung ultrasound (Akciğer ultrasonografisi)
NT-proBNP	N-terminal pro BNP (N-terminal pro BNP)
OAD	Oral antidiyabetik
PA AG (PA CXR)	Posteroanterior akciğer grafisi (Posteroanterior Chest X-Ray)
PAG	Pulmoner arteryel genişleme
PVG	Pulmoner venöz genişleme
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
ROC	Receiver operating characteristic (Alıcı işletim karakteristiği)
RRT	Renal replasman tedavileri
S3	Üçüncü kalp sesi
SAG (LAD)	Sol atriyum genişliği (left atrial diameter)
SBÜ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SKB (SBP)	Sistolik kan basıncı (systolic blood pressure)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
sST2	Soluble suppression of tumorigenicity 2
ST2L	ST2 ligand (ST2 bağlayıcı protein)
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
SVKİ (LVMI)	Sol ventrikül kütle indeksi (left ventricular mass ındex)
TND	Türk Nefroloji Derneği
TVS	Total vücut suyu
TVS farkı	Ölçülen total vücut suyu – tahmini fizyolojik total vücut suyu farkı
UF	Ultrafiltrasyon
URR	Urea reduction ratio (Üre redüksiyon oranı)
VA	Vücut ağırlığı
VCI	Vena cava inferior
VKG	Venöz kan gazı
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLOLAR

Sayfa Numarası

Tablo 1. KDIGO kılavuzuna göre KBH evreleri (2012) 3

Tablo 2. KBH etiyolojik dağılımı 5

Tablo 3. Katılımcıların demografik özellikleri, komorbiditeleri, ilaç kullanım durumları ve temel laboratuvar parametreleri 39

Tablo 4. Katılımcıların diyaliz süreci, görüntüleme bulguları ve biyobelirteç düzeyleri 42

Tablo 5. Hipervolemik ve normovolemik gruplar arasında sürekli değişken karşılaştırması 45

Tablo 6. Hipervolemik ve normovolemik hastalar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması (ki-kare testi sonuçları) 47

Tablo 7. ROC analizine göre biyobelirteçlerin hipervolemi tanısındaki ayırt ediciliği 49

Tablo 8. Hipervolemiyle ilişkili parametreler arasında anlamlı korelasyonlar ... 53

Tablo 9. Anlamlı korelasyona sahip hipervolemi parametrelerinin sST2 korelasyonları 55

Tablo 10. sST2 düzeyi ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler 56

ŞEKİLLER

Sayfa Numarası

Şekil 1. Hipervolemik ve normovolemik hastalar arasında anlamlı kategorik değişkenlerin p-değeri sıralaması (ki-kare testi) 48

Şekil 2. sST2 ve BNP biyobelirteçlerinin hipervolemi tanısındaki ROC eğrileri 50

Şekil 3. Hipervolemiyle ilişkili değişken çiftleri arasında anlamlı korelasyon katsayılarının dağılımı 54

ÖZET

Amaç: Kronik hemodiyaliz (HD) tedavisi gören hastalarda kronik volüm yüklenmesi, yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli değiştirilebilir nedenlerinden biridir. Ancak, "kuru ağırlığın" doğru tespiti ve hipervoleminin tanısı, mevcut klinik ve teknolojik yöntemlerin kısıtlılıkları nedeniyle zordur. Bu çalışmanın amacı, kronik HD hastalarında, klinisyen değerlendirmesi ile tanımlanan hipervoleminin saptanmasında, miyokardiyal stres/fibrozisi yansıtan "soluble suppression of tumorigenicity 2"nin (sST2) tanısal performansını karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, kesitsel ve gözlemsel bu çalışmaya, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde kronik HD tedavisi gören 80 yetişkin hasta dahil edildi. Tüm hastaların volüm durumu, deneyimli bir nefrolog tarafından yapılan kapsamlı bir klinik değerlendirme ile "övolemik" (n=45) ve "hipervolemik" (n=35) olarak sınıflandırıldı. Bu klinik değerlendirme, tanısal performans analizleri için referans standart olarak kabul edildi. Tüm hastalardan diyaliz öncesi kan örnekleri alınarak rutin takip göstergeleriyle birlikte plazma "B-type natriuretic peptide" (BNP) ve sST2 düzeyleri ölçüldü. Ayrıca, volüm durumunu değerlendirmek için biyoempedans spektroskopisi (BIS), ekokardiyografi (EKO) ve posteroanterior akciğer grafisi (PA AG) gibi objektif yöntemler kullanıldı. Biyobelirteçlerin tanısal performansı, "Receiver operating characteristic" (ROC) eğrisi analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hipervolemik olarak sınıflandırılan hastalar, övolemik gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek diyaliz öncesi ve sonrası kan basıncına, daha fazla interdiyalitik kilo alımına, daha yüksek ultrafiltrasyon (UF) hacmine, daha büyük sol ventrikül kütle indeksine (SVKİ) ve sol atriyum genişliğine (SAG) sahipti (tümü $p<0.05$).

Medyan BNP düzeyleri hipervolemik grupta (595 ng/L) övolemik gruba (204 ng/L) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.028). Buna karşın, medyan sST2 düzeyleri iki grup arasında benzerdi (hipervolemik grupta 465 pg/mL vs. övolemik grupta 452 pg/mL; p=0.880). ROC analizi sonucunda, BNP'nin klinik hipervolemiyi saptamada istatistiksel olarak anlamlı fakat ılımlı bir tanısal performans sergilediği ("*Area under the curve*" [AUC]: 0.645, %95 Güven Aralığı [GA]: 0.523–0.767; p=0.027), sST2'nin ise hiçbir tanısal ayrım gücü göstermediği saptandı (AUC: 0.490, %95 GA: 0.360–0.620; p=0.881). İlginç olarak; fibrinojen/albümin oranı (FAR) ile başta sol ventrikül kütlesi olmak üzere (p<0.000), sol atryium çapı, total vücut suyu (TVS), UF hızı, seans başına çekilen sıvı miktarı, interdiyalitik kilo artışı (İDKA) ve postdiyaliz sistolik kan basıncı (SKB) ile de anlamlı korelasyon saptandı. FAR birçok hipervolemi parametresi ile güçlü korelasyona sahip tek laboratuvar parametresiydi.

Sonuç: İdame HD hastalarında tek bir zaman noktasında ölçülen sST2 düzeyleri, klinik hipervoleminin saptanmasında faydalı bir belirteç değildir. BNP düzeyleri hipervolemi ile ilişkili olsa da, tek başına güvenilir bir volüm durumu göstergesi olarak kullanılabilecek güçlü korelasyona sahip değildi. Bu hasta popülasyonunda tek başına hipervolemiyi ön gördürecek bir biyobelirteç halen bulunmamaktadır. HD hastalarında doğru volüm yönetimi, klinik değerlendirme ile EKO, BIS ve akciğer ultrasonografisi ("*Lung ultrasound"* [LUS]) gibi objektif yöntemlerin entegre edildiği çok modlu bir yaklaşım gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: "B-type natriuretic peptide", Hemodiyaliz, Hipervolemi, Kuru ağırlık, "Soluble suppression of tumorigenicity 2", Volüm değerlendirmesi

ABSTRACT

Aim: Chronic volume overload is among the most important modifiable drivers of cardiovascular morbidity and mortality in patients receiving chronic hemodialysis (HD). However, accurate determination of "dry weight" and the diagnosis of hypervolemia are challenging due to the limitations of current clinical and technological methods. This study aimed to comparatively evaluate the diagnostic performance of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) — a biomarker reflecting myocardial stress/fibrosis—in detecting clinician-defined hypervolemia among chronic HD patients.

Materials and Methods: In this single-center, cross-sectional, observational study, 80 adult patients undergoing chronic HD at the Haseki Training and Research Hospital Nephrology Clinic were included. Based on a comprehensive clinical assessment performed by an experienced nephrologist, all patients were classified as euvolemic (n=45) or hypervolemic (n=35). This clinical assessment served as the reference standard for diagnostic performance analyses. Predialysis blood samples were obtained from all patients to measure routine follow-up parameters together with plasma B-type natriuretic peptide (BNP) and sST2 levels. Objective methods used to assess volume status included bioimpedance spectroscopy (BIS), echocardiography (ECHO), and posteroanterior chest X-ray (PA CXR). The diagnostic performance of the biomarkers was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: Compared with the euvolemic group, patients classified as hypervolemic had significantly higher pre- and post-dialysis blood pressures, greater interdialytic weight gain (IDWG), higher ultrafiltration (UF) volume, and larger left ventricular mass index (LVMI) and left atrial diameter (LAD) (all $p<0.05$). Median BNP levels were significantly higher in the hypervolemic group (595 ng/L) than in the euvolemic group (204 ng/L)

(p=0.028). In contrast, median sST2 levels were similar between groups (465 pg/mL vs. 452 pg/mL; p=0.880). ROC analysis showed that BNP detected clinical hypervolemia with statistically significant but modest discrimination (area under the curve [AUC]: 0.645, 95% confidence interval [CI]: 0.523–0.767; p=0.027), whereas sST2 exhibited no discriminative ability (AUC: 0.490, 95% CI: 0.360–0.620; p=0.881). Interestingly, the fibrinogen-to-albumin ratio (FAR) showed significant correlations with left ventricular mass (p<0.000), left atrial diameter, total body water (TBW), UF rate, UF volume per session, IDWG, and post-dialysis systolic blood pressure (SBP). FAR was the only laboratory parameter demonstrating strong correlations with multiple hypervolemia metrics.

Conclusion: Single time-point sST2 levels are not useful for detecting clinical hypervolemia in maintenance HD patients. Although BNP is associated with hypervolemia, it does not display sufficiently strong correlations to serve as a stand-alone indicator of volume status. A single biomarker that reliably predicts hypervolemia in this population is still lacking. Optimal volume management in HD requires a multimodal approach that integrates careful clinical assessment with objective tools such as ECHO, BIS, and lung ultrasonography (LUS).

Keywords: Hemodialysis; Hypervolemia; Soluble suppression of tumorigenicity 2; B-type natriuretic peptide; Volume assessment; Dry weig

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ilerleyici seyirli bir hastalık olup, son dönem böbrek yetmezliği evresinde ciddi sistemik komplikasyonlarla karakterizedir. Bu komplikasyonlar arasında en dikkat çekeni, aşırı sıvı birikimi ile ilişkili olan hipervolemidir. Hipervolemi, vasküler volüm yüklenmesi ve artan hemodinamik baskı nedeniyle kalp-damar sistemini olumsuz etkiler. Bu durum, miyokardiyal stres ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gibi yapısal değişikliklere neden olarak kardiyovasküler (KVS) mortalite ve morbiditeyi artırır. Ek olarak, hipervolemi, diyaliz sırasında uygulanması gereken yüksek UF oranlarıyla ilişkili olarak hipotansiyon, kas krampları ve yetersiz diyaliz gibi tedaviye bağlı sorunları da beraberinde getirir. Bu nedenle, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hipervoleminin etkin tanısı ve yönetimi, klinik sonuçların iyileştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

BNP, hipervoleminin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan ve kardiyak yüklenme ile sıvı birikimini yansıtan önemli bir biyobelirteçtir. Klinik pratiğe sağladığı katkılar nedeniyle hipervolemi teşhisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak, BNP seviyeleri yalnızca sıvı yükünü değil, aynı zamanda azalmış böbrek fonksiyonları ve miyokardiyal stres gibi diğer faktörleri de yansıtmaktadır. Bu durum, özellikle hemodiyaliz hastalarında hipervoleminin özgün ve hassas bir şekilde değerlendirilmesini sınırlayabilir. Buna karşılık, sST2, inflamasyon ve fibrozis süreçlerini yansıtarak, yalnızca kardiyak yüklenmeyi değil, aynı zamanda hipervolemide rol oynayan daha geniş patofizyolojik mekanizmaları değerlendirme potansiyeline sahiptir. sST2, böbrek fonksiyonlarından bağımsız ölçüm yapılabilmesi özelliğiyle hemodiyaliz alan hastalarda BNP' nin sınırlamalarını aşma potansiyeline sahip bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, hemodiyaliz hastalarında hipervolemi teşhisinde sST2 biyobelirtecinin etkinliğini değerlendirmek ve bu biyobelirteci BNP gibi geleneksel yöntemlerle karşılaştırmaktır. Elde edilen sonuçların, hipervoleminin erken teşhisinde yeni bir yaklaşıma ışık tutması ve klinik uygulamalara katkı sağlaması beklenmektedir.

Ayrıca, sST2'nin tanısal doğruluğu, böbrek fonksiyonlarından bağımsız olması ve hemodiyaliz sürecindeki potansiyel kullanımı, mevcut literatürdeki boşlukların doldurulmasına yönelik önemli bir adım olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Hastalığı

KBH, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri döndürülemez bir şekilde bozulması nedeni ile böbreğin homeostazı sağlama, metabolik atıkları uzaklaştırma ve endokrin işlevlerini yerine getirme kapasitesinde azalma ile sonuçlanan ve dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (1,2). Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından düzenli olarak toplanan Ulusal Böbrek Kayıt Sistemi verileri, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) prevalansının ülkemizde anlamlı bir artış eğiliminde olduğunu göstermektedir (3). Bu verilere göre, Türkiye' de 2001 yılında milyon nüfus başına 324 olan SDBY hasta sayısı 2019 yılı verilerine göre milyon nüfus başına 1008'e ulaşmıştır (3).

2.1.1.Tanım

2012 "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) rehberine göre; KBH tanısı, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 60 mL/dk/1,73 m²'nin altına düşmesi ve/veya albüminüri gibi en az 3 aydır devam eden böbrek hasarı göstergelerinin varlığı ve/veya ek tanı kriterleri ile konur (4);

- Albüminüri (Albümin/kreatinin oranı [ACR] ≥30 mg/g),
- İdrar sediment anormallikleri,
- Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler,
- Histolojik olarak saptanmış anormallikler,
- Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler,

- Böbrek nakli olan hastalar.

eGFR, KBH'nin tanımlanması ve evrelenmesi için kullanılmaktadır (4,5). Hesaplanması için esas olan, serum kreatinin değeridir. Diğer değişkenler ise cinsiyet, ırk ve yaştır (5). eGFR'nin, tahmini bir böbrek işlev ölçütü olması nedeni ile, ciddi ekstremite amputasyonları, akut böbrek hasarı , siroz, morbid obezite ve malnütrisyon durumlarında kullanılması önerilmez (5,6).

Albüminüri, eGFR'den bağımsız olarak, eGFR > 60 mL/dk/1,73 m² olsa bile, SDBY riskini, hastalık progresyonunu ve mortaliteyi arttırmaktadır (7,8).

2.1.2.Evrelemesi

KBH'nin evreleri, eGFR seviyelerine ve albüminüri derecelerine göre sınıflandırılır (4).

Tablo 1. KDIGO Kılavuzuna göre KBH Evreleri (2012) (4)

KBH Evreleri	**eGFR (mL/dk/1,73 m²)**	**Tanım**
G1	≥ 90	Normal veya Yüksek
G2	60-89	Hafif Azalmış
G3a	45-59	Hafif-Orta Derecede Azalmış
G3b	30-44	Orta-Ağır Derecede Azalmış
G4	15-29	Ağır Derecede Azalmış
G5	< 15	SDBY ile uyumlu
Albümünüri Evreleri	**ACR (mg/g)**	**Tanım**
A1	< 30	Normalden Hafif Artmış
A2	30-300	Orta Derecede Artmış
A3	> 300	İleri Derecede Artmış
Kısaltmalar: KBH, Kronik böbrek hastalığı; eGFR, Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; SDBY, Son dönem böbrek yetmezliği; ACR, Albümin/kreatinin oranı.		

Erken evrelerde genellikle asemptomatik seyreden hastalık, ilerleyen evrelerde belirgin klinik bulgularla kendini göstermektedir (9). Tedavi edilmediğinde, SDBY adı

verilen ve renal replasman tedavilerinin (RRT) gerekli olduğu kritik bir aşamaya ulaşır (9,10).

Evreleme sistemi, hastalığın RRT gerektiren SDBY'ye kademeli olarak ilerlediği erken bir aşamada tespit edilmesi durumunda, ilerlemesini önlemek ya da yavaşlatmaya yönelik müdahalelerin belirlenmesinde klinisyene yardımcı olur (4,10); eGFR azalmasıyla hastaların risk profili ve buna bağlı komplikasyonların takibi sağlanır. G3 ve sonraki evrelerde KBH'si bulunan hastaların nefroloji takibi önerilirken, özellikle RRT'ye hazırlık gerektiren evrelerde bu takip zorunlu hale gelmektedir (10) (*Bkz. Tablo 1: KDIGO evrelemesi*).

2.1.3.Epidemiyoloji

KBH, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, prevalansı giderek artmaktadır (9,11). Küresel ölçekte KBH prevalansı %11–13 düzeyindedir; ABD, Avustralya ve Çin çalışmalarında da benzer oranlar bildirilmiştir (12,13,14,15). Bu oranlar, yaşlanan nüfus, obezite, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi risk faktörlerinin artışıyla birlikte daha da yükselmektedir (9,11,15). Türkiye'de ise TND' nin verilerine göre KBH prevalansı %15,7 olarak saptanmıştır (16). Bu, her 6 yetişkinden birinin KBH riski taşıdığı anlamına gelir. Türkiye KBH Prevalans Çalışması , özellikle **G3–G5** evrelerindeki KBH hastalarının prevalansını %5,2 olarak bildirmiştir (16) (*Bkz. Tablo 1: KDIGO evrelemesi*). Ayrıca, her yıl yaklaşık 12.000–15.000 yeni hastanın böbrek replasman tedavisine ihtiyaç duyduğu tahmin edilmektedir (3).

KBH, kırsal yerleşim alanlarında yaşayanlarda ve sosyoekonomik düzeyi düşük gruplarda daha sık görülmektedir (9,17). KBH prevalansı kadınlarda daha yüksek görünse de, eşdeğer eGFR ve albüminüri düzeylerinde böbrek yetmezliğine ilerleme riski erkeklerde daha yüksektir (8)

2.1.4.Etiyoloji

KBH, genetik, çevresel ve klinik risk faktörlerinin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır (18). Bu risk faktörlerinin bir kısmı değiştirilebilir nitelikteyken, bazıları bireylerin kontrolü dışındadır (18,19).

Geleneksel risk faktörleri yaş, cinsiyet ve genetik yatkınlık olup KBH'nin gelişiminde temel belirleyiciler arasında yer alır (18,19). Özellikle yaşlanma süreciyle birlikte eGFR'de yıllık ortalama 1 mL/dk/1,73 m² azalma meydana gelerek böbrek fonksiyonlarında kademeli bir düşüş yaşanır (20).

Diyabet ve hipertansiyon, KBH'nin en sık nedenleri arasında yer almaktadır (21,22). Türkiye'de gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında DM prevalansı %13,7 olarak saptanmış, bu da DM'nin KBH gelişiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (21). HT ise böbrek fonksiyonlarını azaltmakla kalmaz, kardiyovasküler komplikasyonları da artırarak KBH'nin ilerlemesine katkıda bulunur. Türkiye'de HT prevalansı %31,8 olarak bildirilmektedir (22).

Dislipidemi, KBH'de yaygın olarak gözlenmektedir. Nefrotik sendromda olduğu gibi, trigliserid ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeylerinde artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyinde azalma ile karakterizedir (23). Bu lipid anormallikleri vasküler sertliği artırır ve aterosklerotik süreci hızlandırarak hem böbrek fonksiyonlarını hem de kardiyovasküler sağlığı olumsuz etkiler (24).

Sigara kullanımı, KBH hastalarında hastalığın ilerleme riskini artırmakta ve mortalite oranlarını yükseltmektedir (25).

Obezite, eGFR üzerindeki mekanik yükü artırarak böbrek hasarına neden olabilir. Ayrıca obezite ile ilişkili insülin direnci ve inflamatuvar süreçler de KBH gelişimini destekleyici rol oynar (26,27).

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı etiyolojik dağılımı (3)

Etiyolojik Durum	Yüzde (%)
DM	38,03 (Tip 1 DM % 2,37 ve Tip 2 DM % 35,66)

Hipertansiyon	27,46
Glomerülonefrit	6,01
Polikistik böbrek hastalığı	3,06
Tübülointerstisyel nefrit	1,39
Obstrüktif nefropati	1,33
Renal vasküler hastalık	0,81
Diğer	7,00
Etiyolojisi bilinmeyen	14,91
Kısaltmalar: DM, Diabetes mellitus.	

2.2.Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SDBY, G5 olarak adlandırılan eGFR'nin 15 mL/dk/1,73m²'nin altına indiği ve genellikle RRT endikasyonlarının gündeme geldiği evredir (4,10) (*Bkz. Tablo 1: KDIGO evrelemesi*). Böbrekler, geniş bir fonksiyonel rezerve sahip olmaları nedeniyle hastalığın erken evrelerinde genellikle belirgin semptomlar göstermez (9). Ancak bu rezervin tükenmesi durumunda, hastalar sıvı ve elektrolit dengesizlikleri, hiperkalemi, metabolik asidoz, HT, sıvı retansiyonu ve kardiyak yüklenme gibi komplikasyonlar geliştirebilir (10,28).

2.2.1.KBH'de hipervolemiye yatkınlık oluşturan başlıca mekanizmalar

2.2.1.1.Glomerüler filtrasyon hızında azalma ve sodyum-su retansiyonu

KBH ilerledikçe eGFR düşer; sodyum geri emilimi artar, ekstraselüler sıvı hacmi genişler ve volüm yüklenmesi ortaya çıkar (4,29). eGFR'nin azalmasıyla birlikte, sodyum reabsorpsiyonu artar ve bu da sıvı retansiyonuna neden olur (29). Bu durum, hücre dışı sıvı hacminin artmasına neden olarak volüm yüklenmesine yol açar (29).

2.2.1.2.Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu

Azalmış renal perfüzyon, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonunu uyarır; bu durum sodyum ve su tutulumu, vazokonstriksiyon ve arteriyel HT ile hipervolemi döngüsünü pekiştirir (37,30,31). RAAS aktivasyonu ayrıca arteriyel HT ve KVS' de yük artışına da neden olarak hipervolemi döngüsünü pekiştirir (30,31).

2.2.1.3.Natriüretik peptit direnci

KBH'de BNP düzeyleri artmakla birlikte renal ve kardiyak hedef dokularda natriüretik yanıtta azalma görülebilir; bu durum sodyum ve sıvı retansiyonuna katkıda bulunur (32,33). Normalde bu peptitler sodyum atılımını teşvik eder, ancak KBH'de etkinlikleri azalır (32,33).

2.2.1.4.Diürez azalması ve idrar konsantrasyon bozuklukları

KBH'nin ilerlemesiyle birlikte rezidüel böbrek fonksiyonu azalır ve idrar yapımı önemli ölçüde düşer (10). Bu durum, özellikle anürik hastalarda belirgin hipervolemiye yol açar (10). İdrar konsantrasyon kapasitesindeki bozulmalar da sıvı retansiyonuna neden olur (10,34).

2.2.1.5.Kardiyovasküler disfonksiyon

Volüm yüklenmesi kardiyak ön yükü artırır, SVH ve kalp yetmezliği riskini yükseltir (28,31).

2.2.1.6.Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon

KBH'de kronik inflamasyon ve oksidatif stres, endotel fonksiyonunu bozarak kapiller sızıntıyı artırabilir; interstisyel sıvı birikimi ödem ve hipervolemiyi ağırlaştırır (35,36,86).

2.2.1.7.Proteinüri ve hipoonkotik basınç

KBH'ye eşlik eden proteinüri, plazma onkotik basıncında azalmaya neden olur (37). Bu durum, sıvının damar dışına geçişini kolaylaştırarak ödem ve hipervolemik durumların gelişmesine yol açar (37).

Bu mekanizmalar yoluyla gelişen hipervolemi, özellikle SDBY olan hastalarda daha belirgindir (4,10,28).

2.2.2.Son dönem böbrek yetmezliğinde hipervoleminin önemi

SDBY, sıvı dengesinin sağlanmasında ciddi zorluklar yaratır. Bu hastalarda hipervolemi, en yaygın klinik sorunlardan biri olarak öne çıkar ve birçok sistemik komplikasyona neden olur (4,10). Hipervoleminin SDBY'deki klinik önemi, birkaç temel faktörle ilişkilidir:

2.2.2.1.Arteriyel hipertansiyon

İleri evre KBH ve özellikle SDBY'de, sodyum–su retansiyonuna bağlı hipervolemi HT'nin başlıca nedenlerindendir; HT aynı zamanda hipervolemiyi pekiştirir (28,31). Kronik hipervolemi intravasküler hacmi artırarak kalıcı kan basıncı yüksekliğine ve zamanla vasküler yapıda bozulmaya yol açar (28).

2.2.2.2.Kardiyovasküler komplikasyonlar

Hipervolemi, SDBY olan HD hastalarında kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi stres oluşturur. Hacim yüklenmesi ve artan basınç, miyokardda fibrozis ve yapısal değişikliklere yol açarak SVH, sistolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği gibi patolojilerin gelişimini kolaylaştırır (38–40). Bu süreçte gelişen aritmiler, ventriküler disfonksiyon ve konjestif tablolar, mortalite riskini belirgin biçimde artırmaktadır (48,85,95).

2.2.2.3.Sol ventrikül hipertrofisi

Sıvı yüklenmesi, kalp işlev kaybına ve kardiyak disfonksiyonlara yol açarak SVH oluşumunu hızlandırır (40,41). Bu durum başlangıçta kompansatuvar bir mekanizma olarak görülse de ilerleyen dönemlerde miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır ve iskemi riskini yükseltir (41). Bu durum miyosit hasarı ve sol ventrikül dilatasyonu ile sonuçlanabilir. Ayrıca hipervolemi, sol ventrikül duvarına uygulanan basıncı artırır (39). EKO bulguları, SVH'nin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sunar.

2.2.2.4.Konjestif kalp yetmezliği

Hipervolemi, sol ventrikül dolum basınçlarını artırarak kalp yetmezliği gelişimine zemin hazırlar (38,40). Persistan volüm yükü KVS'ye kronik stres uygular; miyosit hasarını hızlandırarak pompa verimini düşürür (41).

2.2.2.5.Aritmiler

Elektrolit dengesizlikleri ve kardiyak stres artışı, aritmi gelişme riskini artırır (42). Özellikle potasyum dengesizliği, ventriküler aritmilere yol açabilecek önemli bir faktördür (42).

2.2.2.6.Ateroskleroz

Hipervolemi, arteriyel basıncı artırarak aterosklerotik süreçleri kolaylaştırır (28). Endotel disfonksiyonu ve inflamasyonla etkileşerek C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri ve olay riski artabilir (28,35).

2.2.2.7.Arteriovenöz fistüller

HD hastalarında kullanılan arteriovenöz fistüller, KVS' de yükü artırarak volüm yüklenmesine neden olabilir (43). Bu durum, hipervolemiyi tetikleyerek KVS komplikasyonlarına zemin hazırlar.

2.2.2.8.Anemi ve kardiyovasküler yük artışı

KBH, eritropoetin (EPO) üretim eksikliğine bağlı anemi ile karakterizedir (44). EPO, böbrekler tarafından üretilen ve kırmızı kan hücrelerinin üretimini düzenleyen bir hormondur. KBH'nin ilerlemesiyle birlikte EPO sentezi azalır ve bu durum, eritrosit üretiminin düşmesine, oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına ve anemi gelişimine yol açar (44). Anemi, KBH hastalarında KVS yükü artırır (44,45). Miyokardiyal yüklenme, SVH ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara zemin hazırlar. Ayrıca, oksijen sunumunun azalması, kalp debisinin artmasına ve hipertrofik değişikliklere neden olur. Bu süreç, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek mortalite riskini artırır.

2.2.2.9.Pulmoner konjesyon

Hipervolemi, pulmoner vasküler basıncı artırarak akciğer ödemi ve dispne gibi solunum yolu komplikasyonlarına yol açabilir (28). Ayrıca hipervolemi, sağ kalp üzerine binen yükü artırır ve pulmoner vasküler rezistansı yükselterek pulmoner HT'ye neden olabilir (46,47). Pulmoner HT, SDBY hastalarında volüm yüklenmesiyle daha da kötüleşerek sağ kalp yetmezliği riskini artırır (47).

2.2.2.10.Artmış mortalite

Hipervolemi, SDBY hastalarında mortaliteyi bağımsız olarak artırır; bu etki özellikle KVS mortalitesi ile güçlü ilişkilidir (48,85,95). Hipervolemiye bağlı gelişen pulmoner ödem, kardiyak iş yükünü artırarak mortaliteyi artırabilir (48). Sıvı yüklenmesiyle artan miyokardiyal gerilim, ani kardiyak ölüm riskini yükseltir (42,48). Artmış BNP ve troponin düzeyleri, bu hastalarda mortalite riskini belirlemede kullanılabilecek önemli biyobelirteçlerdir (49).

Son olarak hipervoleminin klinik önemini ortaya koyan en önemli unsurlardan biri de mutlak HD endikasyonları arasında yer alıyor olmasıdır (4,10).

2.2.3.Son dönem böbrek yetmezliğinde volüm yönetimi

SDBY hastalarında hipervolemi, mortalite ve morbiditeyi doğrudan etkileyen ciddi bir klinik durumdur (48,50). Dirençli sıvı yüklenmesi, özellikle pulmoner ödem gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olarak acil müdahale gerektiren diyaliz tedavilerini zorunlu kılmaktadır (4,10,50). Literatürde, hipervolemi ile mortalite artışı bildirilmiştir (48). Bu bulgular, volüm yönetiminin sağkalım üzerindeki belirleyici rolünü açıkça ortaya koymaktadır (48,50).

HD hastalarında SVH ve sistolik/diyastolik disfonksiyon yaygındır (40,41,105). Hacim fazlası kardiyak ön yükü artırarak semptomları ağırlaştırır (50). Bu bağlamda, hipervoleminin erken dönemde tanınması ve etkin şekilde yönetilmesi, KVS komplikasyonlarının önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (4,50).

2.2.3.1.Sıvı kısıtlaması

Volüm kontrolünün temel yaklaşımlarından biri olan sıvı kısıtlaması, interdiyalitik dönemdeki kilo artışını azaltarak klinik stabilitenin sağlanmasına katkı sunar (51). Günlük sıvı alımı hastanın bireysel özelliklerine göre sınırlandırılmalıdır (51).

2.2.3.2.Diüretik tedavi ve farmakolojik destek

Rezidüel idrarı olanlarda “loop diüretikler” yararlı olabilir; dirençli olgularda UF gerekebilir (52,53) Aldosteron antagonistleri (spironolakton, eplerenon) ise RAAS baskılanmasına katkı sağlayarak elektrolit dengesinin korunmasına yardımcı olur (54).

2.2.3.3.Diyet ve kan basıncı yönetimi

Sodyum kısıtlamasına dayalı diyet, volüm yüklenmesini önlemede önemli bir destekleyici yaklaşımdır (55,60). Günlük sodyum alımının 2 gram ile sınırlandırılması, İDKA’yı azaltarak hipervolemi kontrolünü kolaylaştırır (55,60). Bununla birlikte, RAAS blokajı sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), hem kan basıncının düzenlenmesini sağlar hem de KVS koruması sunar (56,59).

2.2.3.4.Kan basıncı nasıl takip edilmeli ve hedef ne olmalı?

Prediyaliz değerleri günlük ortalamadan yüksek, postdiyaliz düşük seyredebilir; pratikte prediyaliz izlem tercih edilebilir (57). Kan basıncı hedefi hastaya özgü olmalı; genç hastalarda <120/80 mmHg tercih edilirken genel hedef prediyaliz <140/90 mmHg'dır (59). Ayaktan kan basıncı izleminde gündüz <135/85, gece <120/80 mmHg hedeflenir (57). Ancak çok düşük kan basıncı mortalite riskini artırabilir (59). "J" veya "U" eğrisi şeklindeki bu ilişki, <110 mmHg SKB'nin artmış KVS mortalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (58,59).

2.2.3.5.Hemodiyalizde hipertansiyon tedavisi nasıl olmalıdır?

Tedavinin temeli sıkı sodyum kısıtlaması ve İDKA düşük tutulmasıdır. Sodyum kısıtlaması olmadan yalnızca su kısıtlaması çoğu zaman etkisizdir; tuz alımı arttıkça susuzluk ve izotonik sıvı gereksinimi artar (55,50). İDKA'nın ≤2–3% düzeyinde tutulması ve UF hızının ≤10–13 mL/kg/saat olacak şekilde reçetelenmesi, olumsuz sonuç riskini azaltır (50,62,63,74,78,141).

2.2.3.6.RRT ve ultrafiltrasyon mekanizması

RRT'nin uygun reçetelenmesi (özellikle UF hızı ve seans süresi) mortalite ile ilişkilidir (62,74,78). RRT'nin farklı modaliteleri, sıvı dengesini sağlamak için farklı mekanizmalar kullanır:

Ultrafiltrasyon: transmembran basınç farkı ile sıvı uzaklaştırma (61).

Konveksiyon: çözücü sürüklenmesiyle orta moleküllerin temizliği (61).

2.2.3.7.Ultrafiltrasyon stratejileri

HD sırasında uygulanan UF işlemi, hastanın hedef kuru ağırlığına ulaşmasını sağlayarak hipervolemi kaynaklı komplikasyonları önlemeyi amaçlar (62). Ancak hızlı ve yoğun sıvı çekimi, intradiyalitik hipotansiyon (İDH) ve kardiyak stres gibi olumsuz etkiler yaratabileceğinden, UF oranlarının hastaya özgü olarak dikkatle ayarlanması gerekmektedir (62,63). Bu nedenle bireyselleştirilmiş UF protokolleri önerilmektedir (63).

2.2.3.8.Kuru ağırlık yönetimi

Kuru ağırlığın doğru şekilde belirlenmesi, diyaliz tedavisinde hedeflenen UF miktarının saptanması ve hipervoleminin önlenmesi için temel bir unsurdur (51,63). Kuru ağırlığın hatalı değerlendirilmesi, aşırı sıvı çekimine bağlı hipotansiyon ve kas kramplarına ya da yetersiz sıvı uzaklaştırılmasına bağlı hipervolemiye yol açabilir (64). Bu nedenle renal RRT'ye yalnızca üre ve kreatinin düzeylerine göre değil, sıvı yüküne bağlı klinik gereksinimler doğrultusunda başlanması önerilmektedir (4).

2.3.Hemodiyaliz

HD, SDBY hastalarında standart bir renal RRT modalitesidir (69,65). Böbrek yetmezliği, üreminin ve fazlalık sıvının birikimine bağlı yaşamı tehdit eden durumlara yol açabilir; HD bu birikimleri uzaklaştırarak yaşam kalitesi ve klinik stabiliteye katkı sağlar (50,69).

Hipervolemi, ekstraselüler sıvı hacminin artışıyla karakterizedir ve HD hastalarında sık görülür (40,66). Periferik ödem, jugüler venöz dolgunluk (JVD) ve pulmoner ödem gibi bulgularla seyreder (69). Volüm yükü, SVH ve miyokardiyal stres üzerinden mortalite riskini artırır (48,85,95).

HD hastalarında KVS hastalıkları başlıca ölüm nedenidir (3,68). KVS olaylarının patogenezinde volüm yükü, SVH ve HT'nin pekişmesi önemli rol oynar (67,69). SVH ve sistolik/diyastolik disfonksiyon yaygındır (40,41,105). Uygun tedavi yaklaşımlarıyla SVH'de gerileme sağlandığında sağkalımın iyileşebileceği bildirilmiştir (67,69).

Sonuç olarak, hipervoleminin erken tanısı ve etkin yönetimi, HD hastalarının tedavi süreçlerinin başarısında ve mortalite oranlarının düşürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır (40,68,69).

2.3.1.Hemodiyaliz: volüm yönetimi perspektifinden temel prensipler

HD, SDBY hastalarında sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasında temel RRT olarak kullanılmaktadır (65,70). Bu tedavi sürecinde volüm yönetimi, hastanın

hemodinamik stabilitesi, KVS durumu ve genel klinik sonuçları üzerinde belirleyici etkiye sahiptir (51).

2.3.1.1 Ultrafiltrasyon

UF, HD sırasında pozitif transmembran basınç farkı oluşturarak kandan diyalizat tarafına sıvının geçişini sağlayan mekanizmadır (70,73). Bu süreç; kan basıncı, plazma onkotik basıncı ve damar içi volüm gibi hemodinamik parametrelerde değişikliklere yol açar (71,73). UF hızının hastaya özel hemodinamik yanıtlar göz önünde bulundurularak ayarlanması, tedavinin etkinliği ve güvenliği açısından kritik önem taşır (71,72). UF aşırı hızlı uygulandığında hipotansiyona, perfüzyon bozukluklarına ve organ hipoperfüzyonuna yol açabilir (71,72). Yetersiz uygulandığında ise hipervolemeye neden olabilir (51).

2.3.1.2 Plazma onkotik basıncı ve refi" hızı

Sıvı kaybı, HD sürecinde plazma onkotik basıncının artmasına yol açar ve interstisyel sıvının damar içine geri geçişini (refil) hızlandırmaktadır (73,74). Refil hızı, intravasküler sıvı hacminin korunmasında önemli bir rol oynar; yetersiz refil hızı, UF sırasında ani volüm kaybına ve hemodinamik instabiliteye sebep olabilir (70,74).

2.3.1.3 Hacim düzenleyici mekanizmalar

Vücut, sıvı kaybına karşı RAAS aktivasyonu, sempatik sinir sistemi uyarımı ve antidiüretik hormon salınımı gibi mekanizmalarla yanıt verir (70,73). Bu düzenleyici mekanizmalar, kan basıncının ve sıvı dengesinin stabilize edilmesinde destekleyici rol oynar; ancak HD hastalarında bu yanıtlar bozulmuş olabilir (70,75). Aşırı sıvı çekimi durumunda hemodinamik instabilite riskini artırabilir (70,71,72).

2.3.2. Ultrafiltrasyon ve volüm yönetiminde karşılaşılan zorluklar

HD tedavisinde UF, sıvı fazlasının kontrolü açısından temel bir araç olmakla birlikte çeşitli teknik, hemodinamik ve hasta bazlı zorluklar gözlemlenmektedir (51,76).

2.3.2.1.İntradiyalitik hipotansiyon ve hipertansiyon

Diyaliz sürecinde sıvı dengesinin sağlanamaması; arteriyel HT, kalp yetersizliği, miyokardiyal yeniden yapılanma gibi KVS sonuçlarının yanı sıra, İDH ve bir alt fenotip olarak intradiyalitik HT gelişimine zemin hazırlayabilir (71,78). Volüm yükü, miyokardiyal iş yükünü ve UF hızı gereksinimini artırarak UF toleransını azaltabilir (71).

İntradiyalitik hipotansiyon çoğunlukla yüksek UF hızı, yetersiz intravasküler refil, otonom disfonksiyon ve diyalizat reçetesine bağlı faktörlerin birleşimiyle ortaya çıkar. Klinik olarak SKB'de ≥20 mmHg ya da ortalama arter basıncı (OAB' de) ≥10 mmHg düşüş ile tanımlanır (71,59). Baş dönmesi, bulantı, kusma, senkop ve perfüzyon bozukluklarının yanı sıra beyin ve KVS'de perfüzyon bozukluklarına yol açabilir (71,77). UF hızının >13 mL/kg/saat olması morbidite ve mortalite artışıyla ilişkilidir; risk artışı >10–13 mL/kg/saat bandında belirgindir (72,76,74,78). Yönetimde sıvı replasmanı, UF hızının düşürülmesi ve hedef kuru ağırlığın yeniden değerlendirilmesi esastır (72,78).

İntradiyalitik hipertansiyon; RAAS aktivasyonu, sodyum dengesizliği, endotelin-1 artışı ve hemodinamik/osmotik kaymaların etkileşimiyle gelişebilir (71,78). Uygun anti-HT tedavi, diyalizat sodyumu/sıcaklığının optimizasyonu ve elektrolit dengesinin sağlanması önerilir (71,78).

2.3.2.2.Düşük refil hızı

UF sırasında plazma onkotik basınç artışının yetersiz kalması, interstisyel sıvının damar içine refil hızını düşürerek ani intravasküler hacim kaybı ve hemodinamik instabilite riskini artırabilir (73,74).

2.3.2.3.Kuru ağırlığın hatalı belirlenmesi

Kuru ağırlık, hipovolemi/hipervolemi bulgularının olmadığı en düşük vücut ağırlığıdır (51). Yanlış tahmin; hipotansiyon, kramplar, iştah kaybı/malnütrisyon ya da sessiz hipervolemiye yol açabilir (51,62,48). Yanlış belirlenen kuru ağırlık, uzun dönemde kronik hipervolemiye bağlı KVS' de komplikasyon ve mortalite riskini artırmaktadır (79).

Yetersiz UF uygulamaları kronik hipervolemiye zemin hazırlayarak kalp yetersizliği dahil KVS komplikasyonlara katkıda bulunur (80).

HD'de volüm yönetimi, intradiyalitik (sıvı çekiminin uygulandığı) ve interdiyalitik (sıvının yeniden yüklendiği) dönemlerde farklı dinamikler gösterir (70,81). LUS ile gözlenen "B-çizgilerindeki" (interstisyel ödem göstergesi artefaktlar) değişimler, erken interdiyalitik volüm yüklenmesini öngörmede yararlı olabilir (81).

2.3.2.4.Ultrasonografik yöntemlerin sınırlamaları

Vena cava inferior (VCI) çapı/kollapsibilite ve LUS volüm değerlendirmesinde yardımcıdır; ancak operatör bağımlılığı, ölçüm standardizasyonu ve uzmanlık gereksinimi nedeniyle yaygın uygulanabilirlik sınırlıdır (82,112).

2.4.Hemodiyaliz Almakta Olan Hastalarda Hipervolemi Tayininde Kullanılan Geleneksel Tanı Yöntemleri

2.4.1.Klinik değerlendirme yöntemleri

Hipervoleminin tanısında fizik muayene temel araçlardan biridir. Alt ekstremite ödemi, JVD, akciğerde krepitan raller ve hızlı kilo alımı volüm fazlasını düşündürür; ancak bu geleneksel bulgular, özellikle subklinik hipervolemi durumlarında sınırlı duyarlılığa sahiptir (83,84,111). Beggi ve ark., HD sırasında uygulanan UF'nin periferik doku perfüzyon indeksinde anlamlı düşüşe yol açtığını ve bunun sempatik aktivite artışı ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (84). Bu fizyolojik yanıt, volüm yüklenmesine bağlı etkilerin her zaman fizik muayeneye yansımayabileceğini düşündürür (83,84,111).

2.4.1.1.Ödem

Ödem, interstisyel sıvı hacminin artışına bağlı şişliktir (85). Nefrotik sendrom, kalp yetmezliği ve sirozda yaygın, venöz tromboz ve kronik venöz yetmezlikte bölgesel ödem görülür (73,85). Gelişiminde kapiller hemodinami değişiklikleri ve sodyum–su retansiyonu rol oynar (86).

Ödem; artmış filtrasyon, azalmış interstisyel geri emilim ve yetersiz lenf drenajı ile gelişir. Kapiller hidrostatik basınç/geçirgenlik artışı, endotelyal glikokaliks hasarı,

plazma onkotik basınç azalması ve interstisyel kompliyans değişiklikleri süreci belirler (86,87). Lenfatik tıkanma da ödemi kolaylaştırır (87).

Başlıca nedenler arasında kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom, gebelik, premenstrüel dönem ve çeşitli ilaçlar yer alır (85,89). Sol kalp yetmezliği genellikle pulmoner ödemle, sağ kalp yetmezliği ise periferik ödem/asit (karın boşluğunda sıvı birikimi) ile ilişkilidir (88,89). İlaç ilişkili ödem, vazodilatörler (minoksidil, diazoksid), kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, mineralokortikoidler (fludrokortizon), östrojenler ve "pramipeksol–docetaxel" gibi ajanlarla tanımlanmıştır (90,91). Yeniden beslenmeye bağlı ödem, uzun süreli açlık sonrası insülin aracılı sodyum retansiyonu ile gelişebilir (92).

Sonuç olarak ödem, HD hastalarında hipervoleminin sık görülen bir belirtisi olabilir; ancak tek başına güvenilir bir gösterge değildir (93). Çünkü ödem bulunmasa bile intravasküler hacim fazlalığı yani sessiz hipervolemi gelişebilir ve bu durum HT ile SVH gibi ciddi KVS sorunlarına yol açabilir (73). Bu nedenle kuru ağırlık tayininde yalnızca ödem bulgusu değil, hastanın genel klinik durumu bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmelidir (51,93).

2.4.1.2.Hipertansiyon

Böbrekler, ekstraselüler sıvının fizyolojik sınırlar içinde tutulmasında temel rol oynar (73,94). Böbrek yetersizliğinde bu denge bozulur ve hipervolemi gelişir (73,94). HD hastalarında HT prevalansı %50–85 düzeyindedir (94). Hipervolemik her hastada HT görülmeyebilir; bazı hastalarda intradiyalitik HT şeklinde, HD/UF sırasında veya sonrasında kan basıncı yükselişi saptanabilir (99,71). Bu nedenle kuru ağırlık belirlenirken yalnızca kan basıncı değil, klinik bütün dikkate alınmalıdır (51,59).

İDKA ile aort sertliği ve SKB arasında ilişki bildirilmiştir (94,67). Prediyaliz HT çoğu kez volüm fazlası ile ilişkilidir; postdiyaliz HT ise kalıcı HT/ intradiyalitik HT mekanizmalarını düşündürebilir (94,99). HD'de evde kan basıncı takibi ölçümleri klinik

sonuçlarla daha iyi ilişkilidir ve hedefler bireyselleştirilmelidir; çok düşük SKB (≈<110 mmHg) risklidir (57,58,59,94).

Charra ve arkadaşlarının çalışmasında, haftada 24 saat HD uygulanan hastalarda, "antihipertansif" (anti-HT) ilaçsız normotansiyon sağlanmış ve mortalite azalması saptanmıştır (95). Fagugli ve arkadaşlarının çalışmasında ise günlük HD'ye geçiş ile anti-HT ilaç ihtiyacı ve kan basınçlarında belirgin azalma sağlanmıştır (97). EKO' da kalp odacıklarında küçülme ve sol ventrikül kitlesinde azalma saptanmıştır (97).

HD hastalarında aşırı tuz alımı, İDKA ve volüm yükünü artırarak HT, SVH ve mortalite riskini yükseltmektedir. Ege Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, diyetle tuz alımının azaltılmasının İDKA'yı anlamlı ölçüde düşürdüğü, kan basıncı kontrolünü iyileştirdiği ve ultrafiltrasyon ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada tuz kısıtlaması uygulanan hastalarda, 3 aylık takip sonunda ortalama SKB ve diyastolik kan basıncıı (DKB'de) istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (96). Bu başarının temelinde tuz kısıtlamasına uyum yatmaktadır (59,95).

HT'nin küçük bir alt grubunda renin aracılı mekanizmalar düşünülebilir; RAAS blokajına yanıt değerlendirilebilir (98). Övolemik hastada ACE inhibitörü/ARB öncelikli seçenekken, HD'de volüm kontrolü temel yaklaşımdır (94,98,99). Endotel disfonksiyonu, nitrik oksit eksikliği ve sempatik aktivite artışı da rol oynayabilir; ancak vakaların çoğunda volüm optimizasyonu yeterlidir (94,99).

2.4.1.3.Kuru ağırlık

Kuru ağırlık, Charra ve ark.'nın tanımıyla, HD seansları arasında normotansif kalan, ödem/hipervolemi bulgusu taşımayan ve semptomsuz en düşük vücut ağırlığıdır (95). Diyaliz hastalarında volüm fazlasının düzeltilmesi tahmini kuru ağırlık üzerinden planlandığından, doğru saptanması kritiktir (48,51). Hatalı tahmin, hipervolemi ya da hipovolemi ile KVS morbidite riskini artırabilir (48,98).

Kuru ağırlık çoğu kez deneme–yanılma ile ampirik olarak belirlenir; bu süreçte kramp, bulantı/kusma, hipotansiyon gibi semptomlar aşırı sıvı çekimi lehine ipucu olabilir (51,74,63). Böyle durumlarda UF'nin geçici durdurulması, izotonik salin, seansı

sonlandırma ve pasif bacak elevasyonu gibi müdahaleler uygulanabilir (59,63). Ampirik yaklaşım, BIS/EKO/LUS gibi objektif araçlarla desteklenmelidir (74,100,111).

Kuru ağırlığın saptanmasında klinik (ödem, JVD, akciğer bulguları), biyokimyasal, radyolojik/USG ve biyoelektriksel yöntemler birlikte kullanılır (74,100). Solüt temizliği ile diyaliz yeterliliği değerlendirilebilse de uzaklaştırılacak sıvı miktarı için evrensel bir altın standart yoktur (74,100,111). Beslenme durumu ve yağsız vücut kütlesi ölçümü etkileyebileceği gibi vücut ağırlığı da zaman içinde değişkenlik gösterebilir (74,100).

2.4.2.Ekokardiyografik değerlendirme

EKO, kardiyak yapı/işlevler üzerinden dolaylı volüm bilgisi sağlar (101,102). SVKİ, sol atriyum hacmi (indeksli) ve VCI çapı/kollapsibilitesi gibi parametreler kardiyak gerilimi ve dolum basınçlarını yansıtabilir (82,101,102). VCI ölçümleri, intratorasik basınç ve solunum paterninden etkilenir; tek başına tanısal değildir, diğer bulgularla birlikte yorumlanmalıdır (82). Diyastolik fonksiyon için E/e′ (mitral anülüs dokusunun erken diyastoldeki hareket hızı) ve ilgili göstergeler kullanılabilir (101).

Hipervolemi değerlendirmesinde kullanılan başlıca EKO parametreleri ve klinik anlamları:

- SVKİ: Artışı, kronik basınç ve volüm yükü ile ilişkili olup sol ventrikül hipertrofisini gösterebilir (102,103).
- SAG: Kronik volüm yükü göstergesidir; dilatasyon sıklıkla izlenir (101,102).
- VCI çapı: Santral venöz basınç ve volüm durumu hakkında ipucu verir; tek başına yeterli değildir (82).
- Ejeksyon fraksiyonu (EF): Sistolik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır; EF normal olsa dahi diyastolik disfonksiyon eşlik edebilir (101,102).

Bu parametrelerin bütüncül olarak değerlendirilmesi, hipervolemiye bağlı kardiyak adaptasyonları ortaya koyarak klinik yönetimi yönlendirir (82,101,102,103).

2.4.3.Akciğer ultrasonografisi

LUS, B çizgileri üzerinden gizli hipervolemiyi ortaya koymada etkilidir; klinik muayeneye ek olarak intravasküler/ekstraselüler sıvı fazlasının değerlendirilmesine yardımcı olur (81,104,105).

2.4.4.Kalp toraks oranı

Kardiyotorasik oran (KTO), PA AG' de kalbin orta hattan sağ ve sol kardiyak sınırlarına olan en büyük yatay mesafelerinin toplamının, göğüs kafesinin içten içe en geniş yatay çapına oranıdır (107). Cinsiyet, vücut kompozisyonu (aşırı zayıf/obez), iskelet deformiteleri (skolyoz/kifoz), kalp yetersizliği/kapak hastalıkları gibi durumlarda yorum güçleşir (107). Tekrarlayan radyasyon da bir sınırlılıktır (107). KTO kuru ağırlık ayarında yardımcı olabilir; ancak tek başına belirleyici değildir (106,107).

2.4.5.Biyoempedans spektroskopisi

BIS, vücuttan geçen elektrik akımına verilen yanıta göre hücre içi sıvı ve hücre dışı sıvı bileşenlerini dolaylı olarak tahmin eder (108). HD'de volüm yönetimine nesnel katkı sağlar (108,110,111). Taşkıran ve ark., interdiyalitik dönemdeki erken volüm artışlarını BIS ile saptamıştır (109). Bununla birlikte doku ödemi/sıvı retansiyonu, vücut kompozisyonu ve ölçüm zamanlaması (HD öncesi/sonrası) BIS doğruluğunu etkileyebilir; bu nedenle klinik bağlamla birlikte yorumlanmalıdır (108,111). Aşırı hidrasyon / hücre dışı sıvı oranı gibi oranlar, aşırı sıvı yükünü göreceli ve nicel olarak değerlendirmemizi sağlar. Bu sayede klinisyenler daha doğru tedavi kararları verebilir. (110,111).

2.4.6.Biyobelirteçler

Diyaliz hastalarında hipervoleminin erken ve doğru saptanması morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından kritiktir; ancak tek bir "altın standart" laboratuvar belirteci yoktur (111,112). Biyobelirteçler klinik değerlendirmeyi tamamlar; ölçümler mümkünse standart zamanlama ile (tercihen prediyaliz) ve trend odaklı yorumlanmalıdır (111,114).

Miyokard duvar gerilimi/dolum basıncı arttığında yükselir; volüm yükünü dolaylı yansıtır (40,113). SVH, azalmış sol ventrikül fonksiyonu ve mortalite ile ilişkileri bildirilmiştir (113,114). HD'de bazal olarak yüksek seyredebilir ve "pre/post-HD" dalgalanmaları yorumlamayı güçleştirir; bu yüzden prediyaliz ve seri ölçümler daha değerlidir. Öksüz ve arkadaşlarının çalışmasında, prediyaliz ölçümlerin hipervolemi saptamada yararlı olabileceğini vurgular (114).

Hipervolemi, KVS sisteme yük bindirerek miyokardiyal stres yaratır (111). Bu süreçte troponin, kardiyak hasarın yanı sıra volüm yüklenmesine bağlı miyokardiyal zorlanmanın da belirteci olarak kullanılabilir (114,115). Taşkıran ve arkadaşlarının çalışması, İDH gelişen hastalarda troponin seviyelerinde belirgin artış görüldüğünü ortaya koymuştur (116). Araştırmada, bu artışın hipervolemiyi takiben gelişen kardiyak disfonksiyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir (116).

Fibrozis ve inflamasyon süreçleriyle ilişkilendirilen Galektin-3, diyaliz hastalarında volüm yüklenmesi açısından dikkate alınması gereken bir diğer biyobelirteçtir (117). "Independent and incremental prognostic value of novel cardiac biomarkers in chronic hemodialysis patients" başlıklı çalışmada, Galektin-3 (ve sST2)'nin "N-terminal pro B-type natriuretic peptide" (NT-proBNP) ötesinde bağımsız ve artımlı prognostik değer sağladığı gösterilmiştir (117). Fibrotik süreçleri tetikleyen bu biyobelirteç, aynı zamanda inflamatuvar süreçleri modüle ederek KVS komplikasyonlarının değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (117,118).

Biyobelirteçler, yalnızca KVS parametreleri değil, inflamatuvar süreçleri ve böbrek fonksiyonlarını da yansıtır (35,118). Bu kapsamda CRP ve İnterlökin-6 (IL-6) inflamasyonun sistemik yansımalarını ortaya koymak için kullanılmaktadır (35). Bazı çalışmalarda CRP ve IL-6 düzeylerinin volüm yüklenmesinde arttığı gösterilmiştir (35,111). Ayrıca böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kreatinin ve üre azotu (BUN) gibi parametreler, dolaylı olarak volüm yüklenmesine dair ipuçları sağlayabilir (111).

Biyobelirteçlerin, BIS/EKO ve özellikle LUS ile birlikte değerlendirilmesi önerilir (81,104,105,111,112,117,118). Biyobelirteçlerin (özellikle NT-proBNP, Galektin-3 ve sST2) birlikte değerlendirilmesinin prognostik öngörü gücünü artırabildiği gösterilmiştir (117). LUS ile biyobelirteç ölçümlerinin birlikte kullanımı, özellikle subklinik hipervoleminin erken tanısı için klinik pratikte önemli bir yer edinmiştir (81,104,105,111,112).

Hipervolemi yönetiminde biyobelirteçlerin klinik değerlendirme yöntemleriyle birlikte kullanılması, tanısal güvenilirliği artırmakta ve hasta prognozunu olumlu yönde etkilemektedir (70,111). Ancak biyobelirteç seviyelerinin dinamik yapıda olması, yorumlanmalarında dikkatli olunmasını gerektirir (111,114). Güncel literatür, biyobelirteçlerin multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmesinin hipervolemiyi erken aşamada saptamada ve ilişkili komplikasyonları önlemede önemli katkı sağladığını ortaya koymaktadır (81,104,105,111,112).

Son yıllarda, volüm yüklenmesi tanısında klinik ilgiyi üzerine çeken biyobelirteçlerden biri sST2 olmuştur (119). IL-33 reseptör ailesine ait bu biyobelirteç, inflamatuvar yanıtın modülasyonunda görev alır ve böbrek fonksiyonundan/diyalizden görece bağımsız seyreder (119,120). “ST2 as a Novel Prognostic Marker in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodiafiltration” başlıklı çalışmada, sST2’nin hemodiyafiltrasyon uygulanan SDBY hastalarında prognostik değer taşıdığı ve böbrek işlevlerinden/diyalizden görece bağımsız seyrettiği gösterilmiştir; bu nedenle sST2, hipervolemi değerlendirmesinde doğrudan tanısal bir ölçüt değil, LUS, BIS ve EKO ile birlikte kullanılabilecek tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak düşünülmelidir (120).

2.5.Soluble ST2’nin Tanımı ve Biyolojik Özellikleri

ST2, interlökin-1 reseptör benzeri 1 (IL1RL1) geni tarafından kodlanan bir proteindir ve iki ana formda bulunur: hücre zarına bağlı formu olan ST2 ligand (ST2L) ve dolaşıma salınan çözünür formu olan sST2 (121,123). ST2L, IL-33’ün bağlandığı ve pro-

inflamatuvar sinyaller başlattığı reseptördür; sST2 ise dolaşımdaki çözünür "decoy" reseptör olarak IL-33'ü bağlayıp ST2L üzerinden sinyali engeller (121,123).

sST2, fibroblastlar, endotel ve bağışıklık hücreleri gibi inflamatuvar uyarılarla aktive olan hücrelerden salınır; doku hasarı ve inflamasyon durumlarında belirgin artar (123,124,125).

IL-33/ST2 ekseni kardiyomiyositleri koruyucu etkilere sahipken, sST2'nin yükselmesi bu sinyallemeyi "söndürerek" fibrozis süreçlerini artırabilir (121,123,125). Bu mekanizma, kalp yetmezliği ilerlemesine katkıda bulunur ve sST2'nin kardiyak biyobelirteç olarak önemini destekler (121,125,126).

Klinik pratikte volüm yüklenmesi değerlendirmesinde kullanılan biyobelirteçler arasında NT-proBNP ön plandadır (40,113). Ancak NT-proBNP, renal fonksiyonların bozulduğu durumlarda kanda yüksek seviyelere ulaşarak volüm yüklenmesi hakkında yanıltıcı bilgiler verebilir (40,111,114). "ST2 as a Novel Prognostic Marker in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodiafiltration" çalışmasında, sST2'nin HD alan SDBY hastalarında prognostik değer taşıdığı ve böbrek işlevlerinden/diyalizden görece bağımsız seyrettiği gösterilmiştir; bu nedenle sST2, volüm değerlendirmesinde doğrudan tanısal değil, tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak düşünülmelidir (120).

HD hastalarında sST2 yüksekliği olumsuz klinik sonuçlarla (özellikle mortalite) ilişkilendirilmiştir; ancak intradiyalitik değişimlerin volüm durumuyla doğrudan ve güçlü bir korelasyon gösterdiğine dair kanıt sınırlıdır. sST2'nin dinamik izlemi, volüm değerlendirmesinde tek başına yeterli kabul edilmemeli, diğer yöntemlerle birlikte yorumlanmalıdır (120,121,122).

sST2'nin görece diyalizden etkilenmediğine işaret eden bulgular vardır ve prognostik değeri gösterilmiştir (120,122).

2.5.1.sST2'nin prognostik değeri

sST2 düzeyleri, kardiyak yeniden şekillenme, inflamasyon ve miyokardiyal gerilme süreçlerini yansıtarak mortalite riskinin değerlendirilmesinde rol oynar (124,125). Klinik çalışmalarda KVS prognozu ile anlamlı ilişkiler bildirilmiştir (127).

Aksoy ve ark. HD popülasyonunda yüksek sST2 düzeylerini olumsuz klinik sonuçlar ve mortalite ile ilişkilendirmiş; bağımsız prognostik bilgi sağladığını göstermiştir (128).

Kronik kalp yetmezliğinde sST2, geleneksel belirteçlere ek değer sağlar; NT-proBNP ve yüksek duyarlılıklı troponin T (hs-cTnT) üzerine artımlı prognostik katkı rapor edilmiştir (125,129). Yüksek sST2 düzeyleri, tüm nedenlere bağlı mortalite veya kardiyak transplantasyon riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (130).

2.5.2. sST2 ve kalp yetersizliği

sST2'nin klinik önemine dair ilk çalışmalar, kalp yetmezliği hastalarında gerçekleştirilmiştir (124,125,127,130). HD hastalarında, sST2 düzeylerinin sol ventrikül geometrisiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (131). Bu bulgu, sST2'nin yalnızca hemodinamik değerlendirmelerde değil, kardiyak yapıdaki değişimlerin izlenmesinde de dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir (131).

2.5.3. sST2'nin sol ventrikül geometrisi ile ilişkisi

Volüm yüklenmesine bağlı kardiyak yeniden şekillenmenin değerlendirilmesinde sST2'nin rolü, HD popülasyonunda sol ventrikül geometrisiyle ilişki üzerinden gösterilmiştir (131). "*Relationship Between Soluble ST2 and Left Ventricular Geometry in Maintenance Hemodialysis Patient"s* çalışmasında, sST2 seviyelerinin SVH/yeniden şekillenme parametreleriyle ilişkili olduğu raporlanmıştır (131). Volüm yüklenmesi ve aşırı UF' nin KVS sonuçlarıyla ilişkili olduğu bilindiğinden (76,199), sST2'nin izlenmesi HD hastalarında ek prognostik bilgi sağlayabilir (120,128).

2.5.4. sST2 ve sol ventrikül yapısal değişiklikleri

HD hastalarında yapılan EKO değerlendirmelerinde, sST2'nin SVKİ ile daha zayıf, rölatif duvar kalınlığı ve sol atriyum boyutlarıyla daha belirgin ilişki gösterebildiği

bildirilmiştir (131). Bu bulgu, sST2'nin kardiyak gerilmeden çok hacim yüklenmesi/yeniden şekillenme süreçleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (131).

2.5.6. sST2'nin volüm dinamikleri üzerindeki rolü

HD hastalarında volüm dengesinin izlenmesi, intradiyalitik ve interdiyalitik dönemlerde farklı dinamikler barındırır (72,81). İntradiyalitik dönemde sıvı çekimi nedeniyle hipovolemi riski artarken, interdiyalitik dönemde kaybedilen sıvının yerine konması hipervolemiye yol açabilir (81). sST2 ise HD popülasyonunda prognostik değer taşır ve böbrek/diyaliz etkilerinden görece bağımsız seyredebilir; bu nedenle volüm değerlendirmesinde doğrudan tanısal değil, tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak düşünülmelidir (120,128).

2.5.7. sST2'nin inflamatuvar süreçlerle etkileşimi

sST2, IL-33/ST2 ekseni üzerinden inflamatuvar yanıtı modüle eder ve fibrozis süreçleriyle ilişkilidir (132). Bu eksenin aktivasyonu kardiyorenal hastalıklarda biyobelirteç düzeylerini etkileyebilir; ancak sST2'nin volüm yüklenmesine verilen yanıtı doğrudan belirleyen bir test olduğu söylenemez (132).
KBH/SDBY popülasyonunda, sST2'nin inflamasyon/fibrozisle ilişkili prognostik bilgi sunduğu bildirilmiştir; volüm durumunun değerlendirilmesinde ise doğrudan tanısal değil, tamamlayıcı olarak ele alınmalıdır (70,132).
Çelik ve arkadaşlarının çalışması, sST2'nin IL-33 aracılı inflamatuvar yanıttaki rolünü ve fibrotik süreçlerle ilişkisini göstermiştir (132). Bu bağlamda, inflamasyonun volüm yönetimini güçleştirebileceği konsept olarak vurgulanmakla birlikte, sST2'nin tek başına interstisyel sıvı birikimini saptadığına dair doğrudan kanıt verilmemiştir (70,133,234).

2.5.8. sST2'nin pulmoner hipertansiyonla ilişkisi

Pulmoner konjesyon, hipervolemi sürecinde sık karşılaşılan bir komplikasyondur (104,105). Erişkin pulmoner HT hastalarında sST2 düzeylerinin klinik sonuçlarla ilişkili

olduğu, NT-proBNP'nin ise hemodinamik yük/konjesyonu yansıtmada yararlı olabileceği bildirilmiştir (135). Diyaliz popülasyonunda NT-proBNP'nin volüm değerlendirmesindeki sınırlılıkları nedeniyle sST2, doğrudan tanısal değil; klinik ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanılabilecek tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak ele alınmalıdır (111,114,120).

2.5.9.NT-proBNP ve sST2'nin karşılaştırılması

Öksüz ve arkadaşlarının çalışmasında, NT-proBNP düzeylerinin böbrek fonksiyon bozukluğunda yüksek seyredebileceği ve bu durumun diyaliz hastalarında hipervolemi değerlendirmesini yanıltabileceği bildirilmiştir (111,114). Buna karşın sST2'nin, renal fonksiyonlardan görece bağımsız davranabildiği ve volüm değerlendirmesinde doğrudan tanısal değil, tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak potansiyel sunduğu vurgulanmaktadır (120,136).

Literatür, sST2'nin yaş ve obeziteden sınırlı ölçüde etkilendiğini ve RRT'den görece bağımsız seyredebileceğini göstermektedir; bu özellikler prognostik değerlendirmede avantaj sağlayabilir (121,122,120,124,136). Öte yandan, erkeklerde sST2 düzeylerinin kadınlara kıyasla daha yüksek olabildiği raporlanmıştır; bu nedenle yorumda cinsiyete göre bireyselleştirilmiş eşikler dikkate alınmalıdır (124,136).

NT-proBNP'nin bu kısıtlılıkları, sST2 gibi yeni biyobelirteçlerin klinik önemini artırmaktadır; ancak sST2, volüm yüklenmesinin tek başına tanısı için değil, LUS/BIS/EKO ve klinik bulgularla birlikte kullanıldığında daha anlamlı katkı sağlar (111,120,136).

2.5.10.Kombinasyon stratejileri

NT-proBNP ve sST2'nin birlikte değerlendirilmesi, hipervoleminin erken tanısı ve KVS risk sınıflamasında tek başına kullanıma kıyasla daha iyi öngörü sağlayabilir (117,120,129). NT-proBNP daha çok hemodinamik yük/konjesyonu, sST2 ise inflamasyon ve fibrozis süreçlerini yansıttığından, tamamlayıcı bilgi sunarlar (40,121,124).

Hipervolemi, HD hastalarında başlıca morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır (137,138). Mevcut yöntemler birçok olguda volüm durumunu kesin biçimde ortaya koymakta yetersiz kalabilir (111,138). Biyobelirteçlerin (özellikle NT-proBNP, sST2) klinik değerlendirme ve görüntüleme (LUS/BIS/EKO) ile birlikte kullanımı, hem tanısal doğruluğu artırma hem de tedaviyi kişiselleştirme potansiyeli taşır (111,117,120,129). Diyaliz hastalarında sST2, NT-proBNP'nin renal fonksiyon bozukluğundan etkilenebilmesi ve galektin-3'ün daha çok inflamasyon/fibrozisi yansıtması karşısında, görece renal bağımsızlığı ve prognostik değeri nedeniyle dikkat çeken bir adaydır; ancak doğrudan tanısal değil, tamamlayıcı bir belirteç olarak ele alınmalıdır (118,120,129,139).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Kapsamı

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Nefroloji Kliniği'nde yürütülen, tek merkezli, prospektif-kesitsel, gözlemsel bir klinik araştırmadır. Araştırma 29 Aralık 2023 – 22 Ağustos 2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Düzenli HD tedavisi alan 111 erişkin hastadan, prediyaliz dönemde alınan venöz kan örneklerinden elde edilen serumlar −80 °C'de saklanmış ve daha sonra sST2 düzeyleri için analiz edilmiştir. Laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri, klinik değerlendirmeler ve diyaliz parametreleri eksiksiz olan 80 hasta nihai istatistiksel analize dahil edilmiştir.
BIS ölçümü, dört hastada (üç amputasyon, bir mahkûmiyet nedeniyle) yapılamamıştır; bu hastaların diğer parametrelerine ait veriler eksiksiz olarak toplanmıştır.

3.2. Etik Kurul İzni

Çalışmanın yürütülebilmesi için SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27 Aralık 2023 tarihli ve 271-2023 sayılı karar ile

onay alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin güncel versiyonu ile "İyi Klinik Uygulama Kılavuzu" ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiş; katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir. Tez konusu, SBÜ Haseki EAH Eğitim Planlama Kurulu tarafından 26 Aralık 2023 tarihinde onaylanmıştır. Etik kurul onay belgesi ile EPK tutanağı, Ekler kısmında sırasıyla sunulmuştur.

3.3. Katılımcı Seçimi

3.3.1. Dahil etme kriterleri

Çalışmaya, SBÜ Sultangazi Haseki EAH Diyaliz Ünitesi'nde izlenen, 18 yaş ve üzeri, en az 3 aydır haftada 2–3 seans HD tedavisi alan, son 2 haftadaki tüm seanslara düzenli katılan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan bireyler dâhil edilmiştir.

3.3.2. Hariç tutulma kriterleri

Aşağıdaki durumlardan en az birine sahip bireyler çalışmaya alınmamıştır:

- Aktif enfeksiyon varlığı
- Son 3 ayda miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom veya koroner arter cerrahisi öyküsü
- Aktif malignite varlığı
- Sol ventrikül EF <%30
- HD'ye başlama süresi <3 ay
- Son 2 haftada en az iki seansa katılmamış olmak
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamamış olmak
- 85 yaş üzeri olmak
- Hemoglobin <7 g/dL veya son 2 haftada transfüzyon öyküsü
- Child-Pugh C sirozu veya refrakter asit varlığı
- Vücut kitle indeksi (VKİ) >40 kg/m²

- Gebelik veya postpartum ilk 6 hafta

3.4. Kullanılan Yöntem ve Gereçler

Tüm katılımcılara ait veriler, önceden yapılandırılmış hasta takip formu ile prospektif olarak toplanmış; toplanan veriler hastanenin Probel Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (Probel Yazılım ve Bilişim Sistemleri A.Ş., İzmir—Türkiye) ve HD otomasyon kayıtlarıyla doğrulanmıştır. Veriler şu kümelerde toplanmıştır: (i) rutin laboratuvar (üre, kreatinin, albümin, elektrolitler, fosfor, hemogram, fibrinojen, CRP) ve biyobelirteçler (sST2, BNP), (ii) PA AG [KTO, pulmoner venöz genişleme (PVG), pulmoner arteryel genişleme (PAG), Kerley B çizgileri, plevral efüzyon; (iii) EKO: SVKİ, SAG, VCI çapı, perikardiyal efüzyon], (,v) BIS analizi (toplam vücut suyu temelli göstergeler), (v) klinik değerlendirme ve (vi) diyaliz süreci parametreleri (üre redüksiyon oranı [URR], klirens × zaman / üre dağılım hacmi (Kt/V), UF hacmi ve hızı, çekilen sıvı/kuru ağırlık oranı, İDKA, prediyaliz–postdiyaliz kan basıncı). Bu başlıkta yalnızca veri kaynakları ve sınıflandırma sunulmuş olup, örnekleme–saklama koşulları, ölçüm protokolleri ile cihaz/kit ayrıntıları ilgili alt başlıklarda ayrıntılandırılmıştır.

Tüm ölçümler prediyaliz döneme ait olacak şekilde planlandı. Biyobelirteç örneklemesi prediyaliz vizitinde yapılırken; PA AG, EKO ve BIS ölçümleri aynı gün zorunlu olmaksızın, biyobelirteç alımına en yakın tarihlerde ve klinik olarak stabil günlerde tamamlandı. Ölçümler arası zaman farkı kısa aralıkta tutuldu. Cihaz temelli tüm değerlendirmeler standart protokoller ve kalibrasyonu yapılmış cihazlarla gerçekleştirildi; uygun yerlerde kör değerlendirme uygulandı. Veriler, kayda alınmadan önce kontrol listesi ile doğrulandı.

3.4.1. Biyokimyasal parametreler

HD seansı öncesinde alınan venöz kan örneklerinden glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, CRP, fibrinojen, BNP ve rutin hematolojik parametreler çalışıldı. Biyokimya testleri kurum rutinine uygun

standart yöntemlerle Mindray BS-800M kimya analizöründe (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, Çin) yürütüldü; hematolojik parametreler otomatik hematoloji analizöründe değerlendirildi. BNP ölçümü immünokimyasal (kemilüminesans) yöntemle, fibrinojen ise koagülasyon laboratuvarı rutini doğrultusunda çalışıldı. İç/dış kalite kontrol süreçleri laboratuvar prosedürlerine göre yürütüldü ve sonuçlar Probel Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden kaydedildi. Hemoliz/lipemi/ikterik örnekler laboratuvar kabul kriterlerine göre değerlendirildi.

Volüm yüklenmesi ile ilişkili biyobelirteçler operasyonel olarak tanımlandı ve analizlerde "hipervolemi lehine" ikili değişkene dönüştürüldü ("1" = var/yüksek; "0" = yok/normal). Kullanılan eşik ve kurallar aşağıdadır:

- Fibrinojen > 400 mg/dL → "1", aksi halde "0".
- FAR: Fibrinojen yüksekliği ve albümin düşüklüğü birlikteliğini yakalamak amacıyla.
- Serum fosfor > 6 mg/dL → "1", aksi halde "0".
- CRP > 5 mg/L → "1", aksi halde "0".
- CRP/Albümin Oranı (CAR): İnflamasyon + dilüsyonel hipoalbüminemiyi birlikte yansıtan bileşik gösterge olarak kullanıldı.
- BNP > 200 pg/mL → "1", aksi halde "0".
- BNP/Albümin Oranı (BAR): BNP yüksekliği ve albümin düşüklüğü birlikteliğini yakalamak amacıyla.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): > 15 mm/saat (erkek) / > 20 mm/saat (kadın) ise "1", değilse "0".

Ayrıca, her hastanın diyaliz senası öncesinde elde edilen örneklerinde, sST2 düzeyi, Human ST2/IL-33R ELISA kiti ile üretici protokolüne uygun olarak ölçülmüştür (BMS223-1; Thermo Fisher Scientific — Bender MedSystems GmbH, Viyana—Avusturya). Numune işleme sürecinde venöz kan jel ayırıcı tüplere alındı; oda sıcaklığında yaklaşık 30 dk pıhtılaşma sonrası 1500 g'de 10 dk santrifüj edilerek serum ayrıldı. Serum ayrımı, laboratuvarda mevcut iki cihazdan uygun olanı kullanılarak yapıldı: Hettich

Zentrifugen ROTINA 420 (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen—Almanya) veya Cence L530 (Hunan Xiangyi Laboratory Instrument Development Co., Ltd. [Cence], Changsha—Çin). Serumlar aliquot edilerek −80 °C'de tek dondur-çöz döngüsü ilkesine uyularak saklandı ve ölçümler toplu (batch) çalışmada gerçekleştirildi.

3.4.2. Posteroanterior akciğer grafisi

Tüm hastalara ait PA AG'leri, diyaliz seansı öncesinde ve istirahat sonrası, standart klinik protokole uygun olarak çekildi (DR-RAD X3C; USX-RAY Röntgen A.Ş., Bolu, Türkiye). Çekimler ayakta, PA projeksiyonda ve yeterli inspirasyonla gerçekleştirildi; cihaz kalibrasyonu çalışma başlangıcında doğrulandı. Görüntü kalitesi rotasyon, penetrasyon ve inspirasyon kriterlerine göre denetlendi; uygun olmayan filmler yeniden değerlendirildi.

Görüntüler araştırmacı tarafından tek bir okuma şablonuyla sistematik biçimde incelendi. Volüm yükünü düşündüren beş radyolojik ölçüt "var/yok (1/0)" biçiminde ikili değişkene dönüştürülerek analizlerde kullanıldı:

- KTO > 0,50: Standart PA AG'de kalp gölgesinin sağ ve sol maksimum yatay uzaklıklarının toplamının iç toraks çapına oranı >0,50 ise "1", değilse "0".
- PVG (sefalizasyon): Üst lob venlerinin alt lob venlerine göre belirginleşmesi/düzleşmesi ve kalınlaşması saptanırsa "1", değilse "0".
- PAG: Sağ hiler konturun dışa konveks görünümü ve/veya ana pulmoner arter gövdesinde kalınlaşma/dilatasyon izlenirse "1", değilse "0".
- Plevral efüzyon: Tek ya da bilateral plevral sıvı birikimi mevcutsa "1", değilse "0".

Bu ikili değişkenler, Bulgular bölümündeki hipervolemi sınıflamasıyla tutarlı biçimde karşılaştırmalı analizlerde ve regresyon modellerinde kullanıldı. Veri girişi öncesinde, standart kayıt kontrol listesi ile bütünlük ve doğruluk denetimi yapıldı.

3.4.3. Ekokardiyografi

Tüm hastalara, diyaliz seansı öncesinde, diyaliz ünitesinde yatak başı cihaz ile kardiyoloji uzmanı tarafından transtorasik EKO uygulandı (Canon Aplio 500; Canon Medical Systems USA, Inc., Tustin, CA, ABD). Ölçümler servis protokolüne ve güncel topluluk önerilerine uygun biçimde gerçekleştirildi. Hastalar klinik toleransa göre sol lateral dekübit/supin pozisyonda değerlendirildi; görüntü kalitesi uygun değilse ilgili pencereler tekrarlandı.

Aşağıdaki parametreler kayıt altına alındı ve hipervolemi lehine ikili değişkene dönüştürüldü ("1" = var/yüksek; "0" = yok/normal):

- VCİ çapı > 21 mm: Sağ atriyal basınç ve olası volüm yükünü yansıtan gösterge olarak VCİ çapı 21 mm'nin üzerindeyse "1", değilse "0".
- SAG yüksek: Erkeklerde > 42 mm, kadınlarda > 40 mm ise "1", değilse "0". Sol atriyal dilatasyon kronik volüm yükü göstergesi olarak kabul edildi.
- Perikardiyal efüzyon varlığı: Görsel olarak saptanan perikardiyal sıvı birikimi mevcutsa "1", değilse "0"; en geniş kalınlık mm cinsinden ayrıca kaydedildi.
- SVKİ (g/m²) yüksek: Erkeklerde > 115 g/m², kadınlarda > 95 g/m² ise "1", değilse "0". SV kitle değeri vücut yüzey alanına indekslenerek raporlandı.

3.4.4. Biyoempedans spektroskopisi

BIS ölçümleri prediyaliz dönemde, hasta seansa alınmadan önce ve istirahat hâlinde, üretici protokolüne uygun standart elektrot yerleşimi/ölçüm pozisyonu ile gerçekleştirildi (Tanita InnerScan Dual; Tanita Corporation, Tokyo—Japonya). Ölçüm sırasında vücut ağırlığı ve boy kaydedildi; cihaz algoritmasıyla şu göstergeler elde edildi: TVS (L), yağsız vücut kütlesi (FFM, kg), TVS/Vücut ağırlığı (VA) (%), ölçülen TVS – yaş-cinsiyet-boy-ağırlık değişkenlerine dayalı tahmini fizyolojik TVS (TVS farkı, L) ve TVS/FFM oranı.

BIS ölçümleri prediyaliz dönemde, hasta diyaliz seansına alınmadan önce ve en az 5 dakika istirahatin ardından, üretici protokolüne uygun standart ölçüm pozisyonu ile gerçekleştirildi (Tanita InnerScan Dual; Tanita Corporation, Tokyo, Japonya). Ölçüm sırasında metal aksesuarlar çıkarıldı; hastalar ayakkabısız ve hafif kıyafetle tartıldı. Cihaz kalibrasyonu çalışma öncesinde doğrulandı ve tüm ölçümler aynı prosedürle yürütüldü.

Ölçüm esnasında vücut ağırlığı (kg) ve boy (cm) kaydedildi. Cihaz algoritmasıyla şu göstergeler elde edildi: TVS (L), FFM (kg), TVS/VA (%), ölçülen TVS ile TVS farkı (L) ve TVS/FFM oranı.

Hidrasyon durumunun analitik değerlendirmesinde, literatür temelli üç eşik kullanıldı ve hipervolemi lehine ikili değişkenlere dönüştürüldü:

- TVS/VA > %60 → "1", değilse "0".
- TVS farkı ≥ +1,4 L → "1", değilse "0".
- TVS/FFM oranı > 0,743 → "1", değilse "0".

Bu kategorik değişkenler, Bulgular bölümündeki hipervolemi sınıflamasıyla uyumlu şekilde karşılaştırmalı analizler ve regresyon modellerinde kullanıldı. Veri girişi öncesinde kayıt kontrol listesiyle bütünlük/doğruluk denetimi yapıldı; şüpheli/eksik kayıtlar kaynak belgelerle karşılaştırıldı. Amputasyon veya yasal kısıtlılık nedeniyle dört hastada BIS uygulanamadı; bu nedenle BIS temelli analizler n = 76 hasta üzerinden raporlandı.

3.4.5. Klinik hipervolemi sınıflaması

Hipervolemi, nefroloji uzmanı tarafından fizik muayene ve anamnez bulgularına göre değerlendirilmiştir: JVD, üçüncü kalp sesi(S3), akciğer ralleri, pretibial/periferik ödem, ortopne/paroksismal noktürnal dispne, egzersiz dispnesi, taşikardi/hiperventilasyon. Buna göre hastalar hipervolemik ve normovolemik olarak sınıflandırılmış; bu klinik sınıflama diğer yöntemlerin karşılaştırmalı tanısal değeri için referans kabul edilmiştir.

3.4.6. Diyaliz süreci parametreleri ve tanımlar

Diyaliz süresince tutulan diyaliz takip formları ve ünite otomasyon kayıtlarından; tansiyon izlem verileri, İDKA, kuru ağırlık, UF miktarı, seans süresi ve diğer seans parametreleri elde edildi. Eşlik eden hastalıklar, SDBY etiyolojisi ve düzenli ilaç kullanımı (ACEi/ARB, beta bloker vb.) hasta dosyaları ile elektronik kayıtlardan çapraz doğrulandı ve veri girişinden önce kayıt kontrol listesiyle bütünlük denetimi yapıldı.

Tanımlar ve hesaplamalar (prediyaliz-postdiyaliz aynı seans):

- URR (%): URR = 1−(postdiyalizu¨re/prediyalizu¨re)1 − (postdiyaliz üre / prediyaliz üre)1−(postdiyalizu¨re/prediyalizu¨re) × 100. (Son 3 ay ortalaması kullanıldı.)
- Kt/V (tek havuz, Daugirdas) = −ln(R − 0,008 × t) + (4 − 3,5 × R) × (UF / W)
- Burada: R = Postdiyaliz BUN / Prediyaliz BUN, t = Seans süresi (saat), UF = Seans başı çekilen sıvı miktarı (L), W = Kuru ağırlık (kg, ünite protokolüne göre).
- UF hızı (mL/kg/saat): UF hızı (mL/kg/saat) = UF hacmi (mL) / [Kuru ağırlık (kg) × Seans süresi (saat)].
- İDKA (kg, %): İDKA (kg) = Prediyaliz ağırlık − Bir önceki seans postdiyaliz ağırlık; İDKA (%) = [İDKA (kg) / Kuru ağırlık (kg)] × 100.
- Kan basıncı (SKB/DKB): Prediyaliz ve postdiyaliz ölçümleri, ünite protokolüne göre dinlenme sonrası otomatik cihazla kaydedildi. Ortalama arter basıncı hesaplamasında OAB = DKB + (SKB − DKB)/3 formülü kullanıldı.
- İntradialitik hipotansiyon (İDH): Seans sırasında SKB'de ≥ 20 mmHg veya OAB'de ≥ 10 mmHg düşüş ve/veya klinik müdahale gereksinimi (serum fizyolojik, UF azaltımı, seansın durdurulması) varlığı → İDH = "1"; aksi "0".
- Kuru ağırlık: Klinik değerlendirme ve hemodinamik tolerans temelinde nefroloji ekibi tarafından belirlenen hedef ağırlık.

Analitik kullanıma uygun ikili kodlama (hipervolemi lehine = "1", aksi = "0"):

- URR < %70 → "1".

- UF hızı > 10 mL/kg/saat → “1”.
- Seans başı çekilen sıvı ≥ 2,5 L → “1”.
- Çekilen sıvı / kuru ağırlık ≥ %4,5 → “1”.
- İKAA > %4 ve/veya > 2,5 kg (haftalık ortalama) → “1”.
- Prediyaliz SKB > 140 mmHg (haftalık ortalama) → “1”.
- Postdiyaliz SKB > 130 mmHg (haftalık ortalama) → “1”.
- SKB farkı (pre–post) < 10 mmHg (aynı seans) → “1”.
- İDH var → “1”; yok → “0”.

Not: Komorbiditeler, SDBY etiyolojisi ve düzenli ilaç kullanımı var/yok (1/0) şeklinde kodlanarak çok değişkenli modellerde eşdeğişken olarak kullanıldı. Prediyaliz ve postdiyaliz haftalık ortalama SKB değerleri ek olarak hesaplanarak yukarıdaki eşiklerle ikili değişkene dönüştürüldü.

3.4.7. Değişken türetilmesi ve kodlama

Analitik karşılaştırmalar ve korelasyonlar için gerekli ikili ve süreğen değişkenler, yukarıdaki tanım ve eşiklere göre türetilmiştir (örn. BNP > 200 ng/L, URR < %70, UF hızı > 10 mL/kg/saat, SVKİ yüksek, LA geniş, VCI > 21 mm, plevral efüzyon var, TVS farkı ≥ +1,4 L vb.). Kodlama şeması Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) değişken etiketleri ve değer etiketleri ile dosyada belgelenmiştir.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi; normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma (Ort ± SS), normal dağılmayanlar medyan (25.–75. persentil) ile özetlendi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi.

Gruplar arası karşılaştırmalar: Hipervolemik (n=35) ve normovolemik (n=45) gruplar; kategorik değişkenlerde Pearson Ki-kare (uygun olduğunda Fisher'ın kesin testi), sürekli değişkenlerde dağılıma bağlı olarak Student-t ya da Mann–Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Korelasyon analizleri: Değişkenler arası ilişkiler, dağılıma göre Pearson veya Spearman korelasyonları ile incelendi; korelasyon katsayısı (r) ve p değerleri raporlandı. Klinik yorumda yol gösterici olması amacıyla $r \geq 0{,}20$ ve $p < 0{,}05$ ölçütlerini birlikte sağlayan ilişkiler dikkate alındı.

ROC analizi: sST2 ve BNP'nin hipervolemi tanısındaki ayırt edici gücü ROC analizi ile değerlendirildi; AUC %95 GA ve p değerleriyle raporlandı.

Genel ayarlar: Tüm testler iki kuyruklu yürütüldü ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0{,}05$ olarak kabul edildi. Eksik veriler analizlerde liste bazlı dışlama yaklaşımıyla ele alındı; imputasyon uygulanmadı.

3.6. Kullanılan Malzemeler ve Kaynaklar

3.6.1.Biyobelirteç kiti ve laboratuvar cihazları

- sST2 ölçümü: Human ST2/IL-33R ELISA Kit (BMS223-1; Thermo Fisher Scientific — Bender MedSystems GmbH, Viyana, Avusturya).
- Biyokimya analizörü: Mindray BS-800M; Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, Çin.
- Santrifüj (1): ROTINA 420; Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Almanya.
- Santrifüj (2): L530; Hunan Xiangyi Laboratory Instrument Development Co., Ltd. (Cence), Changsha, Hunan, Çin.

3.6.2.Görüntüleme ve fizyolojik ölçüm cihazları

- Posteroanterior akciğer grafisi (DR): DR-RAD X3C; USX-RAY Röntgen A.Ş., Bolu, Türkiye.
- Ekokardiyografi: Canon Aplio 500; Canon Medical Systems USA, Inc., Tustin, CA, ABD.
- Biyoimpedans / vücut kompozisyonu: Tanita InnerScan Dual; Tanita Corporation, Tokyo, Japonya.

3.6.3.Yazılımlar ve veri kaynakları

- İstatistiksel analiz: SPSS 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD).
- Veri kayıt/doğrulama: Hastanenin Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (LİMS): Probel Yazılım ve Bilişim Sistemleri A.Ş., İzmir, Türkiye; HD otomasyon kayıtları.

3.7. Çalışmanın Uygunluk Kılavuzu (Enhancing the QUAlity and Transparency Of Health Research Rehberi)

Bu tez çalışmasının raporlanmasında, gözlemsel araştırmalar için önerilen Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology rehberi esas alınmıştır. Çalışmanın tasarımı, örneklem yapısı, veri toplama süreci ve istatistiksel analiz adımları STROBE kriterleri doğrultusunda yapılandırılmıştır.

3.8. Çıkar Çatışması Beyanı

Bu tez çalışmasında, yazarın ya da çalışmaya dâhil olan araştırmacıların herhangi bir kişi, kurum veya kuruluş ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

4.1. Katılımcıların Temel Özellikleri

4.1.1. Katılımcıların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, düzenli ilaç kullanımları ve temel laboratuvar bulguları

Çalışmaya toplam 80 HD hastası dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 56,7 ± 16,3 yıl idi. Katılımcıların %56,3'ünü erkekler oluşturuyordu. Ortalama boy 162 ± 10 cm, kuru ağırlık 69,4 ± 16,9 kg VA 70,1 ± 16,4 kg olarak hesaplandı. VKİ ortalaması 26,7 ± 5,6 kg/m², vücut yüzey alanı ise 1,76 ± 0,24 m² idi.

Hastaların HD süresi ortanca 59 (IQR 24-87) aydı. Katılımcıların %88,8'i haftada üç seans HD tedavisi almaktaydı. Vasküler erişim yolu olarak %68,8 oranında arteriyovenöz fistül (AVF) kullanılmaktaydı. Hastaların %48,8'inde rezidüel idrar mevcuttu. Son üç aylık ortalama Kt/V değeri 1,60 ± 0,27 olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda SDBY'nin en sık nedeni diyabetik nefropati (%33,8) olarak belirlendi. Bunu sırasıyla hipertansif nefroskleroz (%23,8), tübülointerstisyel nefropati (%8,8) ve sistemik hastalıklara sekonder nedenler (%7,5) izledi. Diğer daha az sıklıkla görülen nedenler arasında obstrüktif/anatomik bozukluklar (%6,3) ve primer glomerülopatiler (%5,0) yer almaktaydı.

Çalışmaya katılan hastaların en sık eşlik eden hastalığı HT (%73,8) idi. Bunu DM (%50,0) ve koroner arter hastalığı (%30,0) takip etti. Katılımcıların %26,3'ünde hiperlipidemi, %13,8'inde KKY ve %12,5'inde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) mevcuttu. Daha az sıklıkta görülen komorbiditeler arasında atrial fibrilasyon, astım, hipotiroidi, tromboembolik hastalık öyküsü ve amiloidoz yer almaktaydı.

Çalışmaya katılan hastaların en sık kullandığı ilaç grupları arasında kalsiyum kanal blokerleri (KKB) %47,5 ve beta blokerler (BB) %42,5 yer almaktaydı. Asetilsalisilik asit (ASA) %35 oranında, RAAS blokerleri ise %23,7 oranında kullanılmaktaydı. İnsülin ve oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar sırasıyla %23,8 ve %11,3 oranında kullanılmaktaydı.

Ayrıca hastaların %21,3'ü diüretik, %12,5'i statin ve %3,8'i immünsüpresan ilaç kullanmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen HD hastalarının ortalama kan BUN değeri 54 ± 16 mg/dL, URR ise %72,35 ± 8,45 olarak saptandı. Serum kreatinin düzeyi ortalama 7,17 ± 1,83 mg/dL, albümin düzeyi ise 3,91 ± 0,33 g/dL idi.

Elektrolit değerleri incelendiğinde ortalama sodyum düzeyi 137 ± 3 mmol/L, fosfor düzeyi ise 4,72 ± 1,37 mg/dL olarak hesaplandı. Anemik parametrelerde ortalama hemoglobin düzeyi 10,79 ± 1,61 g/dL, hematokrit değeri %33,07 ± 5,01, lökosit sayısı ise 6,26 ± 2,08 $\times 10^3/\mu L$ idi.

Asit-baz dengesine ilişkin değerlendirilen venöz kan gazı (VKG) analizinde ortalama pH değeri 7,34 ± 0,06, bikarbonat ($cHCO_3^-$) düzeyi ise 21,69 ± 3,22 mmol/L olarak bulundu. Ortalama ferritin düzeyi 595 ± 341 ng/mL iken, CRP değeri ortanca 14 (IQR 5–25) mg/L olarak saptandı.

Katılımcılara ait demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar, düzenli kullanılan ilaçlar ve temel laboratuvar parametrelerine ilişkin detaylı bilgiler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların Demografik Özellikleri, Komorbiditeleri, İlaç Kullanım Durumları ve Temel Laboratuvar Parametreleri

Demografik Bilgiler	Hasta (n=80)	**Komorbiditeler**	Hasta (n=80)	İnsülin kullanımı, n (%)	19 (23,8)
Yaş (yıl), (mean±SD)	56,7 ± 16,3	Hipertansiyon, n (%)	59 (73,8)	RAAS Blokeri kullanımı, n (%)	19 (23,7)
Cinsiyet (erkek), n (%)	45 (56,3)	Diabetes mellitus, n (%)	40 (50,0)	Diüretik kullanımı, n (%)	17 (21,3)
Boy (cm), (mean±SD)	162 ± 10	Koroner arter hastalığı, n (%)	24 (30,0)	Statin kullanımı, n (%)	10 (12,5)
Vücut ağırlığı (kg), (mean±SD)	70,1 ± 16,4	Hiperlipidemi, n (%)	21 (26,3)	OAD kullanımı, n (%)	9 (11,3)
Kuru ağırlık (kg), (mean±SD)	69,4 ± 16,9	Kalp yetmezliği, n (%)	11 (13,8)	İmmünsüpresan kullanımı, n (%)	3 (3,8)
VKİ (kg/m²), (mean±SD)	26,7 ± 5,6	KOAH, n (%)	10 (12,5)	**Laboratuvar Parametreler**	Hasta (n=80)
Vücut yüzey alanı (m²), (mean±SD)	1,76 ± 0,24	Atrial fibrilasyon, n (%)	8 (10,0)	BUN (mg/dL) (mean±SD)	54 ± 16
HD süresi (ay), median (IQR 25–75)	59 (24–87)	Astım, n (%)	7 (8,8)	URR (%), (mean±SD)	72,35 ± 8,45
HD sıklığı (haftada 3 seans), n (%)	71 (88,8)	Hipotiroidi, n (%)	5 (6,3)	Kreatinin (mg/dL), (mean±SD)	7,17 ± 1,83
Vasküler erişim yolu (AVF), n (%)	55 (68,8)	Tromboembolik öykü, n (%)	4 (5,0)	Albumin (g/dL), (mean±SD)	3,91 ± 0,33
Rezidüel idrar varlığı, n (%)	39 (48,8)	Amiloidoz, n (%)	4 (5,0)	Sodyum (mmol/L), (mean±SD)	137 ± 3
Kt/V (3 ay), (mean±SD)	1,60 ± 0,27	Serebrovasküler olay, n (%)	3 (3,8)	Fosfor (mg/dL), (mean±SD)	4,72 ± 1,37
SDBY Nedeni	Hasta (n=80)	Romatoid artrit, n (%)	3 (3,8)	HGB (g/dL), (mean±SD)	10,79 ± 1,61
Diyabetik nefropati, n (%)	27 (33,8)	Periferik arter hastalığı, n (%)	2 (2,5)	HCT (%), (mean±SD)	33,07 ± 5,01
Hipertansif nefroskleroz, n (%)	19 (23,8)	Gut hastalığı, n (%)	2 (2,5)	WBC (×10³/μL), (mean±SD)	6,26 ± 2,08
Tübülointerstisyel nefropati, n (%)	7 (8,8)	**Düzenli Kullanılan İlaçlar**	Hasta (n=80)	pH (Venöz), (mean±SD)	7,34 ± 0,06
Sistemik hastalığa sekonder, n (%)	6 (7,5)	Ca kanal blokeri kullanımı, n (%)	38 (47,5)	$cHCO_3^-$ (mmol/L), (mean±SD)	21,69 ± 3,22
Obstrüktif/anatomik bozukluk, n (%)	5 (6,3)	Beta bloker kullanımı, n (%)	34 (42,5)	Ferritin (ng/mL), (mean±SD)	595 ± 341
Primer glomerülopatiler, n (%)	4 (5,0)	ASA kullanımı, n (%)	28 (35,0)	CRP (mg/L), median (IQR 25–75)	14 (5–25)

Açıklama: Tablo 3'teki veriler tanımlayıcı istatistiksel bulguları içermektedir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) veya medyan (IQR) ile; kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Kısaltmalar: ASA, Asetilsalisilik asit; AVF, Arteriovenöz fistül; BB, Beta blokerler; BUN, Kan üre nitrojeni; CRP, C-reaktif protein; HD, Hemodiyaliz; HCT, Hematokrit; HGB, Hemoglobin; KKB, Kalsiyum kanal blokerleri; Kt/V, Üre klirensi × seans süresi / dağılım hacmi; SDBY, Son dönem böbrek yetmezliği; URR, Üre redüksiyon oranı; VKİ, Vücut kitle indeksi; WBC, Beyaz kan hücresi.

4.1.2. Katılımcıların diyaliz, görüntüleme ve biyobelirteç parametreleri

Çalışmaya katılan hastaların son üç aylık ortalama URR değeri %73,9 ± 6,0 idi. Hastaların %18,8'inde URR <%70 olarak saptandı. Ortalama UF hacmi 2,5 L (1,8–3,2) ve UF hızı 9,0 ± 4,2 mL/kg/saat olarak belirlendi. Hastaların %36,3'ünde UF hızı 10 mL/kg/saatin üzerindeydi.

Seans başı çekilen sıvı miktarı 2,0 ± 1,0 L, seans başı çekilen sıvı sıvı/kuru ağırlık oranı ise %2,9 ± 1,5 olarak hesaplandı. Katılımcıların %31,3'ü ≥2,5 L sıvı çekimi alırken, %15,0'inde bu oran kuru ağırlığın %4,5'ini aşıyordu.

İDKA olarak %3,0 ± 1,6 ve 2,0 ± 1,0 kg düzeyindeydi. %26,3'ünde İDKA >%4, %35,0'inde ise İDKA >2,5 kg olarak saptandı.

Kan basıncı değişkenleri değerlendirildiğinde, prediyaliz SKB 123 ± 17 mmHg, postdiyaliz SKB ise 112 ± 16 mmHg idi. Prediyaliz SKB >140 mmHg olan hasta oranı %10, postdiyaliz SKB >130 mmHg olan hasta oranı ise %11,3'tü. SKB farkı 10 mmHg (3–17) olup, %40 hastada SKB farkı <10 mmHg idi.

BIS analizi yapılan 76 hastada, TVS/VA oranı ortalama %9,1 ± 20,3 olarak hesaplandı. Katılımcıların %28,9'unda bu oran %60'ın üzerinde saptandı. TVS farkı ortanca 1,4 L (IQR -1,4 – 4,2) düzeyindeydi ve hastaların %50,0'sinde bu fark ≥1,4 L idi.

Toplam TVS/FFM oranı ortalama 0,18 ± 0,28 olarak bulundu. Katılımcıların %77,6'sında bu oranın >0,743 olduğu gözlendi.

Radyolojik değerlendirmede katılımcıların %31,3'ünde KTO >0,50 ve %31,3'ünde PVG saptandı. PAG %28,7, Kerley B çizgileri %17,5 ve plevral efüzyon %25,0 oranında görüldü.

EKO bulgulara göre, hastaların %62,5'inde SVKİ değeri cinsiyetine göre yüksek, %51,2'sinde SAG yüksek, %35,0'unda ise perikardiyal efüzyon mevcuttu. VCI çapı 21 mm üzerinde olan hasta oranı ise yalnızca %5,0 idi.

Biyobelirteç düzeyleri incelendiğinde, BNP düzeyi ortanca 927 (IQR 80–1396) ng/L olup, hastaların %65,0'inde BNP >200 ng/L idi. sST2 düzeyi ise ortanca 1047 (IQR 80–1214) pg/mL olarak hesaplandı.

Bu bölümde sunulan diyaliz değişkenleri, vücut sıvı dağılımı ölçümleri, radyolojik ve kardiyak volüm göstergeleri ile biyobelirteç değerlerine ait dağılımlar Tablo 4'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4. Katılımcıların Diyaliz Süreci, Görüntüleme Bulguları ve Biyobelirteç Düzeyleri			
Diyaliz Değişkenleri	Hasta (n=80)	**Biyoempedans Değişkenleri**	Hasta (n=76)
URR (3 ay, %), (mean±SD)	73,9 ± 6,0	Toplam vücut suyu / vücut ağırlığı(%), (mean±SD)	9,1 ± 20,3
URR<%70, n (%)	15 (18,8)	Toplam vücut suyu/vücut ağırlığı > %60, n (%)	22 (28,9)
Ultrafiltrasyon Hacmi (L), median (IQR 25–75)	2,5 (1,8–3,2)	Toplam vücut suyu farkı (L), median (IQR 25–75)	1,4 (-1,4–4,2)
Ultrafiltrasyon Hızı (mL/kg/saat), (mean±SD)	9,0 ± 4,2	Toplam vücut suyu farkı ≥1,4 L	38 (50,0)
Ultrafiltrasyon Hızı> 10 mL/kg/saat, n (%)	29 (36,3)	Toplam vücut suyu / yağsız vücut kütlesi, (mean±SD)	0,18 ± 0,28
Seans başı çekilen sıvı (L), (mean±SD)	2,0 ± 1,0	Toplam vücut suyu / yağsız vücut kütlesi > 0,743, n (%)	59 (77,6)
Seans başı çekilen sıvı ≥ 2,5 L, n (%)	25 (31,3)	**Diğer Hipervolemi Tayini Değişkenleri**	Hasta (n=80)
Seans başı çekilen sıvı / kuru Ağırlık (%), (mean±SD)	2,9 ± 1,5	Kardiyotorasik oran> 0,50, n (%)	25 (31,3)
Seans başı çekilen sıvı / kuru Ağırlık ≥ %4,5, n (%)	12 (15,0)	Venöz pulmoner genişlik varsa, n (%)	25 (31,3)
İntradiyalitik kilo artışı (%), (mean±SD)	3,0 ± 1,6	Arteriyel pulmoner genişlik varsa, n (%)	23 (28,7)
İntradiyalitik kilo artışı > %4, n (%)	21 (26,3)	Kerley B çizgileri varsa, n (%)	14 (17,5)
İntradiyalitik kilo artışı (kg), (mean±SD)	2,0 ± 1,0	Plevral efüzyon varsa, n (%)	20 (25,0)
İntradiyalitik kilo artışı > 2,5 kg, n (%)	28 (35,0)	SVKİ yüksekse (>95 Kadın / >115 Erkek), n (%)	50 (62,5)
Prediyaliz SKB (mmHg), (mean±SD)	123±17	Vena cava inferior çapı> 21 mm, n (%)	4 (5,0)
Prediyaliz SKB> 140 mmHg, n (%)	8 (10,0)	Sol atriyum geniş (>40 Kadın / >42 Erkek), n (%)	41 (51,2)
Postdiyaliz SKB (mmHg), (mean±SD)	112 ± 16	Perikardiyal efüzyon varsa, n (%)	28 (35,0)
Postdiyaliz SKB> 130 mmHg, n (%)	9 (11,3)	BNP Düzeyi (ng/L), median (IQR 25–75)	927 (80–1396)
SKB Farkı (Pre–Post, mmHg), median (IQR 25–75)	10 (3–17)	BNP> 200 ng/L, n (%)	52 (65,0)
SKB Farkı<10 mmHg, n (%)	32 (40,0)	sST2 Düzeyi (pg/mL), median (IQR 25–75)	1047 (80–1214)

Açıklama: Tablo 4'eki veriler tanımlayıcı istatistiksel bulguları içermektedir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) veya medyan (IQR) ile; kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Kısaltmalar: URR, Üre redüksiyon oranı; VA, Vücut ağırlığı; SKB, Sistolik kan basıncı; SVKİ, Sol ventrikül kitle indeksi; BNP, B-type natriuretic peptide; sST2, Soluble suppression of tumorigenicity-2.

4.2. Klinik Bulgular Temelinde Hipervolemi Sınıflaması ve Gruplar Arası Karşılaştırmalı Analiz

Çalışmanın bu kısmında hipervolemiye ilişkin referans sınıflama, yalnızca klinik değerlendirme temelinde oluşturulmuştur. Tüm hastalar, nefroloji uzmanı tarafından bireysel olarak fizik muayene ve anamnez bulguları ışığında değerlendirilmiş; jugüler venöz dolgunluk (JVD), üçüncü kalp sesi (S3 gallop) varlığı, akciğer oskültasyonunda rallerin saptanması, periferik/pretibial ödem, ortopne veya paroksismal noktürnal dispne öyküsü, egzersiz intoleransı ya da dispne, ayrıca taşikardi ve hiperventilasyon gibi klinik bulgular esas alınarak hastalar hipervolemik (n = 35) ve normovolemik (n = 45) olarak iki gruba ayrılmıştır.

Literatürde ve uluslararası kılavuzlarda hipervolemi değerlendirmesinde temel önceliğin, HD hastalarında bu tür doğrudan klinik göstergelere verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bu doğrultuda, çalışmadaki klinik sınıflama, diğer parametrelerin hipervolemiye ilişkin tanısal değerini karşılaştırmak amacıyla referans kabul edilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda, verilerin dağılım özelliklerine göre uygun istatistiksel testler kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann–Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi veya gerektiğinde Fisher'ın kesin testi uygulanmıştır. Bu analizler sonucunda, hipervolemik ve normovolemik hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren değişkenler belirlenmiştir.

4.2.1. Klinik değerlendirmeye göre hipervolemi gruplamasının bulguları

Hipervolemik grupta; posterior duvar kalınlığı (11,49 ± 1,69 mm vs. 10,02 ± 1,66 mm; $p<0,001$), interventriküler septum kalınlığı (13,46 ± 1,90 mm vs. 11,69 ± 2,15 mm; $p<0,001$), sol ventrikül kütlesi (244,9 ± 61,7 g vs. 190,9 ± 62,1 g; $p<0,001$) ve SVKİ (137,36 ± 33,64 g/m² vs. 109,24 ± 29,09 g/m²; $p<0,001$) gibi kardiyak yapısal parametrelerin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Benzer şekilde, serum fibrinojen düzeyi (425,86 ± 119,71 mg/dL vs. 348,98 ± 88,4 mg/dL; p=0,002) ve FAR (110,95 ± 35,01 vs. 89,08 ± 23,93; p=0,002) da hipervolemik grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Hipervolemik hastalarda İDKA (2,5 ± 0,89 kg vs. 1,69 ± 1,0 kg; p<0,001), UF hızı (10,49 ± 3,09 mL/kg/saat vs. 7,85 ± 4,67; p=0,005) ve seans başı çekilen sıvı (2,44 ± 0,85 L vs. 1,7 ± 0,94 L; p<0,001) gibi diyalizle ilişkili volüm parametreleri de anlamlı düzeyde yüksekti.

Ayrıca, hipervolemik grupta pre ve postdiyaliz SKB/DKB değerleri anlamlı şekilde daha yüksekti (tüm p<0,01), ESH (60 ± 30 mm/saat vs. 40 ± 22 mm/saat; p=0,002) anlamlı şekilde daha yüksekti. Fakat serum fosfor düzeyi (5,1 ± 1,35 mg/dL vs. 4,22 ± 1,26 mg/dL; p=0,004) normovolemik grup lehine yüksek ve anlamlı farklılık göstermiştir.

Normal dağılım gösteren bu sürekli değişkenlere ilişkin karşılaştırmalı bulgular, bağımsız örneklem t-testi sonuçlarıyla birlikte Tablo 5'te sunulmuştur.

Normovolemik hastalarda ortalama UF hacmi, hipervolemik hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur [2.3 L (1,3–2,6) vs. 3,0 L (2,5–3,5); p<0,001].

BNP düzeyi ve BAR, normovolemik grupta belirgin şekilde daha düşüktür (sırasıyla p=0,028 ve p=0,027). Öte yandan, CAR normovolemik hastalarda daha yüksektir [3,88 (1,73–7,61) vs. 2,72 (1,18–5,17); p=0,027].

Perikardiyal efüzyon kalınlığı açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmiştir (p=0,027). Buna karşın, sST2 düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,880).

Bu bulgulara ilişkin dağılımlar, normal dağılım göstermeyen değişkenler için yapılan Mann–Whitney U testi sonuçlarıyla birlikte Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Hipervolemik ve Normovolemik Gruplar Arasında Sürekli Değişken Karşılaştırması			
Değişken	Normovolemik	Hipervolemik	p-değeri
Posterior duvar kalınlığı (mm)	10,02 ± 1,66	11,49 ± 1,69	**<0,001**
Fibrinojen / albümin oranı (%)	89,08 ± 23,93	110,95 ± 35,01	**0,002**
Serum fibrinojen düzeyi (mg/dL)	348,98 ± 88,4	425,86 ± 119,71	**0,002**
Serum fosfor düzeyi (mg/dL)	5,1 ± 1,35	4,22 ± 1,26	**0,004**
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	11,69 ± 2,15	13,46 ± 1,9	**<0,001**
Kas kütlesi (kg)	44,73 ± 9,79	49,05 ± 7,57	**0,034**
Sol ventrikül kitle indeksi (g/m²)	109,24 ± 29,09	137,36 ± 33,64	**<0,001**
İnterdiyalitik kilo artışı (kg)	1,69 ± 1	2,5 ± 0,89	**<0,001**
İnterdiyalitik kilo artışı (%)	2,59 ± 1,82	3,43 ± 1,2	**0,020**
Ultrafiltrasyon hızı (mL/kg/saat)	7,85 ± 4,67	10,49 ± 3,09	**0,005**
Postdiyaliz diyastolik kan basıncı (mmHg)	64 ± 6	70 ± 10	**0,005**
Postdiyaliz sistolik kan basıncı (mmHg)	108 ± 13	118 ± 18	**0,005**
Prediyaliz diyastolik kan basıncı (mmHg)	69 ± 8	77 ± 9	**<0,001**
Prediyaliz sistolik kan basıncı (mmHg)	117 ± 14	132 ± 17	**<0,001**
Seans başı çekilen sıvı (L)	1,7 ± 0,94	2,44 ± 0,85	**<0,001**
Seans başı çekilen sıvı / kuru ağırlık oranı (%)	2,57 ± 1,65	3,4 ± 1,11	**0,013**
Eritrosit sedimantasyon hızı (mm/saat)	40 ± 22	60 ± 30	**0,002**
Sol atriyum çapı (mm)	40,0 ± 4,9	44,4 ± 4,4	**<0,001**
Sol ventrikül kütlesi (g)	190,9 ± 62,1	244,9 ± 61,7	**<0,001**
Toplam vücut suyu (L)	35,9 ± 8,2	39,6 ± 5,8	**0,027**
Yaş (yıl)	52 ± 17	61 ± 13	**0,013**
Perikardiyal efüzyon (mm)	0 [0–1]	0 [0–4]	**0,027**
CRP / albümin oranı	3,88 [1,73–7,61]	2,72 [1,18–5,17]	**0,027**
BNP (ng/L)	204 [83–699]	595 [264–1125]	**0,028**
BNP / albümin oranı	62,5 [21,5–178,8]	153,2 [63,9–288,5]	**0,027**
Ultrafiltrasyon hacmi (L)	2,3 [1,32–2,6]	3,1 [2,5–3,5]	**<0,001**
sST2 düzeyi (pg/mL)	452 [257–1327]	465 [264–998]	0,880

Açıklama: Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi kullanılmış, her bir değişken için ortalama ± standart sapma (SS) ve p-değeri verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanılmış, her bir değişken için medyan [25.–75. persentil] ve p-değeri verilmiş; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Kısaltmalar: BNP, B-type natriuretic peptide; CRP, C-reaktif protein; sST2, soluble suppression of tumorigenicity-2.

Hipervolemik hastalarda TVS/VA oranının %60'ın üzerinde olma oranı, normovolemik gruba kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (%40,0 vs. %17,8; p=0,028). Ayrıca, SVKİ yüksekliği (>95 g/m² kadınlar / >115 g/m² erkekler) hipervolemik grupta belirgin şekilde daha sık izlendi (%82,9 vs. %46,7; p=0,001).

Kardiyak yapı ve volüm yüklenmesini yansıtan perikardiyal efüzyon (%48,6 vs. %24,4; p=0,034), SAG'nin yüksekliği (%77,1 vs. %31,1; p<0,001), VCI çapı >21 mm (%11,4 vs. %0,0; p=0,033) ve PVG/PAG (%51,4 ve %48,6 vs. %15,6 ve %13,3; her ikisi için p=0,001) parametrelerinin hipervolemik grupta anlamlı şekilde daha yüksek oranlarda gözlendiği saptandı. Aynı şekilde, plevral efüzyon (%42,9 vs. %11,1; p=0,001) ve KTO oran >0,50 (%51,4 vs. %15,6; p=0,001) da hipervolemik grupta belirgin artış göstermekteydi.

Kan basıncı ile ilişkili parametreler açısından değerlendirildiğinde, hipervolemik grupta pre veya postdiyaliz HT saptanma sıklığı anlamlı düzeyde yüksekti (%45,7 vs. %15,6; p=0,003). Özellikle prediyaliz SKB >140 mmHg (%20,0 vs. %2,2; p=0,019) ve postdiyaliz SKB >130 mmHg (%22,9 vs. %2,2; p=0,009) oranlarının hipervolemik hastalarda daha yüksek olduğu görüldü.

Diyalize ilişkin sıvı yüklenmesini yansıtan göstergelerden seans başı çekilen sıvı ≥2,5 L (%48,6 vs. %17,8; p=0,003), UF hızı >10 mL/kg/saat (%54,3 vs. %22,2; p=0,003) ve İDKA >2,5 kg (%57,1 vs. %17,8; p<0,001) oranları hipervolemik hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Enflamasyon ve kardiyak stres belirteçleri açısından değerlendirildiğinde, serum fibrinojen düzeyi >40 mg/dL (%60,0 vs. %24,4; p=0,001) ve BNP >200 ng/L (%82,9 vs. %51,1; p=0,003) hipervolemik grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanırken, CRP >5 mg/L sıklığı normovolemik grupta daha fazlaydı (%84,4 vs. %65,7; p=0,003).

Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımına ilişkin istatistiksel bulgular Tablo 6'da özetlenmiş, bu bulguların grafiksel gösterimi ise Şekil 1'de görselleştirilmiştir.

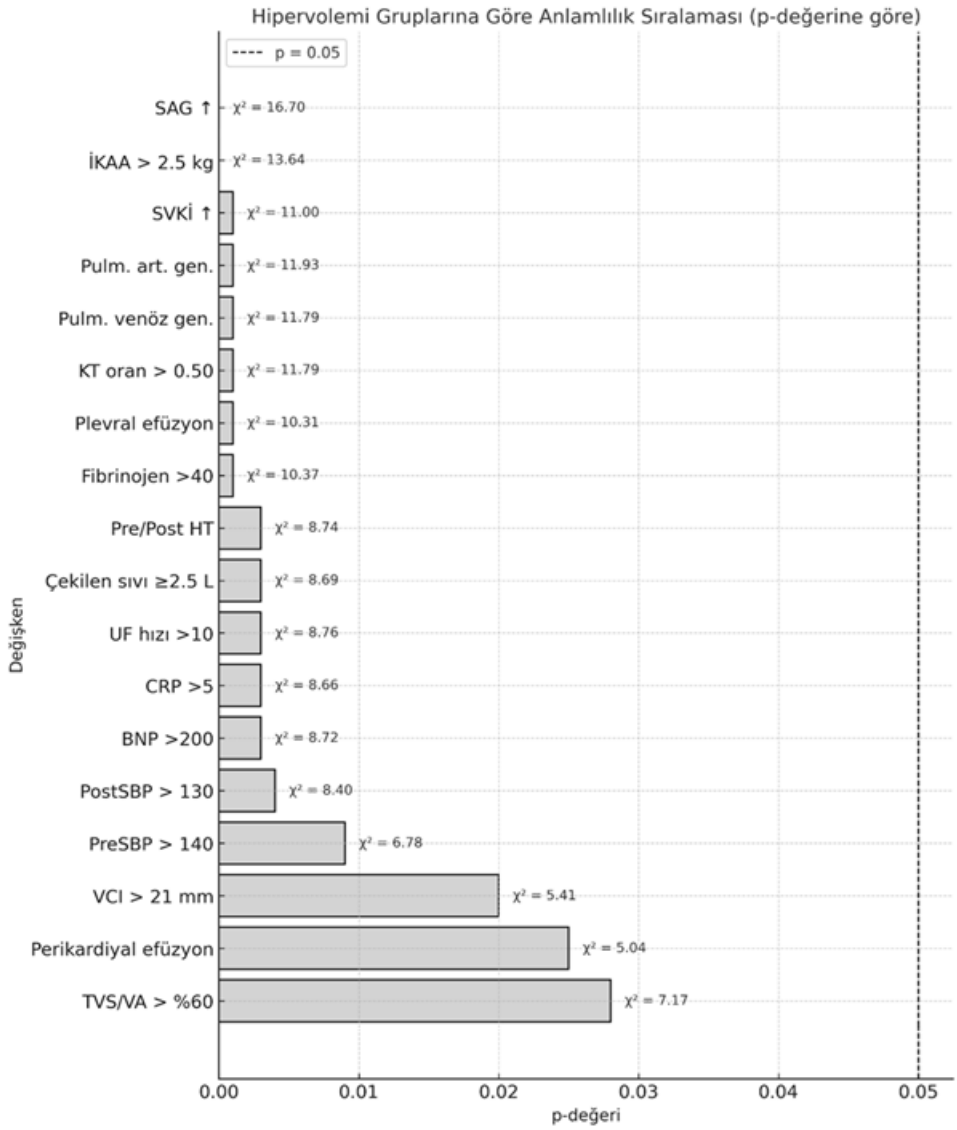
Tablo 6. Hipervolemik ve Normovolemik Hastalar Arasında Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırılması (Ki-kare Testi Sonuçları)

Değişken	Normovolemik (n=45) n (%)	Hipervolemik (n=35) n (%)	Ki-kare (χ^2)	p-değeri
Toplam vücut suyu/ vücut ağırlığı oranı > %60	8 (%17,8)	14 (%40,0)	7,165	**0,028**
SVKİ yüksekliği (>95 Kadın / >115 Erkek)	21 (%46,7)	29 (%82,9)	11,002	**0,001**
Perikardiyal efüzyon saptanması	11 (%24,4)	17 (%48,6)	5,038[1]	**0,034**
Sol atriyum geniş (>40 K / >42 E)	14 (%31,1)	27 (%77,1)	16,697	**<0,001**
Vena cava inferior çapı > 21 mm	0 (%0,0)	4 (%11,4)	5,414[1]	**0,033**
Pulmoner venöz genişleme saptanması	7 (%15,6)	18 (%51,4)	11,792	**0,001**
Pulmoner arteriyel genişleme saptanması	6 (%13,3)	17 (%48,6)	11,934	**0,001**
Plevral efüzyon saptanması	5 (%11,1)	15 (%42,9)	10,582	**0,001**
Kardiyotorasik oran >0,50	7 (%15,6)	18 (%51,4)	11,792	**0,001**
Pre veya postdiyaliz hipertansiyon saptanması	7 (%15,6)	16 (%45,7)	8,742	**0,003**
Prediyaliz sistolik kan basıncı > 140 mmHg	1 (%2,2)	7 (%20,0)	6,783[1]	**0,019**
Postdiyaliz sistolik kan basıncı > 130 mmHg	1 (%2,2)	8 (%22,9)	8,396[1]	**0,009**
Seans başı çekilen sıvı ≥2,5 L	8 (%17,8)	17 (%48,6)	8,689	**0,003**
Ultrafiltrasyon hızı > 10 mL/kg/saat	10 (%22,2)	19 (%54,3)	8,758	**0,003**
İnterdiyalitik kilo artışı > 2,5 kg	8 (%17,8)	20 (%57,1)	13,410	**<0,001**
Serum fibrinojen düzeyi > 40 mg/dL	11 (%24,4)	21 (%60,0)	10,370	**0,001**
C-reaktif protein> 5 mg/L	38 (%84,4)	23 (%65,7)	8,660	**0,003**
B-type natriuretic peptide> 200 ng/L	23 (%51,1)	29 (%82,9)	8,721	**0,003**

Açıklama: Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırılmış, beklenen hücre frekansı <5 olan değişkenlerde Fisher'ın kesin testi uygulanmıştır. Bu değişkenler "[1]" simgesiyle gösterilmiştir. Her bir değişken için grup frekansı (n), yüzde (%) ve p-değeri sunulmuş; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Kısaltmalar: SVKİ, Sol ventrikül kitle indeksi.

Şekil 1. Hipervolemik ve Normovolemik Hastalar Arasında Anlamlı Kategorik Değişkenlerin p-değeri Sıralaması (Ki-kare Testi)



Şekil Açıklaması: Grafikte, hipervolemik ve normovolemik gruplar arasında Pearson Ki-kare testi ile anlamlı fark gösteren kategorik değişkenlerin p-değerleri sunulmuştur. Yalnızca $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı bulunan değişkenlere yer verilmiştir. Çubuk uçlarında Ki-kare (χ^2) değerleri, siyah kesikli çizgi ile anlamlılık sınırı ($p = 0,05$) gösterilmiştir.

4.2.2. sST2 ve BNP biyobelirteçlerinin hipervolemi tanısındaki ayırt ediciliği

Klinik değerlendirmeye göre hipervolemik ve normovolemik olarak gruplandırılan hastalarda, sST2 ve BNP düzeylerinin hipervolemi tanısındaki ayırt edici gücü ROC analizi ile değerlendirilmiştir.

sST2 düzeyleri için AUC değeri 0,490 (95% GA: 0,360–0,620) olarak hesaplanmış; bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,881).

BNP düzeyleri için AUC değeri 0,645 (95% GA: 0,523–0,767) olup, istatistiksel olarak anlamlı bir ayırt edicilik göstermiştir (p=0,027).

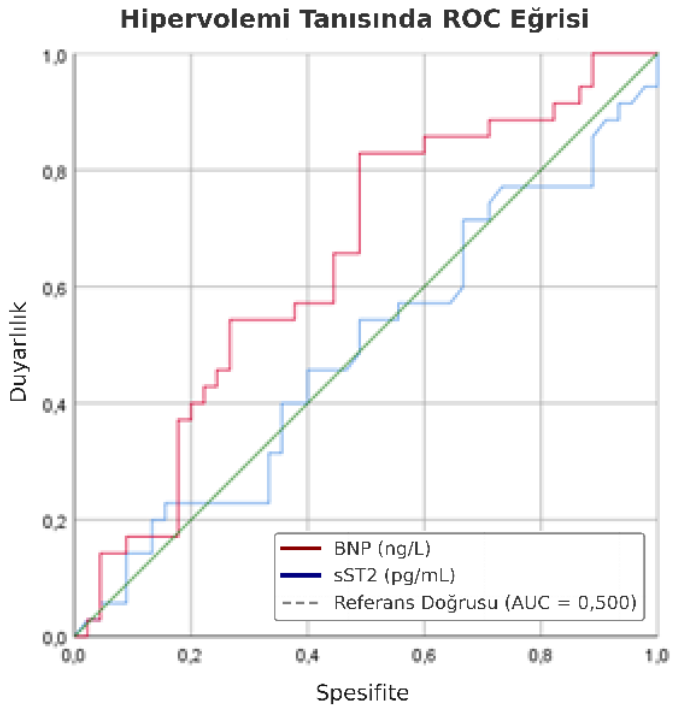
Bu verilere ilişkin ROC analizi sonuçları Tablo 7'de, eğrilerin grafiksel gösterimi ise Şekil 2'de sunulmuştur.

Tablo 7. ROC Analizine Göre Biyobelirteçlerin Hipervolemi Tanısındaki Ayırt Ediciliği

Biyobelirteç	AUC (95% GA)	p-değeri
sST2 (pg/mL)	0,490 (0,360–0,620)	0,881
BNP (ng/L)	0,645 (0,523–0,767)	**0,027**

Açıklama: Hipervolemi varlığına ilişkin tanısal performans analizinde ROC yöntemi kullanılmış, biyobelirteçler için AUC, %95 güven aralığı ve p-değeri hesaplanmıştır.
Kısaltmalar: sST2, Soluble suppression of tumorigenicity 2; BNP, B-type natriuretic peptide; AUC, Eğri altında kalan alan; GA, Güven aralığı.

Şekil 2. sST2 ve BNP Biyobelirteçlerinin Hipervolemi Tanısındaki ROC Eğrileri



Şekil Açıklaması: Grafikte, sST2 (mavi) ve BNP (kırmızı) biyobelirteçlerine ait ROC eğrileri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Yeşil çizgi, tanısal ayrım gücü olmayan referans doğrusu (AUC = 0,500) olarak yer almaktadır. Eğriler, biyobelirteçlerin hipervolemi sınıflamasına göre hesaplanan AUC ve p-değerlerini göstermektedir.

4.3. Hipervolemiyle İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyonların Analizi

İki grup arasındaki karşılaştırmalı analizlerin ardından, bu kez tüm hasta popülasyonuna yönelik olarak sayısal parametreler arasındaki ilişkiler katmanlı bir analiz çerçevesinde değerlendirildi. Toplam 67 değişken arasında Spearman ikili korelasyon analizi ile, $p < 0,05$ ve $r > 0,20$ kriterlerini birlikte karşılayan 934 anlamlı korelasyon çifti saptanmıştır. Ancak bu ilişkiler yalnızca istatistiksel olarak değil; farklı ölçüm yöntemleri arasında olması ve klinik açıdan anlamlılık taşıması esas alınarak filtrelenmiştir.

İlk aşamada, aynı ölçüm sistemine ait olan değişkenler arasındaki ilişkiler dışlanmış ve geri kalan 605 anlamlı korelasyon değerlendirmeye alınmıştır. Bu kümeden yalnızca hipervolemiyle ilişkili parametrelerin diğer değişkenlerle kurduğu ilişkiler ayrıştırıldığında anlamlı korelasyon sayısı 277'ye düşmüştür. Devamında, hipervolemi parametrelerinin sadece birbirleriyle olan anlamlı korelasyonları incelenmiş ve 66 ilişki tanımlanmıştır. Simetrik eşleşmelerin ve klinikle örtüşmeyen korelasyonların elenmesiyle birlikte, 31 özgün korelasyon çifti nihai analiz kapsamına alınmıştır.

4.3.1. Hipervolemi ölçüm parametreleri arasındaki anlamlı korelasyonlar

Bu analiz kapsamında, TVS farkı değişkeni dokuz farklı parametre ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Diğer bir BIS parametresi olan TVS/VA oranı (%) değişkeni, altı farklı parametre ile anlamlı korelasyon göstermiş ve bu korelasyonların katsayıları r = 0,27–0,45 aralığında hesaplanmıştır. Laboratuvar verileri içerisinde, FAR sekiz; görüntüleme (EKO) parametrelerinden perikardiyal efüzyon miktarı (mm) altı; diyaliz parametrelerinden UF hızı (mL/kg/saat) ise üç farklı parametre ile anlamlı korelasyon göstermiştir. UF hızı ile elde edilen korelasyon katsayıları r = 0,32–0,45 aralığında bulunmuş ve bu değişkenin anlamlı korelasyon gösterdiği parametreler TVS farkı (L), TVS/VA oranı ve FAR'DIR.

TVS farkı (L) ile seans başı çekilen sıvı / kuru ağırlık oranı (%) arasında r = 0,36 (p = 0,002), İDKA (%) ile r = 0,35 (p = 0,002), FAR ile r = 0,35 (p = 0,002), UF hızı (mL/kg/saat) ile r = 0,32 (p = 0,004), seans başı çekilen sıvı (L) ile r = 0,32 (p = 0,005), İDKA (kg) ile r = 0,32 (p = 0,005), prediyaliz SKB (mmHg) ile r = 0,28 (p = 0,014), SVKİ (g/m^2) ile r = 0,24 (p = 0,034) ve postdiyaliz SKB (mmHg) ile r = 0,23 (p = 0,042) düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır.

TVS/VA oranı (%) ile UF hızı (mL/kg/saat) arasında r = 0,45 (p = <0,001), seans başı çekilen sıvı / kuru ağırlık oranı (%) ile r = 0,40 (p <0,001), İDKA (%) ile r = 0,39 (p = 0,001), FAR ile r = 0,37 (p = 0,001), SVKİ (g/m^2) ile r = 0,27 (p = 0,019) düzeyinde

pozitif korelasyon saptanmıştır. TVS farkı (L) ile prediyaliz SKB (mmHg) arasında r = 0,28 (p = 0,014) düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır.

FAR ile SVKİ (g/m²) arasında r = 0,45 (p <0,001), TVS/VA oranı (%) ile r = 0,37 (p = 0,001), SAG (mm) ile r = 0,36 (p = 0,001), TVS farkı (L) ile r = 0,35 (p = 0,002), UF hızı (mL/kg/saat) ile r = 0,33 (p = 0,003), seans başı çekilen sıvı / kuru ağırlık oranı (%) ile r = 0,29 (p = 0,010), İDKA (%) ile r = 0,24 (p = 0,032) ve postdiyaliz SKB (mmHg) ile r = 0,23 (p = 0,039) düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Perikardiyal efüzyon ile prediyaliz SKB (mmHg) arasında r = 0,38 (p = 0,001), SKB farkı (pre–post, mmHg) ile r = 0,25 (p = 0,028), BNP (ng/L) ile r = 0,24 (p = 0,030), İDKA (kg) ile r = 0,23 (p = 0,036), BAR ile r = 0,23 (p = 0,040) ve seans başı çekilen sıvı (L) ile r = 0,22 (p = 0,049) düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır.

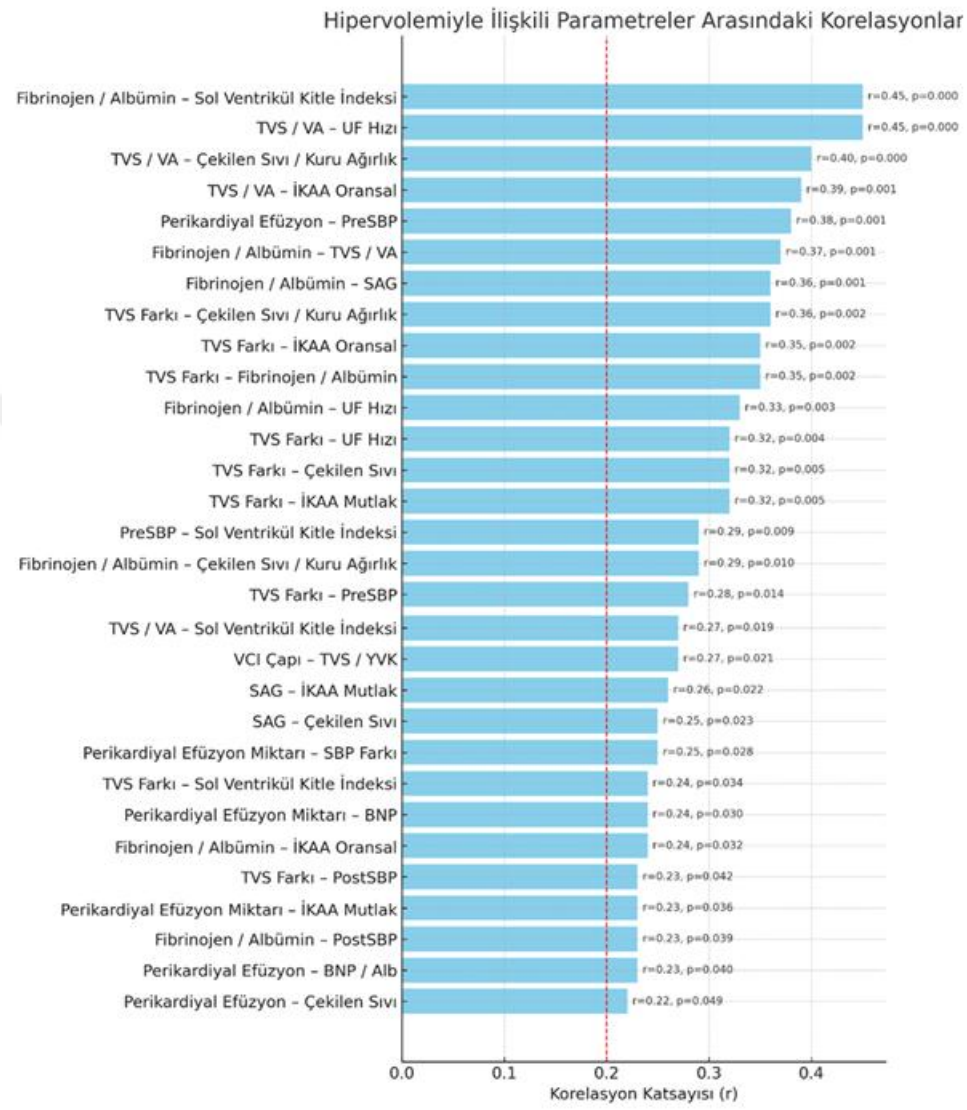
UF hızı (mL/kg/saat) ile TVS/VA oranı (%) arasında r = 0,45 (p <0,001), FAR ile r = 0,33 (p = 0,003) ve TVS farkı (L) ile r = 0,32 (p = 0,004) düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Ayrıca prediyaliz SKB (mmHg) ile SVKİ (g/m²) arasında r = 0,29 (p = 0,009), VCI çapı (mm) ile TVS/FFM oranı (%) arasında r = 0,27 (p = 0,021), SAG (mm) ile İDKA (kg) arasında r = 0,26 (p = 0,022) ve aynı değişken ile seans başı çekilen sıvı (L) arasında r = 0,25 (p = 0,023) düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bu verilere ilişkin korelasyon analizi sonuçları Tablo 8'de, örnek görselleştirme ise Şekil 3'te sunulmuştur.

Tablo 8. Hipervolemiyle İlişkili Parametreler Arasında Anlamlı Korelasyonlar		
Korelasyon Çifti	r	p
Fibrinojen / albümin oranı – Sol ventrikül kitle indeksi (g/m²)	0.45	**0.000**
Toplam vücut suyu / vücut ağırlığı oranı – Ultrafiltrasyon hızı (mL/kg/saat)	0.45	**0.000**
Toplam vücut suyu / vücut ağırlığı oranı – Seans başı çekilen sıvı / kuru ağırlık oranı (%)	0.40	**0.000**
Toplam vücut suyu / vücut ağırlığı oranı – İnterdiyalitik kilo artışı (%)	0.39	**0.001**
Perikardiyal efüzyon – Prediyaliz sistolik kan basıncı (mmHg)	0.38	**0.001**
Fibrinojen / albümin oranı – Toplam vücut suyu / vücut ağırlığı oranı (%)	0.37	**0.001**
Fibrinojen / albümin oranı – Sol atriyum çapı (mm)	0.36	**0.001**
Toplam vücut suyu farkı (L) – Seans başı çekilen sıvı / kuru ağırlık oranı (%)	0.36	**0.002**
Toplam vücut suyu farkı (L) – İnterdiyalitik kilo artışı (%)	0,35	**0.002**
Toplam vücut suyu farkı (L) – Fibrinojen / albümin oranı	0.35	**0.002**
Fibrinojen / albümin oranı – Ultrafiltrasyon hızı (mL/kg/saat)	0.33	**0.003**
Toplam vücut suyu farkı (L) – Ultrafiltrasyon hızı (mL/kg/saat)	0.32	**0.004**
Toplam vücut suyu farkı (L) – Seans başı çekilen sıvı (L)	0.32	**0.005**
Toplam vücut suyu farkı (L) – İnterdiyalitik kilo artışı (kg)	0.32	**0.005**
Prediyaliz sistolik kan basıncı (mmHg) – Sol ventrikül kitle indeksi (g/m²)	0.29	**0.009**
Fibrinojen / albümin oranı – Seans başı çekilen sıvı / kuru ağırlık oranı (%)	0.29	**0.010**
Toplam vücut suyu farkı (L) – Prediyaliz sistolik kan basıncı (mmHg)	0.28	**0.014**
Toplam vücut suyu / vücut ağırlığı oranı – Sol ventrikül kitle indeksi (g/m²)	0.27	**0.019**
Vena cava inferior çapı (mm) – Toplam vücut suyu / yağsız vücut kütlesi oranı (%)	0.27	**0.021**
Sol atriyum çapı (mm) – İnterdiyalitik kilo artışı (kg)	0.26	**0.022**
Sol atriyum çapı (mm) – Seans başı çekilen sıvı (L)	0.25	**0.023**
Perikardiyal efüzyon miktarı (mm) – Sistolik kan basıncı farkı (pre–post, mmHg)	0.25	**0.028**
Toplam vücut suyu farkı (L) – Sol ventrikül kitle indeksi (g/m²)	0.24	**0.034**
Perikardiyal efüzyon miktarı (mm) – B-type natriuretic peptide (BNP) (ng/L)	0.24	**0.030**
Fibrinojen / albümin oranı – İnterdiyalitik kilo artışı (%)	0.24	**0.032**
Perikardiyal efüzyon miktarı (mm) – İnterdiyalitik kilo artışı (kg)	0.23	**0.036**
Toplam vücut suyu farkı (L) – Postdiyaliz sistolik kan basıncı (mmHg)	0.23	**0.042**
Fibrinojen / albümin oranı – Postdiyaliz sistolik kan basıncı (mmHg)	0.23	**0.039**
Perikardiyal efüzyon – B-type natriuretic peptide / albümin oranı	0.23	**0.040**
Perikardiyal efüzyon – Seans başı çekilen sıvı (L)	0.22	**0.049**
Açıklama: Spearman korelasyon testi ile elde edilen ve $r > 0,20$ ile $p < 0,05$ kriterlerini karşılayan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. (r, Spearman korelasyon katsayısı; p, Anlamlılık düzeyi.)		

Şekil 3. Hipervolemiyle İlişkili Değişken Çiftleri Arasında Anlamlı Korelasyon Katsayılarının Dağılımı



Şekil Açıklaması: Bu şekilde, hipervolemiyle ilişkili olduğu değerlendirilen değişken çiftleri arasındaki anlamlı korelasyon katsayıları (r > 0,20) yatay çubuk grafik ile gösterilmiştir. Korelasyon katsayısı (r) ilişkinin gücünü, p-değeri ise istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Tüm korelasyon çiftleri r değerine göre büyükten küçüğe sıralanmıştır. Çubuk uçlarında her bir ilişkinin r ve p değerleri birlikte belirtilmiştir.

4.3.2. Anlamlı korelasyon gösteren hipervolemi parametrelerinin sST2 ile karşılaştırılması

Spearman korelasyon analizi kapsamında, sST2 düzeyi ile hipervolemi tayininde anlamlı korelasyon gösterdiği belirlenen parametreler arasındaki ilişkiler incelendi. Analiz sonuçlarına göre, hiçbir değişken ile sST2 düzeyi arasında $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Korelasyon katsayıları –0,149 ile 0,168 arasında değişti. En yüksek pozitif korelasyon, TVS/FFM oranı (%) ile ($r = 0,168$; $p = 0,147$); en yüksek negatif korelasyon ise SKB farkı (pre–post, mmHg) ile ($r = –0,149$; $p = 0,186$) arasında bulundu. Ayrıntılı korelasyon katsayıları ve p-değerleri Tablo 9'de sunulmuştur.

Tablo 9. Anlamlı Korelasyona Sahip Hipervolemi Parametrelerinin sST2 Korelasyonları

Korelasyon Çifti	r	p
sST2 düzeyi (pg/mL) - TVS / yağsız vücut kütlesi oranı (%)	0.168	0.147
sST2 düzeyi (pg/mL) - Sistolik kan basıncı farkı (Pre - Post)	–0.149	0.186
sST2 düzeyi (pg/mL) - Fibrinojen / albümin oranı	–0.127	0.262
sST2 düzeyi (pg/mL) - Toplam vücut suyu / vücut ağırlığı oranı	0.118	0.308
sST2 düzeyi (pg/mL) - Prediyaliz sistolik kan basıncı (mmHg)	–0.094	0.408
sST2 düzeyi (pg/mL) - Sol atriyum çapı (mm)	0.081	0.477
sST2 düzeyi (pg/mL) - Perikardiyal efüzyon (mm)	0.078	0.491
sST2 düzeyi (pg/mL) - Vena cava inferior çapı (mm)	–0.069	0.546
sST2 düzeyi (pg/mL) - İnterdiyalitik kilo artışı (kg)	0.066	0.560
sST2 düzeyi (pg/mL) - Sol ventrikül kitle indeksi (g/m²)	–0.065	0.568
sST2 düzeyi (pg/mL) - İnterdiyalitik kilo artışı (%)	0.049	0.664
sST2 düzeyi (pg/mL) - Seans başı çekilen sıvı (L)	0.044	0.696
sST2 düzeyi (pg/mL) - Toplam vücut suyu farkı (L)	0.043	0.709
sST2 düzeyi (pg/mL) - Ultrafiltrasyon hızı (mL/kg/saat)	0.038	0.740
sST2 düzeyi (pg/mL) - Seans başı çekilen sıvı / kuru ağırlık oranı (%)	0.025	0.825
sST2 düzeyi (pg/mL) - Postdiyaliz sistolik kan basıncı (mmHg)	–0.010	0.927
sST2 düzeyi (pg/mL) - B-type natriuretic peptide / albümin oranı	–0.008	0.943
sST2 düzeyi (pg/mL) - B-type natriuretic peptide (BNP) (ng/L)	–0.006	0.961

Kısaltma: sST2, Soluble suppression of tumorigenicity 2; TVS, Toplam vücut suyu; r, Korelasyon katsayısı; p, Anlamlılık düzeyi.

4.3.3. sST2 düzeyi ile diğer parametreleri arasındaki korelasyonlar

Analizlerde, sST2 düzeyi ile yalnızca iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Boy uzunluğu ile pozitif yönde (r = 0,250; p = 0,024) ve glukoz düzeyi ile pozitif yönde (r = 0,220; p = 0,049) korelasyon belirlendi. Diğer değişkenler ile sST2 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ayrıntılı korelasyon katsayıları ve p değerleri Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. sST2 Düzeyi ile Anlamlı Korelasyon Gösteren Parametreler

Korelasyon Çifti	r	p
sST2 düzeyi (pg/mL) – Boy uzunluğu (cm)	0.250	**0.024**
sST2 düzeyi (pg/mL) – Glukoz düzeyi (mg/dL)	0.220	**0.049**

Açıklama: Spearman korelasyon testi ile elde edilen ve r > 0,20 ile p < 0,05 kriterlerini karşılayan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
Kısaltma: sST2, Soluble suppression of tumorigenicity 2; r, Korelasyon katsayısı; p, Anlamlılık düzeyi.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda HD hasta popülasyonunda kronik hipervoleminin tanısında son yıllarda önemi artan bir biyobelirteç olan sST2'nin etkinliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya dahil edilen 80 kronik HD hastasının ortalama yaşı 56.7 ± 16.3 yıl olup, hastaların %56.3'ü erkekti. Medyan diyaliz süresi 59 ay (IQR 24–87) olarak saptandı. Hastaların büyük çoğunluğu (%88.8) haftada üç kez HD tedavisi almaktaydı ve en sık kullanılan vasküler erişim yolu AVF (%68.8) idi. Katılımcıların yaklaşık yarısında (%48.8) rezidüel idrar çıkışı mevcuttu. Ortalama 3 aylık Kt/V değeri 1.60 ± 0.27 olarak hesaplanarak yeterli diyaliz etkinliğine işaret etti. SDBY'nin en sık etiyolojileri diyabetik nefropati (%33.8) ve hipertansif nefroskleroz (%23.8) idi. Hasta popülasyonunda HT (%73.8), DM (%50.0) ve koroner arter hastalığı (%30.0) gibi komorbiditelerin prevalansı yüksekti. Hastaların temel demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Kronik HD hastalarında sıkça karşılaşılan ve ciddi KVS sonuçlarına yol açan kronik volüm yüklenmesinin tanısında, günlük pratikte sık kullanılan PA AG, EKO bulguları, BIS verileri ve BNP düzeyleri kullanılmaktadır. sST2; miyokard gerilimi,

inflamasyon ve fibrozis süreçlerinin bir birleşik göstergesi kabul edilen ve KKY olgularında bağımsız prognostik değer taşıdığı düşünülen bir biyobelirteçtir. Çalışma dizaynında, hipervoleminin tanısında bu geleneksel değerlendirme parametreleri ile sST2 düzelerini karşılaştırmayı ve sST2'nin HD hastalarında hipervolemiyi tespit etmedeki rolünü araştırmayı amaçladık. sST2 kardiyomiyositlerden ve kardiyak fibroblastlardan salınan IL-1 reseptör ailesinden bir proteindir. Miyokardiyal stres ve inflamasyon koşullarında dolaşıma salınan sST2, serbest IL-33 ile birleşir ve onun ST2L reseptörüne bağlanmasını engeller. Bu durum, IL-33'ün kardiyoprotektif etkilerini bloke eder ve patolojik süreçlerin, özellikle de miyokardiyal fibrozis ve yeniden şekillenmenin (remodeling) ilerlemesine yol açar. Bu süreç inflamasyon ve artmış fibrozis ile sonuçlanır(140,141).

Yapılan çok sayıda çalışma ve meta-analiz, yüksek sST2 düzeylerinin KBH ve SDBY dahil olmak üzere KKY, miyokard enfarktüsü ve diğer KVS hastalıklarında mortalite ve olumsuz KVS olayları için güçlü ve bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir (142,143,144). Standart diyaliz membranlarından önemli ölçüde geçememesi ve diyaliz seansı sırasında plazma konsantrasyonunun büyük ölçüde stabil kalması bir biyobelirteç olarak HD hastalarında çalışma avantajı sağlayabileceği düşünülmüştür (145). sST2'nin bu prognostik gücünün HD hastalarının en önemli mortalite nedenlerinden biri olan hipervolemi ile ne kadar ilişkili olduğunu test etmek çalışmamızın en önemli hedeflerinden biriydi.

Hastalar, klinik değerlendirmeye göre "hipervolemik" (n=35) ve "övolemik" (n=45) olarak iki gruba ayrıldığında, bu iki grup arasında objektif volüm ve kardiyak parametreler açısından anlamlı farklılıklar gözlendi. Hipervolemik grup, övolemik gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek yaşa (61 vs 52 yıl), daha yüksek prediyaliz (132 vs 117 mmHg) ve postdiyaliz (118 vs 108 mmHg) SKB'ye, daha fazla İDKA'ya (2.50 vs 1.69 kg), daha yüksek UF hacmine (3.10 vs 2.30 L), daha büyük SVKİ'ye (137 vs 109 g/m^2) ve daha yüksek SAG'ye (44.4 vs 40.0 mm) sahipti. Bu bulgular, yapılan klinik sınıflandırmanın altta yatan fizyopatolojik farklılıkları bir ölçüde yansıttığını göstermektedir.

Tüm kohortta volüm durumunu yansıtan çeşitli parametreler incelendiğinde, popülasyonda belirgin bir volüm yükü ve kardiyak değişiklik (remodeling) prevalansı

olduğu gözlendi. Radyografik olarak, hastaların %31.3'ünde artmış KTO oran ve %25'inde plevral efüzyon saptandı. EKO incelemede, hastaların %62.5'inde cinsiyete özgü eşiklerin üzerinde SVKİ ve %51.2'sinde yüksek SAG mevcuttu. Biyobelirteç düzeyleri incelendiğinde, medyan BNP değeri 927 ng/L (IQR 80–1396) ve medyan sST2 değeri 1047 pg/mL (IQR 80–1214) olarak ölçüldü. Hastaların %65'inde BNP düzeyi, KKY için sıklıkla kullanılan eşik değer olan 200 ng/L'nin üzerindeydi. Bu bulgular, çalışılan popülasyonun volüm yüklenmesi ve ilişkili kardiyak değişiklikler açısından yüksek riskli bir grup olduğunu doğrulamaktadır (Tablo 4).

Biyobelirteçler açısından gruplar karşılaştırıldığında, medyan BNP düzeyi hipervolemik grupta (595 ng/L) övolemik gruba (204 ng/L) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.028). Ancak, çalışmanın en dikkat çekici bulgularından biri, sST2 düzeylerinin iki grup arasında tamamen farksız olmasıydı. Medyan sST2 değeri hipervolemik grupta 465 pg/mL iken övolemik grupta 452 pg/mL idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.880). Sürekli ve kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları sırasıyla Tablo 5 ve Tablo 6' da detaylandırılmıştır.

Bu veriler sST2'nin kesitsel tek ölçümde klinik hipervolemi için hiçbir tanısal ayrım gücü göstermediğini, BNP'nin ise istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte klinik olarak zayıf bir tanısal performans sergilediğini, sST2 düzeylerinin volüm durumundan büyük ölçüde etkilenmezken, BNP düzeylerinin hipervolemik hastalarda daha yüksek olma eğiliminde olduğunu, ancak bireyler arası değişkenliğin çok fazla olduğunu göstermiştir. sST2 düzeyleri, hastanın belirgin klinik ve laboratuvar volüm yükü bulguları olup olmamasından tamamen bağımsız bulunmuştur. Bu sonuçlar, HD ortamında sST2'nin bir hipervolemi belirteci olarak kullanışlı olmadığını göstermektedir. BNP ve sST2'nin klinik hipervolemi referansına göre tanısal doğruluğunu incelenmek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapıldı. ROC analizinde sST2'nin AUC değeri(0.49), tanısal bir değerinin olmadığını destekledi. Diğer yandan, BNP'nin AUC değeri (0.65) istatistiksel anlamlılığa ulaşsa da, bu değer klinik pratikte güvenilir bir tanı testi için gereken seviyenin (genellikle >0.80) oldukça altında saptandı. Bu bulgular, her iki biyobelirtecin de HD hastalarında anlık volüm durumunu değerlendirmek için tek başlarına yeterli olmadığını göstermektedir.

sST2'nin hipervolemiyi tek ölçümle ayırt etmemesinin çeşitli mekanistik ve metodolojik açıklamaları olabilir. Birincisi, sST2 anlık intravasküler volüm değişiminden ziyade kronik miyokardiyal remodelling ve sistemik inflamatuvar sinyal birikimini yansıtır. Günlük veya interdiyalitik birkaç günlük periyotta değişen ekstraselüler sıvı miktarı, sST2 üretiminde belirgin oynama yaratmıyor olabilir. Buna karşın, kümülatif miyokard stres ve fibroz yükü, anemi gibi kronik faktörler sST2 salınımını artırabilmektedir (3). Bizim kohortumuzda hipervolemik hastalar daha yaşlıydı ve daha yüksek SVH/SAG oranına sahipti; bunlar sST2'yi teorik olarak artırıcı unsurlar olabilirse de, sST2 düzeyleri bu grupta bile heterojen kaldı. İkincisi, sST2 salınımı ve klerensi vücutta bir diurnal varyasyon gösterebilir. Tek bir ölçüm, volüm ile ilişkili ılımlı değişimleri bu kompleks biyolojik ortamda yakalayamamış olabilir. Yakın zamanda bir çalışmada, stabil KKY hastalarında sST2 seviyelerinin gün içinde değiştiği, sabah-akşam farklı ölçümler alınırsa %30'lara varan farklar olabileceği gösterilmiştir **(**146**).** Literatür, sST2'nin anlık hemodinamik değişiklikleri veya intravasküler sıvı hacmini yansıtan bir belirteç olmadığını, aksine kronik miyokardiyal gerilim, inflamasyon ve fibrozisin bir göstergesi olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır(147,148)

sST2'den farklı olarak, BNP biyolojik olarak ventriküler duvar gerilimi ve dolum basınçlarına bağlı salındığından, konjesyon ile daha yakından ilişkilidir ve bizim çalışmamızda da hipervolemik grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu beklenen bir bulgu olmakla birlikte çalışma popülasyonunda BNP düzeyleri çok geniş bir aralıkta seyretti (80'den 1400'e IQR, tüm aralık 5'ten >5000'e kadar). Bu geniş dağılım, BNP'yi etkileyen volüm dışı faktörlerin fazlalığıyla ilişkili olabilir. BNP düzeyini etkileyebilecek bu değişkenler SVH , EF, rezidüel idrar varlığı, VKİ, ileri yaş, eşlik eden pulmoner HT, anemi, inflamasyon varlığıdır. Bizim kohortumuzda EF'si düşük hasta sayısı az idi, bu sayede BNP volüm ilişkisinde büyük bir bozulma yaşamamış olabiliriz. Ancak EF düşük olan birkaç hastayı çıkardığımızda (n=8), BNP'nin hipervolemi ayırıcı gücünde hafif bir iyileşme (AUC 0,67) gördük; bu, sistolik disfonksiyonun BNP'yi volümden bağımsız yükseltebildiğini destekler. Yine de, bizim çalışmamızda olduğu gibi EF korunan hastalarda bile BNP düzeylerinin volüm yüküyle korelasyon gösterdiği bilinmektedir(149,150,151,152)

Çalışmada korelasyon analizinde BNP ile UF miktarı veya İDKA arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ama BNP ile perikard efüzyon varlığı anlamlı ilişki gösterdi (Şekil 3). Bu, BNP'nin o anda çekilen volümden çok volümün kalpte yarattığı etki ile daha alakalı olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla BNP aslında kronik volüm yükünü yansıtan bir belirteç olarak karşımıza çıkıyor olabilir. Kesitsel olarak volüm fazlalığını anlamada , duyarlılık ve özgüllüğünü bizim verimizle sınırlı kalmıştır. ROC analizinde 0,65'lik AUC değeri, zayıf bir korelasyona işaret etmektedir.

sST2 ile ilgili diyaliz popülasyonunda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Homsak ve Ekart HD hastalarında bazal sST2 ≥35 ng/mL olmasının mortaliteyi öngördüğünü, ancak o anki NT-proBNP'den bağımsız olduğunu bildirmişlerdi (120). Onlar da sST2'nin volüm değişiminden etkilenmediğini, diyaliz öncesi-sonrası sST2'de fark saptanmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamız bu bulguyu destekler niteliktedir.

Yeter ve ark. yaptıkları kesitsel analizde, HD hastalarının periton diyalizi hastalarına kıyasla sST2 düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır(145). PD hastalarında HD'li hastalara göre daha yüksek santral SKB ve santral nabız basıncı vardı dolayısıyşa daha hipervolemiklerdi. Buna rağmen HD hastalarında daha yüksek sST2 düzeyleri saptanmış. Ayrıca rezidüel renal fonksiyon varlığı sST2 düzeylerini etkilememiş. PD hastaları devamlı volüm yönetimi yapılırken HD hastalarında aralıklı yapılıyor olması, dolayısıyla HD'de tekrarlayan volüm yüklemeleri sST2'yi kronik yüksek tutuyor olabilir. Bizim kohortta da rezidüel idrar varlığı ile sST2 arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu çalışmada inflamatar parametrelerin etkisi araştırılmadığı için sST2 düzeyini etkileyebiecek diğer faktörler hakkında değerlendirme yapılamamaktadır.

Wang ve ark. (2020) meta-analizinde sST2'nin HD hastalarında KVS olayları ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.Bu, sST2'nin risk belirteci olduğunu destekleyen bir bulgudur ama volüm ile ilişkisine ışık tutmamaktadır (143,153). Zhang ve ark. ise HD hastalarında sST2'nin konsantrik SVH ve relatif duvar kalınlığı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(131). Bizim çalışmamızda sST2 ile

ne klinik ne laboratuvar hipervolemi parametreleri ile anlamlı ilişki saptanmaması dikkat çeken bulgularımızda biriydi.

Çalışmamızın diğer bir ilginç ve beklenmeyen sonucu ise; hipervolemi ile ilişkili tüm parametreler arasındaki korelasyonu araştırdığımız istatiksel analizde en kuvvetli ve en çok hipervolemi ilişkili laboratuvar parametrenin FAR olmasıydı. Özellikle FAR ile sol ventrikül kütlesi arasındaki ilişki ileri düzeyde anlamlı idi ($p<0.000$). Ek olarak SAG, TVS, UF hızı, seans başına ekilen sıvı miktarı, İDKA ve postdiyaliz SKB ile de anlamlı korelasyon saptandı. FAR birçok hipervolemi parametresi ile güçlü korelasyona sahip tek laboratuvar parametresi olması oldukça dikkat çekiciydi. Literatür taraması yapıldığında FAR'ın başta maligniteler ve KVS olayları olmak üzere bir çok hastalık grubunda kötü sonlanımlar için önemli bir prognostik risk faktörü olduğunu destekleyen çok sayıda çalışmaya ulaşmak mümkündür (154,155). Ancak HD hastaları ve diğer hasta gruplarında hipervolemi parametreleri ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya raslamadık. Çalışma sonucumuz bu açıdan dikkat çekicidir ve daha kapsamlı araştırmalar daha değerli veriler sunma potansiyeline sahiptir.

Zoccali ve Tripepi'nin HD hastalarındaki çalışmaları volüm kontrolünün prognostik önemini ve natriüretik peptitlerin diyalizde mortalite prediktörü olduğuna işaret etmektedir.(113,156). Bizim çalışmamızın amacı mortalite ile ilişkiyi kapsamıyordu, ancak BNP ile hipervolemi arasındaki korelasyonu desteklemekteydi. Loutradis ve ark. HD hastalarında volüm fazlalığının klasik yöntemlerle saptanmanın oldukça düşük bir tanısal doğruluğa sahip olduğunu, klinik kriterlere LUS ve BIS gibi yöntemlerin eklenmesi önerirken BNP gibi biyobelirteçlerin tek seferlik ölçümleri volüm belirlemede güvenilir olmadığına işaret etmişlerdir. Bizim bulgularımız da bu perspektif ile uyumludur.

Bu çalışmanın net mesajı, sST2'nin volüm yönetimi için tek başlarına güvenilir araçlar olmadığıdır. Bizim verilerimiz, klinik, radyolojik veya biyokimyasal herhangi bir tekil parametre HD hastalarında volüm durumunu göstermede mükemmel sonuçlar ortaya koyamamaktadır ve altın standart yöntem halen bulunmamaktadır. Bundan dolayı, volüm yönetiminde bütüncül yaklaşım gereklidir. Klinik deneyim,

görüntüleme, belki birden fazla biyobelirteçle sıkı takip doğrultusunda optimum volüm sağlanmaya çalışılmalıdır. Tek bir test veya ölçümle yetinmek yanıltıcı olabilir. Prognostik değeri oldukça iyi olan sST2 ve BNP gibi biyobelirteçler HD'de anlık sıvı durumu yansıtmakta yetersiz kalmaktadır.

6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezli kesitsel bir çalışma olması, biyobelirteçlerin sadece bir kez ve diyaliz öncesi bakılıp tekrarlayan ölçümlerin yapılamamsı klinik sonuç ve mortalite verilerinin incelenememesi bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Diğer bir sorun, önemli bir temel referans noktamız olan hipervolemik/normovolemik hasta sınıflamasının tek bir nefroloğun klinik değerlendirmesi temelinde yapılması, dolayısıyla net objektif bir kriter temelinde olmamasıdır. Ancak literatürdeki birçok çalışmada volüm değerlendirmesi bir altın standarda dayanmaksızın bizim izlediğimiz yöntemle yapılmaktdır. Diğer bir kısıtlılık ise kan örneklemsi ile EKO, PA AG ve BIS ölçümlerinin eş zamanlı olmayıp birkaç günlük zaman aralığı içinde tamamlanabilmesiydi. Bu handikapı bertaraf etmek için hastaların değerlendirmeleri klinik olarak stabil oldukları dönemlerde yapılmıştır ve bu süre olabildiğince kısa tutulmaya çalışılmıştır. sST2 için HD hastalarında kabul görmüş bir 'cut off'değerinin olmaması başka bir sorundur.

7.SONUÇLAR

Kronik HD hastalarında volüm yüklenmesinin tespiti, klasik yöntemlerle güç olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada incelenen sST2 hipervolemik hastaları övolemiklerden ayırmada başarısız bulunmuş; sST2 düzeyleri volüm fazlası olup olmamasına göre değişiklik göstermemiştir. BNP ise hipervolemik hastalarda

istatistiksel olarak daha yüksek seyretmekle birlikte, tanısal doğruluğu sınırlıdır ve tek başına güvenilir bir gösterge değildir. Bu sonuçlar, sST2'nin HD hastalarında akut volüm durumunun izlenmesi amacıyla kullanılmasının uygun olmadığını, esas rollerinin prognostik risk değerlendirmesinde kalması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın dikkat çekici bir bulgu olarak; FAR çok sayıda klinik ve laboratuvar hipervolemi parametresi ile çok güçlü korelasyon gösteren tek parametre olarak saptanmıştır. Bu korelasyonun mekanistik açıklamsının ortaya konması için ileri değerlendirmelere ihtiyaç vardır.

HD hastalarında volüm durumunu değerlendirmek için halen çok yönlü klinik yaklaşımın yerine geçebilecek tek bir kan testi yoktur HD hastalarında en iyi volüm yönetimi stratejisi, klinik değerlendirme, gerektiğinde BIS ve görüntüleme yöntemleri gibi çoklu yaklaşımların bir arada kullanılmasıdır. Yeni biyobelirteçlerin veya mevcut belirteç kombinasyonlarının bu alandaki katkısını anlamak için daha geniş ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bulgular ışığında, hekimlerin volüm değerlendirmesinde bütüncül yaklaşımı sürdürmeleri ve biyobelirteç sonuçlarını klinik bağlam içinde yorumlamaları önerilir.

KAYNAKLAR

1. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic kidney disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. [Updated 2024 Jul 31; cited 2025 Aug 10]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571025/

2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Kidney Int Suppl (2011). 2022 Apr;12(1):7–11. doi:10.1016/j.kisu.2021.11.003.

3. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Current status of renal replacement therapy in Turkey: A summary of the 2019 Turkish Society of Nephrology registry report. Turk J Nephrol. 2021;30(2):105–111. doi:10.5152/turkjnephrol.2021.21436.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl (2011). 2013 Jan;3(1):1–150. doi:10.1038/kisup.2012.73.

5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604–612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

6. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. Ann Intern Med. 2012 Jun 5;156(11):785–795. doi:10.7326/0003-4819-156-11-201203200-00391.

7. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010 Jun 12;375(9731):2073–2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.

8. Nitsch D, Grams ME, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. BMJ. 2013;346:f324. doi:10.1136/bmj.f324.

9. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013 Jul 20;382(9888):260–272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X.

10. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. Kidney Int. 2014;85(1):49-61. doi:10.1038/ki.2013.444.

11. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. Bull World Health Organ. 2018 Jun 1;96(6):414–422D. doi:10.2471/BLT.17.206441.

12. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers PW, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007 Nov 7;298(17):2038–2047. doi:10.1001/jama.298.17.2038.

13. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. J Am Soc Nephrol. 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S131–S138. doi:10.1097/01.asn.0000070152.11927.4a.

14. Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. Lancet. 2012 Mar 3;379(9818):815–822. doi:10.1016/S0140-6736(12)60033-6.

15. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.

16. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of chronic renal disease in Turkey—the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011 Jun;26(6):1862–1871. doi:10.1093/ndt/gfq656.

17. Bello AK, Peters J, Rigby J, Rahman AA, El Nahas M. Socioeconomic status and chronic kidney disease at presentation to a renal service in the United Kingdom. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Sep;3(5):1316–1323. doi:10.2215/CJN.00680208.

18. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. Lancet. 2017 Mar 25;389(10075):1238–1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5.

19. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. Nat Rev Nephrol. 2017 Feb;13(2):104–114. doi:10.1038/nrneph.2016.163.

20. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc. 1985 Apr;33(4):278–285. doi:10.1111/j.1532-5415.1985.tb07117.x.

21. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169–180. doi:10.1007/s10654-013-9771-5.

22. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. J Hypertens. 2016 Jun;34(6):1208–1217. doi:10.1097/HJH.0000000000000901.

23. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. Kidney Int. 2016 Jul;90(1):41–52. doi:10.1016/j.kint.2016.02.026.

24. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. J Am Soc Nephrol. 2013 Jun;24(6):979–986. doi:10.1681/ASN.2012080870.

25. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients—absence of evidence or evidence of absence? Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Jan;3(1):226–236. doi:10.2215/CJN.03740907.

26. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. Kidney Int. 2017 Feb;91(2):260–262. doi:10.1016/j.kint.2016.10.019.

27. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2008 Jan;73(1):19–33. doi:10.1038/sj.ki.5002586.

28. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. Semin Dial. 2003 Mar–Apr;16(2):85–94. doi:10.1046/j.1525-139x.2003.16023.x

29. Sanders PW. Effect of salt intake on progression of chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006;15(1):54-60. doi:10.1097/01.mnh.0000186853.23512.a5.

30. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. Kidney Int. 2005;67(3):799-812. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00145.x.

31. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Hypertension as a cardiovascular risk factor in end-stage renal failure. Curr Hypertens Rep. 2002;4(5):381-386. doi:10.1007/s11906-002-0068-4.

32. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. Heart Fail Rev. 2003;8(4):355-358. doi:10.1023/A:1026195332025.

33. deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. Clin Chem. 2007;53(8):1511-1519. doi:10.1373/clinchem.2006.084533.

34. Van Biesen W, Lameire N, Verbeke F, Vanholder R. Residual renal function and volume status in peritoneal dialysis patients. In: Dell'Aquila R, Ronco C, Rodighiero MP, editors. *Peritoneal Dialysis: A Clinical Update*. Contributions to Nephrology; vol. 150. Basel: Karger; 2006. p. 185–190

35. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. Nephrology (Carlton). 2006 Feb;11(1):36–41. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00541.x.

36. Yilmaz MI, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. Low-grade inflammation in chronic kidney disease patients before the start of renal replacement therapy: sources and consequences. Clin Nephrol. 2007 Jul;68(1):1–9. doi:10.5414/CNP68001.

37. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med. 1998 Nov 12;339(20):1448–1456. doi:10.1056/NEJM199811123392007.

38. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-S119. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470.

39. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. J Am Soc Nephrol. 2003 Sep;14(9 Suppl 4):S305–S309. doi:10.1097/01.ASN.0000081664.65772.EB.

40. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Stancanelli B, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. Kidney Int. 2004 Apr;65(4):1492–1498. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00530.x.

41. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. Kidney Int. 1989 Aug;36(2):286–290. doi:10.1038/ki.1989.192.

42. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. Semin Dial. 2008 Jul–Aug;21(4):300–307. doi:10.1111/j.1525-139X.2008.00455.x.

43. Basile C, Lomonte C, Vernaglione L, Casucci F, Antonelli M, Losurdo N. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2008 Jan;23(1):282–287. doi:10.1093/ndt/gfm549.

44. Macdougall IC. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. Kidney Int Suppl. 2001 Feb;78:S67–S72. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.59780067.x.

45. Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: uremia-related risk factors. Semin Dial. 1999;12(2):69–76. doi:10.1046/j.1525-139X.1999.00006.x.

46. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest.* 2003;123(5):1577-1582. doi:10.1378/chest.123.5.1577.

47. Fabbian F, Cantelli S, Molino C, Pala M, Longhini C, Portaluppi F. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study. *Int J Nephrol.* 2011;2011:283475. doi:10.4061/2011/283475.

48. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB, et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation.* 2009;119(5):671-679. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807362.

49. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem.* 2004;50(12):2279-2285. doi:10.1373/clinchem.2004.035741.

50. Canaud B, Chazot C, Koomans J, Collins A. Fluid and hemodynamic management in hemodialysis patients: challenges and opportunities. J Bras Nephrol. 2019 Oct–Dec;41(4):550–559. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2019-0135.

51. Agarwal R, Weir MR. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Jul;5(7):1255–1260. doi:10.2215/CJN.01760210.

52. Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med. 1998 Aug 6;339(6):387–395. doi:10.1056/NEJM199808063390607.

53. Ellison DH. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. Semin Nephrol. 1999 Nov;19(6):581–597.

54. Chung EYM, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin–angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 27;10(10):CD007004. doi:10.1002/14651858.CD007004.pub4.

55. Kooman JP, van der Sande FM, Leunissen KM, Locatelli F. Sodium balance in hemodialysis therapy. *Semin Dial.* 2003;16(5):351-355. doi:10.1046/j.1525-139X.2003.16070.x.

56. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Ikeda N, Shoda J, Takenaka T, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):501-506. doi:10.1053/j.ajkd.2008.04.031.

57. Agarwal R. Assessment of blood pressure in hemodialysis patients. Semin Dial. 2002;15(5):299-304. doi:10.1046/j.1525-139X.2002.00074.x.

58. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 1999;33(3):507-517. doi:10.1016/S0272-6386(99)70188-5.

59. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4 Suppl 3):S1–S153. doi:10.1053/j.ajkd.2005.01.019.

60. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Köhler H, Petitclerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(2):285–296. doi:10.1093/ndt/gfh550.

61. Ronco C, et al. Hemodialysis, hemofiltration, and hemodiafiltration: definition and classification. *Kidney Int Suppl.* 2000;(76):S2–S7.

62. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69(7):1222-1228. doi:10.1038/sj.ki.5000186.

63. Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P, et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):2965-2971. doi:10.1093/ndt/gfn228.

64. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(2):125-137.

65. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(Suppl 2):ii5-ii21.

66. Agarwal R. Volume-associated ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Hypertension.* 2009;54(2):241-247. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136366.

67. London GM, *et al.* Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(12):2759-2767.

68. Boenink R, Astley ME, Huijben JA, Stel VS, Kerschbaum J, Ots-Rosenberg M, *et al.* The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. *Clin Kidney J.* 2022;15(3):452-472. doi:10.1093/ckj/sfab273.

69. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1833-1845.

70. Ronco C, *et al.* Fluid management in hemodialysis. In: Ronco C, Costanzo MR, Bellomo R, Maisel AS, editors. *Fluid Overload: Diagnosis and Management.* (Contrib Nephrol; vol. 164). Basel: Karger; 2010. p. 246–252

71. Assimon MM, Flythe JE. Intradialytic blood pressure abnormalities: the highs, the lows and all that lies between. *Am J Nephrol.* 2015;42(5):337-350.

72. Assimon MM, Wenger JB, Wang L, Flythe JE. Ultrafiltration rate and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(6):911-922.

73. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.

74. Dekker MJE, Kooman JP. Fluid status assessment in hemodialysis patients and the association with outcome: review of recent literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(3):188-193.

75. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992;327(27):1912-1918.

76. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int.* 2011;79(2):250-257.

77. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8):1559-1565.

78. Van Buren PN, Inrig JK. Mechanisms and treatment of intradialytic hypertension. *Blood Purif.* 2016;41(1-3):188-193.

79. Antlanger M, Hecking M, Haidinger M, et al. Fluid overload in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2013;14:266.

80. Weiner DE. Improving clinical outcomes among hemodialysis patients: a review of contemporary evidence. *Semin Dial.* 2014;27(6):630-636.

81. Eseroğlu E, et al. Use of lung ultrasound in the assessment of volume status in hemodialysis patients. Blood Purif. 2020;49(1-2):24-31.

82. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JEA, Hammes M, Shah D, et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(4):749-753. doi:10.2215/CJN.00310106.

83. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(8):2491-2497. doi:10.1681/ASN.2016121341.

84. Beggi A, Galli F, Morabito S, et al. Ultrafiltration during hemodialysis is associated with reduced peripheral perfusion and increased sympathetic activity. Clin Nephrol. 2018;90(4):267-275. doi:10.5414/CN109336.

85. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology.* 10th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018.

86. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):198-210. doi:10.1093/cvr/cvq062.

87. Rockson SG. Advances in lymphedema. *Circ Res.* 2021;128(12):2003-2016. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318307.

88. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. J Am Coll Cardiol. 2009;53(7):557-573. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.041.

89. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. Lancet. 2005;365(9474):1877-1889. doi:10.1016/S0140-6736(05)66621-4.

90. Sica DA. *Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved?* J Clin Hypertens (Greenwich). 2003;5(5):330-335

91. Handler J. *Managing CCB-related peripheral edema.* J Clin Hypertens (Greenwich).2004;6(7):400-402.

92. Rigaud D, et al. *Body fluid retention and weight change in AN during refeeding.* Clin Nutr. 2010;29(6):749-755.

93. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(5):1574-1579. doi:10.1093/ndt/gfn707.

94. Flythe JE, et al. *Blood pressure and volume management in dialysis.* Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(5):733-743.

95. Charra B. Long, slow dialysis. Miner Electrolyte Metab. 1999;25(1-2):391-396.

96. Ege Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı. Hemodiyaliz hastalarında tuz kısıtlamasının interdiyalitik kilo artışı ve kan basıncı kontrolüne etkisi. In: Yavaşcan Ö, Harmankaya Ö, Alim Arslan SK, Kösem M, eds. *Hemodiyaliz multidisipliner yaklaşım*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2022. p.105.

97. Fagugli RM, et al. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;38(2):371-376.

98. Sarafidis PA, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(4):620-640.

99. Inrig JK. Intradialytic hypertension: a less-recognized cardiovascular complication of hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2010;55(3):580-589.

100. Bross R, Chandramohan G, Kovesdy CP, et al. Comparing body composition assessment tests in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(5):885-896.

101. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.

102. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Cataliotti A, *et al.* Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(4):1029-1037. doi:10.1097/01.ASN.0000117977.14912.91.

103. McCullough PA, Steigerwalt S, Tolia K, Chen S-C, Li S, Norris KC, *et al.* Cardiovascular disease in chronic kidney disease: data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Curr Diab Rep.* 2011;11(1):47-55. doi:10.1007/s11892-010-0162-y.

104. Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, *et al.* Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):586-594. doi:10.1016/j.jcmg.2010.02.005.

105. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, *et al.* International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012;38(4):577-591. doi:10.1007/s00134-012-2513-4.

106. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Circulation.* 2021;143(11):1157-1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.

107. Yotsueda R, Taniguchi M, Tanaka S, et al. Cardiothoracic ratio and all-cause mortality and cardiovascular disease events in hemodialysis patients: the Q-Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(1):84-92. doi:10.1053/j.ajkd.2016.11.026.

108. Lukaski HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. Am J Clin Nutr. 1996;64(3 Suppl):397S-404S.

109. Taşkıran B, et al. The utility of bioimpedance analysis in detecting early interdialytic volume overload in hemodialysis patients. Turk Nephrol Dial Transplant. 2018;27(2):123-130.

110. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):80-89.

111. Loutradis C, Sarafidis P, Zoccali C. Volume overload in haemodialysis: diagnosis, cardiovascular consequences, and management. *Clin Kidney J.* 2020;13(4):551-565.

112. Covic A, Siriopol D, Voroneanu L. Use of lung ultrasound for the assessment of volume status in patients with kidney diseases. *Semin Dial.* 2018;31(1):34-42.

113. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. Kidney Int. 2001 Apr;59(4):1559–1566. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590041559.x.

114. Öksüz E, et al. NT-proBNP in the assessment of fluid status in hemodialysis patients. Turk Nephrol Dial Transplant. 2017;26(2):175-182.

115. Gunsolus IL, *et al*. Evaluating troponin elevation in CKD. *Cleve Clin J Med*. 2023;90(8):483-491.

116. Taşkıran B, et al. Troponin changes in hemodialysis patients with intradialytic hypotension. Turk Nephrol Dial Transplant. 2019;28(4):293-299.

117. Obokata M, Sunaga H, Ishida H, Ito K, Ogawa T, Ando Y, *et al.* Independent and incremental prognostic value of novel cardiac biomarkers in chronic hemodialysis patients. *Am Heart J.* 2016;179:29–41. doi:10.1016/j.ahj.2016.05.018.

118. Bellos I, et al. Association of serum galectin-3 levels with mortality and cardiovascular disease outcomes in hemodialysis patients: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Hemodial Int.* 2024;28

119. Januzzi JL Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(4):493-500. doi:10.1007/s12265-013-9459-y.

120. Homsak E, Ekart R. ST2 as a novel prognostic marker in end-stage renal disease patients on hemodiafiltration. *Clin Chim Acta*. 2018;477:105-112. doi:10.1016/j.cca.2017.12.024.

121. Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarrone P, Passino C, *et al.* Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2193-2203. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1039.

122. Kim AJ, Kim Y, Kim SE, *et al.* Elevated levels of soluble ST2 but not galectin-3 are associated with increased risk of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(2)

123. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. Front Immunol. 2017;8:475.

124. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. Clin Chim Acta. 2015;443:57-70.

125. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1458-1465. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042.

126. Broch K, Ueland T, Nymo SH, *et al.* Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(3):268-277. doi:10.1093/eurjhf/hfs006.

127. Song Y, et al. Prognostic value of soluble ST2 in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2020;304:95-100. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.036.

128. Aksoy S, et al. Prognostic significance of soluble ST2 in maintenance hemodialysis patients. Hemodial Int. 2018;22(1):66-74.

129. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond NT-proBNP and high-sensitivity troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2309-2320. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2160.

130. Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):180-187. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.

131. Zhang Z, Xie Y, Shen B, et al. Relationship between soluble ST2 and left ventricular geometry in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2021;50(1):84-92. doi:10.1159/000508402.

132. Çelik F, et al. The role of soluble ST2 in inflammation and fibrosis in chronic kidney disease. Ren Fail. 2021;43(1):1234-1243.

133. *Piper SE, Sherwood RA, Amin-Youssef GF, Shah AM, McDonagh TA.* Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure. Int J Cardiol. 2015;178:284-291. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.097.

134. Geenen LW, *et al.* The prognostic value of soluble ST2 in adults with pulmonary hypertension. *J Clin Med.* 2019;8(10):1517.

135. Bayes-Genis A, *et al.* Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(11):768-775.

136. Cediel G, *et al.* Gender-related differences in heart failure biomarkers. *Biomark Med.* 2021;15(2):125-137.

137. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, Sen A, Hörl WH, Pisoni RL, et al. Fluid management in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2013;26(6):725-32. doi:10.1111/sdi.12131.

138. Hecking M, Karaboyas A, Antlanger M, Saran R, Wizemann V, Chazot C, et al. Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: consensus opinion. *Am J Nephrol.* 2013;38(1):78-90. doi:10.1159/000353104.

139. Celik A, et al. The role of soluble ST2 in volume overload and inflammation in chronic kidney disease. Ren Fail. 2021;43(1):1016-1024.

140. Wassenaar JW, Smart CD, Fehrenbach DJ, Agrawal V, Dungan MM, Fortune

NL, et al. Targeting IL-33/ST2 signaling alters cardiac structure and function in hypertensive heart disease. JACC Basic Transl Sci. 2025;10(1):107-9. doi:10.1016/j.jacbts.2024.09.006.

141. Brunetti G, Barile B, Nicchia GP, Onorati F, Luciani GB, Galeone A. The ST2/IL-33 pathway in adult and paediatric heart disease and transplantation. Biomedicines. 2023;11(6):1676. doi:10.3390/biomedicines11061676.

142. Zhang Z, Yang T, Zhao M, Chen H. Association of sST2 with cardiovascular disease in maintenance hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. J Int Med Res. 2025 Jun;53(6):3000605251345954. doi:10.1177/03000605251345954. Epub 2025 Jun 6. PMID: 40478183; PMCID: PMC12144340.

143. Bellos I, Marinaki S, Lagiou P, Benetou V. Association of soluble suppression of tumorigenicity 2 with mortality and adverse outcomes in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Nephrol. 2024 Oct;28(10):988-1003. doi:10.1007/s10157-024-02506-6. Epub 2024 Apr 27. PMID: 38678167; PMCID: PMC11493800.

144. Wang Z, Chen Z, Yu H, Ma X, Zhang C, Qu B, Zhang W, Chen X. Superior prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity 2 for the short-term mortality of maintenance hemodialysis patients compared with NT-proBNP: a prospective cohort study. Ren Fail. 2020 Nov;42(1):523-30. doi:10.1080/0886022X.2020.1767648. PMID:32460670; PMCID:PMC7337010.

145. Yeter HH, Karacalik C, Eraslan E, Durantas H, Akcay OF, Derici K, Derici U. Comparison of soluble suppression of tumorigenicity 2 and brachial hemodynamic parameters between dialysis modalities in patients with end-stage kidney disease. Int Urol Nephrol. 2023 May;55(5):1335-42. doi:10.1007/s11255-022-03443-7.

146. Crnko S, Printezi MI, Jansen TPJ, Leiteris L, van der Meer MG, Schutte H, et al. Prognostic biomarker soluble ST2 exhibits diurnal variation in chronic heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2020;7(3):1224–1233. doi:10.1002/ehf2.12673.

147. Beltrami M, Galluzzo A, Brocci RT, Paoletti Perini A, Pieragnoli P, Garofalo M, et al. The role of fibrosis, inflammation, and congestion biomarkers for outcome prediction in candidates to cardiac resynchronization therapy: is “response” the right answer? Front Cardiovasc Med. 2023 Jun 12;10:1180960. doi:10.3389/fcvm.2023.1180960.

148. Obradovic DM, Büttner P, Rommel KP, Blazek S, Loncar G, von Haehling S, et al. Soluble ST2 receptor: biomarker of left ventricular impairment and functional

status in patients with inflammatory cardiomyopathy. Cells. 2022 Jan 25;11(3):414. doi:10.3390/cells11030414.

149. Lee KH, Moon I, Oh YS, Yu BC, Park MY, Kim JK, Choi SJ. Prediction of heart function and volume status in end-stage kidney disease patients through N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Medicina (Kaunas). 2022 Jul 22;58(8):975. doi:10.3390/medicina58080975. PMID:35893090; PMCID:PMC9331554.

150. Wang Y, Cao X, Yu J, Zhang Y, Li X, Chen X, Zou J, Shen B, Ding X. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with volume status and cardiac function in hemodialysis patients. Front Cardiovasc Med. 2021 Feb 22;8:646402. doi:10.3389/fcvm.2021.646402. PMID:33693039; PMCID:PMC7937607.

151. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP—marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Jun;5(6):1036-40. doi:10.2215/CJN.09001209. Epub 2010 May 27. PMID:20507952; PMCID:PMC2879314.

152. Papakrivopoulou E, Lillywhite S, Davenport A. Is N-terminal probrain-type natriuretic peptide a clinically useful biomarker of volume overload in peritoneal dialysis patients? Nephrol Dial Transplant. 2012 Jan;27(1):396-401. doi:10.1093/ndt/gfr338. Epub 2011 Jul 15. PMID:21765049.

153. Wang S, Wei F, Chen H, Wang Z, Zhang R, Jiang A. The prognostic value of soluble ST2 in maintenance hemodialysis patients: a meta-analysis. Blood Purif. 2020;49(1-2):114-20. doi:10.1159/000503601.

154. Desai R, Fadah K, Srikanth S, Neha NFN, Jain A. Fibrinogen-albumin ratio predicting major adverse cardiovascular outcomes post-percutaneous coronary intervention: a systematic review and exploratory meta-analysis. Clin Cardiol. 2023 Apr;46(4):455-8. doi:10.1002/clc.23981.

155. Zhang Y, Xiao G. Prognostic significance of the ratio of fibrinogen and albumin in human malignancies: a meta-analysis. Cancer Manag Res. 2019 Apr 23;11:3381-93. doi:10.2147/CMAR.S198419.

156. Tripepi G, Mattace-Raso F, Mallamaci F, Benedetto FA, Witteman J, Malatino L, et al. Biomarkers of left atrial volume: a longitudinal study in patients with end-stage renal disease. Hypertension. 2009 Oct;54(4):818-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.13680