

## Üremik Toksiklerin Temizlenmesinde Diyaliz ve Online Hemodiafiltrasyonun Karşılaştırılması

Comparison of Hemodialysis and Online Hemodiafiltration in Removal of Uremic Toxins

Uzm. Dr. Seçil Conkar \*, Prof. Dr. Sevgi Mir \*

(\*) Ege Üniversitesi, Çocuk Nefroloji Bölümü.

### ÖZET

Hemodiyaliz (HD) tedavisi son yıllarda son dönem böbrek yetmezlikli hastaların yaşam süresini uzatmıştır. Standart veya geleneksel HD normal böbrek fonksiyonlarını tam olarak karşılayamamaktadır. Üremik toksinlerin tam olarak temizlenememesi kardiyovasküler mortaliteye ve morbititeye yol açmaktadır. Bu derlemede değişik çalışmalar ve yeniliklerin temelinde hastaların yaşam kalitesini yükseltecek ve mortalite, morbititeyi azaltacak değişik diyaliz tekniklerinden söz edilecektir.

**Anahtar kelimeler:** hemodiyaliz, böbrek diyalizi, hemodiyafiltrasyon

### ABSTRACT

Hemodialysis (HD) treatment in recent years has extended the life span of patients with end stage renal disease. Standard or conventional HD is far from fully compensating normal renal functions. Inadequately cleaned uremic toxins lead to cardiovascular morbidity and mortality. In this review, different dialysis techniques improving the quality of life of patients and reducing morbidity and mortality will be discussed on the basis of various studies and scientific innovations.

**Key words:** hemodialysis, renal dialysis, hemodiafiltration

### GİRİŞ

HD tedavisi son yıllarda son dönem böbrek yetmezlikli hastaların yaşam süresini uzatmıştır. Standart veya geleneksel HD normal böbrek fonksiyonlarını tam olarak karşılayamamaktadır. Üremik toksinlerin tam olarak temizlenmemesi kardiyovasküler mortaliteye ve morbititeye yol açmaktadır (1). HD'in etkinliği, kan ve diyalizat akım hızı, diyalizer büyüklüğü, yüzey alanı ve diyaliz süresi, sıklığı artırılarak düzeltiler. Kısa günlük ev tipi HD veya uzun gece HD yaşam kalitesini arttırmak ve mortalite ve morbititeyi azaltmak için uygulanabilir. Son yıllarda diyaliz makinelerinde ve diyaliz membranlarındaki teknolojik yenilikler HD etkinliğini arttırmıştır. Bu yeni uygulamalar HD hastalarındaki mortaliteyi ve morbititeyi azaltmaktadır (2, 3, 4). Hemodiyalizdeki amaç fizyolojik düzeyde glomerüler bir ultrafiltrasyon sağlayarak hastayı üremik toksinlerden temizlemektir. Yaklaşık 4 saat haftada üç gün uygulanan geleneksel HD tam olarak bu kriteri karşılamamaktadır. Uygulamadaki en büyük eksiklik, yüksek mortalite, morbidite ve kötü yaşam kalitesiyle sonuçlanan solüt klirensi ve volüm kontrolünün yeterli olmamasıdır (5). Haftada üç gün uygulanan geleneksel HD'in kardiyovasküler mortalite oranı yüksektir (4). Üremik toksinlerin birikimi, kronik yangısal yanıt ve mineral metabolizması bozuklukları olmak üzere üreminin kendine özgü risk faktörleri kardiyovasküler hastalık oluşumuna neden olmaktadır. Özellikle, orta ve büyük boyutlu moleküllerin yeterli temizlenememesinin kardiyovasküler hastalık patogenezinde etkili olduğu gösterilmiştir (6). Diyaliz tedavileri ile orta moleküllerin uzaklaştırılmasının kardiyovasküler hastalık sıklığını azaltarak hasta sağkalımına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (7, 8, 9).

Yapılan çalışmalarda geleneksel HD tedavisi ile orta büyüklükteki ve protein bağlayan moleküller gibi birçok üremik toksinlerin birikimine bağlı mortalitenin arttırdığı bilinmektedir. Bu toksinler sırasıyla paratroid hormon (PTH), beta2-mikroglobulin ( $\beta_2$  M), homosiste-

### İletişim Bilgileri:

**Sorumlu Yazar:** Uzm. Dr. Seçil Conkar  
**Yazışma Adresi:** Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye  
**E-mail:** secilcankar@yahoo.com.tr  
**Makalenin Geliş Tarihi:** 20.04.2014  
**Makalenin Kabul Tarihi:** 20.09.2014

in, leptin ve glutasyon ürünleri asimetrik dime-talarjinin ve oksidasyon protein ürünleridir. İki diyaliz arası kilo artışı ve hemostaz için gerekli olandan daha az HD, HD sırasında hipotansiyon atakları kardiovasküler risk ve mortaliteyi artırmaktadır (10). Geleneksel HD hastalarında kronik hipertansiyon sıklığındaki artış ve sol ventikül kitlesinde artış en önemli ölüm nedeni olarak belirtilmektedir (11, 12).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda HD tedavisinin sıklığının ve süresinin artırılması ile daha iyi üremik toksinlerin temizlenmesi, daha iyi volüm kontrolü ile yaşam kalitesinin düzel-diği ve HD etkinliğinin artırıldığı gösterilmiştir (13, 14).

Bu derlemede değişik çalışmalar ve ye-nilikler temelinde hastaların yaşam kalitesini yükseltecek ve mortalite ve morbititeyi azaltacak değişik diyaliz tekniklerinden söz edilecektir.

### Geleneksel Hemodiyaliz

Hemodiyaliz tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) temel tedavi yöntemlerinden birisidir. Diyaliz tekniğinin temelindeki fizyolojik prensip yüksek miktardaki üremik toksinlerin (kandaki) yarı geçirgen membran aracılığıyla düşük konsantrasyon solusyonuna (diyalizat) geçmesi ile oluşan diffüzyon yöntemidir. Diffüzyon ile solütlerin hareketi molekül ağırlıklarına bağlıdır. Bir solütün molekül ağırlığı ne kadar fazla ise yarı geçirgen membrandan geçişide o kadar yavaş ve az olur. HD genellikle son dönem böbrek hastalarında günde 4 saat haftada üç gün uygulanır. Diyalizer veya filtre olarak genellikle düşük akımlı tip kullanılır. Filtre edilen moleküller küçük molekül ağırlıklı (Molekül ağırlığı <500 dalton) ve suda çözülebilenlerdir. Hemodiyaliz tedavisi yıllardır son dönem böbrek yetmezlikli hastaların yaşam süresini uzatmıştır. Bu temel diyaliz yöntemi normal böbrek fonksiyonlarını yerine koymadan uzaktır. Hemodiyaliz doğal böbreğin %10 kadar temizleme gücüne sahiptir. Sıvı fazlalığını ve küçük molekül ağırlıklı (MA) molekülleri temizlemesine rağmen orta ve büyük MA ve protein bağlı toksik moleküllerin temizlemesinde yetersizdir. Bu orta ve büyük MA moleküller; özellikle karpal tünel sendromu ve amiloidoz ile güçlü birlikteliği olan  $\beta_2$  mikroglobulin, p-cresoluridinadenozisntetrafosfat gibi proinflatuar ve ciddi vazoaktif moleküllerdir. Büyük ve orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin birikimine bağlı toksisite sonucunda mor-

talitede ve morbitidede artışa neden olmaktadır. Ayrıca fizyolojik olmayan aralıklı HD yöntemi sıvı, elektrolit, üremik solütlerde hızlı değişime neden olarak disequilibrium olarak bilinen diyaliz komplikasyonuna neden olabilmektedir (15). Ayrıca HD; HD sırasında, hipotansiyon, kramplar, bulantı, kusma gibi ve diyaliz sonrasında baş ağrısı, halsizlik, konsantrasyon fonksiyonlarında azalma gibi yaşam kalitesini oldukça etkileyen komplikasyonlara neden olmaktadır. HD hastalarında görülen komplikasyonlar nedeniyle diyalize devam etmemesi (sıvı kısıtlaması, düzenli diyaliz seanslarına gitme ve dört saat diyaliz seansı uygulaması) HD bağlı sınırlı temizleme kapasitesi, yetersiz HD ve ağır komplikasyonlara yol açmaktadır. Çalışmalarda bir diyaliz seansını atlamamanın %25-30 ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir (16). Ayrıca hastaların bir kısımda düzenli HD yapılabile ölüm, kalp krizi ve hastane ye yatış (miyokart enfaktüsü, konjestif kalp yetmezliği, disritmi ve inme) riski artmaktadır. Yetersiz diyaliz hastaneye yatış sıklığını arttırarak dolaylı yoldan maliyetide arttırmaktadır.

Hemodiyalizde de hastalar hemodinamik instabilite, aşırı interdiyalitik kilo alımı, anemi, kemik mineral metabolizma bozuklukları, yetersiz beslenme, enfeksiyonlar, seksüel ve psikolojik problemlere karşı korumasızdırlar. Hemodiyaliz hastalığındaki temel ölüm nedeni olan kardiovasküler komplikasyonlar, genel topluma göre çok daha fazladır. Hemodiyaliz hastalarının yalnızca %32-33'ü bu tedavi ile 50 yıl yaşam sürdürmektedir. Hemodiyaliz ortama mortalite oranı avrupa ülkelerinde %14 ve %26 arasında ve Amerika'da ise %24'dür. Hemodiyaliz tedavisinde mortalitenin azaltılması için; etkili vücut sıvı kontrolü yapılmalı, sol ventikül hipertrofisi engellenmeli ve üremik toksinlerin etkili temizlenmesi sağlanmalıdır (17).

Aslında HD hayatı desteklemekte ancak iyileştirme, normal fonksiyon ve uzun ömür sağlamakta başarısız kalmaktadır. Tablo 1'de büyüklük ve tiplerine göre farklı üremik toksik molekül örnekleri verilmiştir.

### HEMODİYALİZ ETKİNLİĞİ

Hemodiyaliz etkinliği; diyalizerin düşük moleküller ağırlıktaki üremik solütleri uzaklaştırma kapasitesidir. Bu solütler içinde en çok kullanılan üredir. Uygulanan diyaliz dozunun ölçümü için diyaliz öncesinde ve sonrasında alınan kan örneklerinde serum üresinin azalma (temizlenme) oranına bakılır.

Hemodiyaliz yeterliliği ölçülmesi genellikle Kt/V formülüyle hesaplanır. “K” diyalizörün üre temizleme kapasitesi (ml/dak.), “t” diyaliz tedavisinin süresi (dak) ve “V” ürenin vücuttaki dağıldığı volümü (ml) gösterir. Kt/V üre klirensini yansıtır. Orta ve büyük molekül ağırlıktaki üremik toksinleri yansıtmaz. Kt/V ile diyaliz yeterliliği hesaplanamaz çünkü diyaliz sırasında düşen üre sonrasında yükselişe geçer. Doğru diyaliz ölçümü için, düzeltilmiş üreye göre hesaplanmalı ve genelde hesaplanan Kt/V değerinden 0.15-0.20 düşük olmalıdır. İdeali Kt/V'nin 1.4'ün altına düşmemesidir (19). Daha düşük düzeyler hem mortalite hem de maliyeti arttırmakta ve yaşam süresini kısaltmasına yol açmaktadır. Hemodiyalizde düşük akımlı membran kullanılmaktadır ve bu membranın orta büyük MA ve protein bağlı molekülleri temizleme gücü yoktur. HEMO çalışmasında diyaliz dozunun artırılmasıyla ve yüksek akımlı diyalizer (>600ml/dk) kullanımının yaşam süresine ve morbititenin üzerine etkisi gösterilememiştir (20).

Hemodiyaliz etkinliği interdiyalitik hipotansiyon ataklarından kaçınılması ve sık kesintisiz dört saatlik HD seanslarıyla artırılabilir. Kontrollü interdiyalitik kilo alımı (<%4) için sıvı ve sodyum kısıtlamalı, düşük sodyumlu diyalizat kullanılmalı, kardiovasküler ve mortalite neden oluşturan hızlı ultra filtrasyondan (10cc/kg/h aşmayacak) kaçınılmalıdır. Diyaliz etkinliği, kan ve diyalizat miktarı, akım hızı ve diyalizerin boyutu ve yüzey alanından etkilenir. Hollow fiber diyalizerler 600-800cc/dk gibi yüksek diyalizat akımına ihtiyaç duymamakta ve maliyeti düşürmektedir. Sonuç olarak HD etkinliği, seans sıklığı ve süresi artırılarak yükseltilebilir (21).

### Hemodiyaliz Seans Süresi

Farklı çalışmalarda diyaliz seansının dört saatten az olmasının %42 üzerinde mortalite yol açtığı gösterilmiştir. Diyaliz süresinin sekiz saate kadar uzatılmasının diyalizat akım hızından bağımsız olarak üremik toksinlerin daha etkin bir şekilde temizlendiği gösterilmiştir (12).

### Hemodiyaliz Seans Sıklığı

Hemodiyaliz etkinliğinin artırılmasında bir diğer yaklaşım seans sıklığının artırılmasıdır. Bir çok merkezde kullanılan diyaliz programı hafta sonunda iki boş gün dışında gün aşırı diyaliz uygulamasıdır. Haftada üç kez HD giren 32000 hastada yapılan bir çalışmada diğer gün-

lere göre diyaliz uygulanmayan iki gün sonrasındaki günlerde ölüm oranının %22 arttığı gösterilmiştir (21). Hemodiyaliz etkinliği haftada üç seans yerine kısa günlük diyaliz, uzun gece hemodiyalizi veya gece ev diyalizi ile artırılabilir. Kısa günlük hemodiyaliz ve uzun gece hemodiyaliz en etkili HD modelidir. Kısa günlük hemodiyaliz normal olarak evde veya merkezde uygulanan hemodiyaliz tedavi süresinin haftada beş veya altı seansa bölünerek yapılmasıdır. Uzun gece hemodiyalizi; gece veya gündüz, evde veya HD merkezlerinde uygulanan sürenin iki katı zaman (genellikle sekiz saat) uygulanan diyaliz tipidir. Bu yöntemle daha fazla solüt ve sıvı temizlenmesi sağlanabilir. Gece diyalizi sıklıkla evde yapılmakta ve kullanımı giderek artmaktadır. Ev tipi HD daha yavaş olduğu için diyaliz sırasında daha az kramp ve hipotansiyon atağı görülür. Geleneksel HD den farklı olarak ev tipi HD'de hastalarda diyaliz sonrasında mental durum değişikliği görülmez. Uzun gece HD ve kısa günlük HD'in faydaları Tablo 2'de gösterilmiştir (22).

### Yüksek Akımlı Hemodiyaliz

Geleneksel HD tekniklerinde düşük akımlı (low-flux) diyalizer kullanılır bu tip diyalizerle MA>500 daltondan büyük olan proteine bağlı toksik moleküllerinve büyük boyuttaki üremik toksinlerin temizlenmesinde etkisizdir. Bunun sonucu olarak dolaşımda birikirler ve özellikle endotel ve kardiovasküler sistemde toksik etkiye neden olurlar. Bu moleküllere örnek olarak güçlü vazokonstrüktör etkiye sahip üridinadenozintetrafosfat ve endotelin, proinflatuar etkiye sahip olan indoxyl sülfat, p-cresylsülfat-p-cresol gibi proinflatuar sitokinlerle birlikte endotel hasarına neden olarak kardiovasküler mortalitenin artmasına neden olurlar. Zararlı etkisi bilinen diğer biriken moleküller  $\beta_2$ -M, immunoglobulin hafif zincirleri, paratiroid hormon, glikolizasyon ve oksidasyon son ürünleridir (15).

Son zamanlarda diyaliz membranlarındaki teknolojik gelişmeler sonucunda biouyumluluğu yüksek ve hidrolik özellikleri olan membranlar kullanılmaya başlanmıştır.

Yarı geçirgen yüksek akımlı diyalizerler büyük ve geniş porlara sahip olduğundan küçük ve orta molekül ağırlıklı solütlerin temizlenmesinde daha etkilidir. Yüksek akımlı diyalizerler düşük akımlı diyalizerlere göre daha büyük molekül ağırlıklı solütlerin temizlenmesinde daha etkilidir.

**Tablo 1:** Büyüklük ve Tiplerine Göre Farklı Üremik Toksinlerin Molekül Ağırlıkları (18).

Küçük Suda Eriyen Moleküller (MA<500 Daltons)	Orta Moleküller (MA>500 Daltons)	Proteine Bağlı Proteinler (MA>500 Daltons)
Sodyum (23)	<b>Adrenomedullin (6032) güçlü hipotansif</b>	<b>Hippurik asit (insulin direnci ve glukoz intoleransı)</b>
Fosfor (31)	AGE	Homosistein (aterogenetik ve trombogenetik)
Üre (60)	AOP	indoxyl sülfat (proinflamatuvar ve endotelidisfonksiyonu)
Kreatinin (113)	Vitamin B 12 (1355)	p-cresylsulfat-p-cresol(endotelial ve proinflamatuvar)
Ürik asit (168)	Endotelin (4238)	
Güçlü vazokonstrüktör	<b>Polyaminler (eritroit koloni büyüme inhibisyonu)</b>	
Glukoz (180)	PTH (9225)	
	$\beta_2$ -M (11800)	
	Leptin (16000)	
	Sitokinler (15000-30000)	
	IG LC (28000-56000)	
	Uridinadenozin tetrafosfat güçlü (vazokonstrüktör)	

**MA:** Molekül Ağırlığı, **AGE:** Glukalizasyon Son Ürünü, **PTH:** Paratroid Hormon,  **$\beta_2$ -M:** beta- Mikroglobulin, **AOP:** Oksidasyon Son Ürünü, **IG LC:** Immunoglobulin Hafif Zincir

Bir membranın suya karşı geçirgenliği ultrafiltrasyon katsayısı ( $K_{UF}$ ) olarak ifade edilir.  $K_{UF}$  membranın iki tarafı arasındaki her bir mm hg basınç farkı başına, o membrandan bir saatte geçen sıvının milimetre cinsinden miktarı olarak tanımlanır. Yüksek akımlı diyalizerlerde ultrafiltrasyon ( $K_{UF}$ ) 15 ml/h/mmhg'den fazla ve  $\beta_2$ -M temizleyebilme hızı 20 mL/saniyenin üstündedir. Düşük akımlı diyalizerde  $K_{UF}$  <15 mL/h/mmhg'dir ve  $\beta_2$ -M temizleme hızı 10 mL/saniyenin altındadır. Yüksek akımlı diyalizerlerle kullanılan sıvılar (diyalizat ve su) endotoksinfiltrasyonuna yol açılması için steril olmalı ve endotoksin içermemelidir.  $\beta_2$ -M gibi orta boyutaki moleküllerde karpal tünel sendromu ve diyaliz ilişkili amiloidoz ile güçlü birliktelikleri vardır. Diyaliz hastalarının dolaşımındaki  $\beta_2$ -M moleküllerinin, yüksek akımlı diyalizer ile etkili temizlenme sağlanarak karpal tünel sendromu ve diyalize bağlı amiloidozda klinik ve radyolojik düzelmeye olduğu gösterilmiştir. Ek olarak yüksek akımlı diyalizer ile yapılan HD'in  $\beta_2$ -M ve p-cresol gibi protein bağlı orta büyüklükteki moleküllerin temizlenmesinde periton diyalizine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda yüksek akımlı diyalizerlerindüşük akımlı diyalizerlerle göre hastaların yaşam süresini arttırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular iki büyük çalışma (HEMO, MPO membrane permeability) ile desteklenmiştir (20, 23). MPO çalışmasında diyabetik ve albumin düze-

yi düşük (<4 g/dl) yüksek akımlı HD hastalarında yüksek yaşam oranı gösterilmiştir. Bu iki büyük çalışma sonucunda Avrupa ülkeleri hasta izleminde yüksek riskli (albumin < 4g/dl) ve düşük riskli hastalarda yüksek akımlı membran kullanımı önerilmektedir. Bugün tüm dünyada yüksek akımlı membran kullanımı düşük akımlı membran kullanımına göre daha yaygın uygulanmaktadır (24).

**Tablo 2:** Kısa Günlük HD ve Uzun Gece HD'nin Faydaları (13, 14, 22).

1	Daha etkili üremik toksin ve sıvı temizlemesi
2	Daha az kramp ve uyuklama ihtiyacı
3	Daha az hipotansiyon atakları, daha iyi kan basıncı kontrolü, daha az antihipertansif ilaç kullanım
4	Aneminin düzeltilmesinde kullanılan EPO ve demir ihtiyacında azalma
5	Sol ventrikül kitle indeksinde azalma
6	Fosfor bağlayıcı ihtiyacında azalma
7	Beslenmede düzelmeye
8	Hastaneye yatış sıklığında ve maliyette azalma
9	Yaşam kalitesinde artış
10	Yaşam süresinde artış şeklinde

## Hemodiyalizde Adsorbsiyon

Yüksek akımlı HD dahil diffüzyona dayalı diyaliz modellerinin orta ve büyük boyutlardaki üremik toksinleri etkili bir şekilde temizleme kapasitesi sınırlıdır. Proteine bağlı üremik toksinler gerçekte küçük boyutta olmalarına rağmen değişik tipte kendilerine özgü protein bağlayıcılarını kullandığında daha büyük molekül ağırlığına (50,000-200,000) ulaşmaktadır. Protein bağlı üremik toksinler, immunoglobulin hafif zincirinin iç organlarda birikiminden dolayı immune yanıtta gecikme ve kaşıntı gibi komplikasyonlara neden olmaktadır (25). Diyalizer kan ve diyaliz solusyonunun karşılaştığı ve yarı geçirgen bir membran aracılığı ile diyaliz solusyonu ve kan arasında molekül hareketlerinin gerçekleştiği yerdir. Çok sayıda içi boş lifden oluşan (hollow-fiber) ve paralelplaklı (parallel-plate) diyalizer olmak üzere iki tip diyalizer vardır. Diyalizerlerde kullanılan değişik membran tipleri vardır. Sentetik membran zeolitesilicalite (MFI) protein bağlı moleküllerin adsorbsiyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Polymethylmethacrylate (PMMA) 30 mikron kalınlığında porlara sahip, membran 160000 dalton üzerinde yüksek adsorbsiyon kapasitesi olan, yüksek derecede biouyumlu, iyi solüt geçirgenliği olan sentetik membrandır. PMMA membranlar aynı zamanda  $\beta_2$ -M moleküllerini etkili adsorbe ederek HD hastalarında total eklem ağrı skorunda ve karpal tünel sendromunda düzelme sağladığı gösterilmiştir. PMMA membranla diyaliz olan hastalarda eritropoez inhibitörlerinin temizlenmesi nedeniyle daha az eritropoetin ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. HD hastalarında kanda yüksek seviyelerde biriken immünglobulin hafif zincir molekülleri (bence jone protein) diyaliz hastalarında iç organlarda birikerek lökositlerin ve immune sistem fonksiyonları bozabilirler. Bu moleküller sıklıkla ikili şekilde bulunurlar ve yüksek akımlı membran ile temizlenemez iken PMMA membran ile temizlenebilirler. PMMA membran aynı zamanda HD hastalarında CD40 etkili bir şekilde temizlediği gösterilmiştir. CD40 sıklıkla antagonisti olan CD40L ile bağlı şekilde bulunmaktadır. CD40/CD40L ile bağlanmasının hepatit B aşısı yanıtınlığına yol açtığı gösterilmiştir. PMMA membran ile bu molekülün etkili temizlenmesi hepatit B aşısı yanıtının oluşumuna neden olmaktadır (26).

Sonuçta adsorbsiyon tekniği; filtrasyon ve hemofiltrasyon birleştirildiğinde akut böbrek yetmezliğinde, sepsisli insanlarda ve deney hayvanlarında proinflatuar sitokinlerin

temizlenmesinde kullanılmakta olan etkili bir tekniktir. Bu coupled plazma filtrasyon adsorbsiyon (CPFA) olarak bilinen teknik plazmanın, hidrofobik kapil ile kandan ayrılarak, eşik değeri 800000 Dalton olan bir filtreden geçirilerek yangısal sitokinlerin plazmadan adsorbsiyonu ve ardından hemofilter kullanılarak hemofiltrasyonudur.

## Hemofiltrasyon, Hemodiafiltrasyon ve Online Hemodiafiltrasyon (HDF)

Diyaliz dozunun, kan ve diyalizat akım hızlarının artırılması, büyük adsorbtif membranlar ve daha uzun ve sık diyaliz seansları ile diyaliz etkinliğinde artış sağlanmasına rağmen asıl arzulanan hasta prognozunun iyileşmesidir. Son yıllarda su ünitesindeki gelişmeler, steril solusyonların uygulamaya girmesi, HD tekniklerindeki gelişmelere yol açmıştır. Diyalizde uygulanan diğer prensip konveksiyondur. Büyük sıvı volümünün oluşturduğu hidrostatik basıncın itici etkisiyle büyük molekül ağırlıklı üremik toksinlerin büyük porlu membranlar aracılığıyla temizlenmesidir. Bu teknik hemofiltrasyon olarak bilinir. Burada filtrasyon, filtrasyon sonrası (post dilüzyon) ve filtre öncesi (predilüzyon) uygulanan sıvı infüzyonu ile sağlanır. Post dilüzyon sıvısı küçük molekül ağırlıklı ve bazı proteine bağlı toksinleri temizlenmesinde etkilidir. Bu solüsyon büyük volüm filtre etmek için direk kana verilir. Diffüzyon (HD) ve konveksiyon (HF) iki fizyolojik prensip şeklinin birlikteliği olan HDF 1974’de son dönem böbrek hastalarında kullanıma girmiştir (27). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kullanılan HF veya HDF’de büyük miktarda replasman solusyonuna ihtiyaç duyulur. Bu solusyonlar genellikle plastik torbalardadır sanayi ürünleridir, steril ve endotoksin içermeyen solusyonlardır. Yüksek kalitede bu torbaları yapmak oldukça pahalı ve pratik değildir. Son zamanlardaki temiz su üreten tesislerde gelişme sağlanmıştır. Son yıllarda online HDF olarak adlandırılan teknik; HD tedavisi uygulamada diyaliz makinelerinin sınırsız miktarda replasman ve diyaliz solusyonu sağlayan su sistemleri ile gerçekleştirilen bir çeşit hemofiltrasyondur (28). Difüzyon ve konveksiyon yönteminin birleşmesiyle oluşan online hemodiafiltrasyon (OL-HDF),  $\beta$ -2 mikroglobulin gibi böyle üre ve orta moleküller gibi küçük solütlere, temizlenmesi açısından geleneksel HD üstündür. OL-HDF in klinik çalışmalar sonucunda küçük, orta ve büyük proteine bağlı üremik solüt klirensi artırdığı öne sürülmüştür (7, 8). Online HDF küçük, orta ve büyük molekül ağırlıklı toksik

moleküllere fizyolojik temizleme sağlar. Gele- neksel HD gibi online HDF seanslarında haftada 3 gün en az dört saat şeklinde uygulanır. Online HDF nin etkili olabilmesi için yüksek kan ve diyalizat akım hızı gerekir ultrafiltrasyon %20 'den az olmamalıdır. Her seans için 5-25L replasman sıvısı gereklidir. Her diyaliz seansı için kullanılan replasman sıvı miktarı 5-14.9/L ise düşük etkili HDF, 15-24.9 L/seans ise yüksek etkili HDF olarak tanımlanır (29, 30, 31).

**Tablo 3:** Online HDF Faydaları

1	Yangısal yanıtta azalma
2	Oksitatif stress azalma
3	Endotel fonksiyonlarında düzelme
4	Anemi kontrolü
5	$\beta 2$ -M ilişkili amiloidoz azalma
6	Etkili Fosfat kontrolü
7	AGE temizlenmesi
8	Proinflamatuvar sitokin temizlenmesi
9	Hemodinamik dengeyi iyi korur
10	Orta MA üremik toksinlerde etkili temizlenmesi ve diyaliz etkinliğinde artma
11	Kas krampları, aritmi, bulantı kusma, baş ağrısı, kaşıntı ve diyaliz sonrası yorgunluk gibi yakınmalarda azalma
12	Rezidüel renal fonksiyonları koruma
13	Kan basıncı kontrolü
14	Mortalite de azalma

Hemodiyaliz hastalarında bağımsız mortalite nedeni olarak bilinen ve vasküler kalsifikasyonla ilişkili olduğu gösterilen Hiperfosfotamiyeonline HDF ile etkili kontrol sağlandığı gösterilmiş (31). Belirgin şekilde fosfor bağlayıcı kullanımında azalma sağlanmış. Yüksek akımlı HD göre Online HDF de her seansda  $\beta 2$ -M azalma oranının %20-30 daha fazla olduğu gösterilmiştir. Multiplemyelom hastalarında hafif zincir temizlenmesinde Online HDF yüksek akımlı HD göre daha etkili temizleme sağladığı gösterilmiştir. HDF myoglobulin, retinol bağlayıcı protein, protein bağlı p-cresol gibi

büyük molekülerin temizlenmesinde yüksek akımlı HD den daha etkili olduğu bulunmuştur. Online HDF değişik tipte büyüklükteki üremik toksinlerin temizlenmesinde etki yanısıra, beslenme durumuna, büyümeyi yakalamada, cilt lekelerinde azalmaya etkili olduğu gösterilmiştir. Maduell ve arkadaşları online HDF ile tedavi edilen hastaların beslenme durumu, sosyal ve iş durumlarında belirgin düzelme olduğu göstermiştir (32). Online HDF;yüksek eşik değerili, büyük su porlu, bio uyumlu membran ile glikolizasyon son ürünlerinin, homosistein, proinflamatuvar sitokinlerin, oksitadif stress moleküllerinin etkili temizlenmesi sağlayarak diyaliz hastalarında yangısal yanıt oluşumunu engeller. Online HDF'nin bu etkisi eritropoetin yanıtını düzelterek eritropoetin uyarıcı ajan gereksinimini azaltır (33).

Online HDF son zamanlarda en iyi HD modeli olarak dikkat çekmiştir. Diyaliz yeterliliğindeki etkili düzelme, büyük ve küçük boyuttaki üremik toksinlerin temizlenmesine ek olarak yorgunluk, kramp gibi iyi diyaliz arası semptomları belirgin şekilde azaltır, diyaliz sırasında hemodinamiyi düzeltir, kan basıncı kontrolü sağlar (34, 35). Maduell yüksek volümlü online HDF ve sık diyaliz seansı (her gece 7-8 saat) ile ilaç gereksinimi, hipertansiyon kontrolü, sol ventkül hipertrofinin ilerlemesinde azalma ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalitede belirgin azalma olduğunu göstermiştir (36, 37, 38, 39, 40).

Sonuçta gözlemsel çalışmalar online HDF nin diyaliz hastalarındaki mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (32). Düşük akımlı HD de online HDF ye göre mortalite oranı % 35 fazladır. Online HDF ile beklenen mortalitenin %35.3 azaldığını gösterilmiştir (29). Başarılı etkilerine rağmen online HDF'nun bazı gereksinimlere ihtiyaç vardır. Bunlar; nefroloji uzmanı ve hemşire, yüksek kalitede su, online su kullanımına sahip özel yapım diyaliz makinesi, yüksek akımlı diyalizör, iyi kan akımlı damar yolu şeklinde sıralanabilir. Online HDF faydaları Tablo.3'de gösterilmiştir (41, 42).

Sonuç olarak online HDF, yüksek akımlı HD ile karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermektedir (9, 43). Online HDF ile kronik böbrek hastalarında destek tedavi gereksinimi, komplikasyon sıklığı, hastaneye yatış oranı, maliyet, mortalite, morbitide ve en önemlisi kaliteli yaşam süresi artmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Himmelfarb J. Hemodialysis. *N Engl J Med* 2010 ; 363: 1833 - 45.
2. Song MK, Gilet CA, Lin FC, et al. Characterizing daily life experience of patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3671-7.
3. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, et al. Mortality and hospitalization in hemodialysis patients in five European countries: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:108-20.
4. De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009; 302:1782–1789.
5. Brunelli SM, Chertow GM, Ankers ED, Lowrie EG, Thadhani R. Shorter dialysis times are associated with higher mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010;77:630-6.
6. Glorieux G, Vanholder R. New uraemic toxins-which solutes should be removed? *ContribNephrol* 2011; 168:117–128.
7. Kerr PB, Argilés A, Flavier JL et al. Comparison of haemodialysis and haemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int* 1992; 41:1035-1040.
8. Leypoldt JK. Solute fluxes in different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 1): 3–9.
9. Vilar E, Fry AC, Wellsted D et al. Long-term outcomes in online haemodiafiltration and high-flux haemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am SocNephrol* 2009; 4: 1944–1953.
10. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1988;31:607-17.
11. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al. The mortality risk of overhydration in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1574-9.
12. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:1222-8.
13. Woods JD, Port FK, Orzol S, et al. Clinical and biochemical correlates of starting "daily" hemodialysis. *Kidney Int* 1999;55:2467-76.
14. Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, et al. The effects of frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int* 2011;80:1080-91.
15. De Francisco AL, Pinera C. Challenges and future of renal replacement therapy. *Hemodialysis Int* 2006;10:S19-23.
16. Denhaerynck K, Manhaeve D, Dobbels F, Garzoni, Nolte C, De Geest S. Prevalence and consequences of nonadherence to hemodialysis regimens. *Am J Crit Care* 2007;16:222-35.
17. Kjellstrand CM, Evans RL, Petersen JR, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. The "unphysiology" of dialysis: A major cause of dialysis side effects? *Hemodialysis Int* 2004;8:24-9.
18. Dhondt A, Vanholder R, VanBiesen W, Lameire N. The removal of uremic toxins. *Kidney Int* 2000;58:S47-59.
19. Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P: Urea Index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1994;23:272-82.
20. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010-9.
21. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Köhler H, Pettitclerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:285-96.
22. Komenda P, Gavaghan MB, Garfield SS, Poret AW, Sood MM. An economic model for incenter, home, and more frequent home hemodialysis. *Kidney Int* 2012;81:307-13.
23. Van Laecke S, De Wild K, Vanholder R. Online hemodiafiltration. *Artif Organs* 2006;30:579-85.
24. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am SocNephrol* 2009;20:645-54.
25. Blankestijn PJ, Ledebro I, Canud B. Hemodiafiltration: Clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int* 2010; 77:581-7.
26. Tessitore N, Lapolla A, Arico NC, et al. Effect of protein leaking BK-F PMMA-based hemodialysis on plazmapentosidine levels. *J Nephrol* 2004;17:707-14.
27. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Did 20 years of technological innovations in hemodialysis contribute to better outcomes? *Clin J Am Nephrol* 2009;4:S30-40.
28. Meert N, Eloit S, Waterloos MA, et al. Effective removal of protein-bound uremic solutes by different convective strategies: A prospective trial. *Nephrol Dialysis Transplant* 2009;24:562-70.
29. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006; 70:1524-5.
30. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, et al. Effect of increased convective clearance by online hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients the Dutch CONnectiveTRANsport Study (CONTRAST): Rationale and design of a randomized controlled trial (ISRCTN38365124). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6:8.
31. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: A result from the randomized controlled convective transport study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 2009;55:77-87.
32. Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al Change from conventional hemodiafiltration to online hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1202-7.

33. Badiou S, Morena M, Bargnoux AS, et al. Does hemodiafiltration improve the removal of homocysteine? *Hemodialysis Int* 2011;15:515-21.
34. Ok E, Asci G, Ok ES, et al. Comparison of post-dilution online hemodiafiltration and hemodialysis (Turkish HDF Study). *Nephrol Dial Transplant Plus* 2011;4:Suppl 2
35. Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M, et al. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicenter prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2617-24.
36. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, et al. On-line hemofiltration in chronic renal failure: Advantages and limits. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2001;12:387-97.
37. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am SocNephrol* 2009;20:645-54.
38. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am SocNephrol* 2010;21:1798-807.
39. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989;36:286-90.
40. Maduell F, Arias M, Duran CE, et al. Nocturnal, every-other-day, online haemodiafiltration: an effective therapeutic alternative. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1619-31.
41. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011;365:1099-107.
42. Meert N, Eloit S, Waterloos MA, et al. Effective removal convective strategies: A prospective trial. *Nephrol Dialysis Transplant* 2009;24:562-70.
43. Karkar A. Modalities of Hemodialysis: Quality Improvement. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(6):1145-1161.