

Hemodiyaliz Hastalarında Hipertansiyon

Hypertension in Haemodialysis Patients: Review

Dr. T. Rıfki EVRENKAYA,^a
Dr. Enes Murat ATASOYU^a

^aNefroloji Kliniği,
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 28.10.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 26.01.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Enes Murat ATASOYU
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
ematasoyu@gmail.com

ÖZET Tedavi başlangıcında tüm diyaliz hastalarında hipertansiyon %80-85 oranında görülmektedir. Genel toplumda yüksek kan basıncı aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite için başlıca risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon ile mortalite arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bununla birlikte, gözlemsel çalışmalar hemodiyaliz hastalarında kan basıncı ve mortalite arasındaki ilişki konusunda çelişkili veriler ortaya koymuşlardır. Ayrıca düşük arteriyel kan basıncı ve/veya yüksek nabız basıncı ile mortalitenin arttığını ileri süren araştırmalar da vardır. Tartışmalı olmakla birlikte, hemodiyaliz toplumunda kan basıncı ile ölüm arasında, muhtemelen kan basıncı çok düşük olan hastaların önceden var olan kardiyovasküler hastalıklarından dolayı U şeklinde bir ilişki varmış gibi görünmektedir. Kronik böbrek hastalığında kan basıncının 130/80 mmHg'dan daha düşük olması önerilmektedir, fakat hemodiyaliz hastalarında uygun bir hedefin belirlenmesi beklenmektedir. Ayrıca, bu popülasyonda hipertansiyon tanısını kesinleştirebilen diyaliz öncesi ve/veya sonrası kan basıncı değeri hakkında görüş birliği yoktur. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, kardiyovasküler sisteme uygulanan entegre kan basıncı yükünü ölçmede bir altın standarttır. Bunun yanında, hemodiyaliz hasta popülasyonunda evde kan basıncı ölçümü bir optimal kan basıncı tanımının geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Diyaliz hastalarında olduğu gibi böbrek hastalıklı hastalardaki hipertansiyon patogenezi çok faktörlüdür, fakat alta yatan hastalığa göre değişebilmektedir. Tedavide volüm kontrolü, tuz kısıtlaması, diyaliz tedavisinde modifikasyon ve antihipertansif ilaçlar yer almaktadır. Bununla birlikte, hemodiyaliz hastalarında intradiyalitik hipertansiyon ve ultrafiltrasyona dirençli hipertansiyon türleri de görülebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek diyalizi; hipertansiyon; antihipertansif ajanlar

ABSTRACT Hypertension is present in 80-85% of all dialysis patients at the beginning of the treatment. High blood pressure is a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease mortality in the general population. Some studies found positive correlation between hypertension and mortality in haemodialysis (HD) patients. However, observational studies have provided conflicting data on the relationship between blood pressure (BP) and mortality among HD patients. In addition, there are some studies suggesting that mortality increases as the arterial BP decreases. Although controversial, in the HD population the relationship between BP and risk of death seems to be U shaped, probably because of pre-existing cardiac disease in patients with the lowest BP. In chronic kidney disease, BP lower than 130/80 mmHg is recommended, but an appropriate target for BP in the HD population remains to be established. Moreover, there is no consensus regarding which routine peridialysis BP (pre- or post-dialysis BP, or both) can ensure the diagnosis of hypertension in this population. Ambulatory BP monitoring remains the gold standard to quantify the integrated BP load applied to the cardiovascular system. Home BP assessment could remain to be improved the definition of an optimal BP in the HD population as well. Pathogenesis of hypertension in patients with renal disease as in dialysis patients is multifactorial but may also vary according to the underlying renal disease. The treatment consists of volume control, salt restriction, dialysis treatment modification and antihypertensive drugs in patient with renal disease and dialysis patients. However, intradialytic and ultrafiltration-resistant hypertension can be seen in HD patients.

Key Words: Renal dialysis; hypertension; antihypertensive agents

Hemodiyaliz (HD) hastalarının ortalama %50-60'ı hipertansiftir. Periton diyalizinde (PD) ise hipertansif hasta oranı %30'dur. Tedavi başlangıcında tüm diyaliz hastalarında hipertansiyon %80-85 görülürken, iyi volüm kontrolü ile bu oranlar düşmektedir. Çocuk HD hastalarında da hipertansiyon görülme sıklığı %50'dir.^{1,2}

HD hastalarında hipertansiyon ile mortalite arasında pozitif korelasyon bulan çalışmalar olduğu gibi, böyle bir ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da vardır. Ayrıca miyokard disfonksiyonu veya kötü beslenme sonucu gelişen düşük arteriyel kan basıncı (AKB) varlığında da mortalitenin arttığını ileri süren araştırmalar mevcuttur. Büyük bir grup çalışmasında, diyaliz öncesi sistolik kan basıncı (SKB) 110 mmHg altında ve diyaliz öncesi diastolik kan basıncı (DKB) 50 mmHg'nın altında olan HD hastalarında ölüm riskinin arttığı saptanmıştır.³ Bir başka çalışmada ise SKB <120 mmHg veya SKB >150 mmHg olan hemodiyaliz hastalarında mortalitede artış olduğu belirtilmektedir. Yine sol ventrikül hipertrofisi varlığı, artmış nabız basıncı, nokturnal hipertansiyon HD hastalarında kardiyovasküler nedenli mortalite riskini arttırmaktadırlar.⁴⁻⁶

Foley ve Agarwal bir derlemede ACEI (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) kullanımının hipertansif HD hastalarında sol ventrikül hipertrofisini geriletmediğini ve çok ciddi kardiyovasküler risk olduğunda agresif antihipertansif tedaviden kaçınılması gerektiğini ifade etmektedir. Bu derlemede incelenen çalışmaların ortak sonucu şudur: Antihipertansif ilaçlar HD hastalarına zarar vermezler.⁶

JNC-VII (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) ve NKF (National Kidney Foundation) kılavuzlarının AKB sınırlarını 140/90 mmHg yerine 130/80 mmHg sınırlarına çektikleri iki özel klinik durum vardır. Bunlar kronik böbrek hastalığı ve diabetes mellitustur. Ancak, HOT (Hypertension Optimal Treatment) çalışması ile AKB'nin çok düşürülmesinin kardiyovasküler olay sıklığını arttırdığı saptanmıştır.

Tek istisnai durum diyabet olup, bu hasta grubunda AKB düşüldükçe riskin azaldığı belirlenmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 60 ml/dk olan 2821 hastada kardiyovasküler olay gelişme riskinin, renal olmayan hastalara oranla 3.8 kat arttığı saptanmıştır. Renal olmayan hastalarda AKB çok düşürüldüğü zaman ilave bir yarar sağlanmadığı, ancak belirgin bir zarar da oluşmadığı görülmüştür.⁷ Yine REIN-2 (Ramipril Efficacy In Nephropathy-2) ve AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension) çalışmalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yani, AKB çok düşürüldüğünde, hastalara ilave bir fayda sağlanmamıştır.⁸ Böbrek hastalarını ilgilendiren en kapsamlı araştırmalardan birisi olan MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) sonuçlarına göre ise, 140/90 mmHg sınırıyla mukayese edildiğinde, hedef AKB 120/75 mmHg olması durumunda, böbrek hastalığının progresyonunun yavaşladığı gösterilmiştir.⁹

Epidemiyolojik çalışmalar hipertansiyonun renal hastalık progresyonunu hızlandırdığını gösterse de, gözlem çalışmaları AKB'yi agresif olarak düşürmenin mortaliteyi azaltmadığını göstermektedir. Ayrıca hemodiyaliz hastalarında yapılmış ve AKB'yi düşürmenin etkilerini denetleyen randomize çalışma yoktur.⁸

PATOGENEZ

Patogeneizde başlıca sorumlu etken olan hipervolemi ouabain benzeri maddelerin miktarını artırarak, renin-anjiyotensin sistemini (RAS) aktive eder. Hücre içinde Ca²⁺ birikir ve vazokonstriksiyona neden olur. Bu arada aşırı Na⁺ birikimi de ortaya çıkar. Böylece hem kalp debisi, hem de periferik direnç artar. Ultrafiltrasyon (UF) ile biriken su ve sodyum uzaklaştırılarak, hipertansif HD hastalarının %60'ında hipertansiyon kontrol altına alınır ve hasta normotansif ve övolemik olduğu "kuru ağırlığına" ulaşır.

Diğer bir patogenetik faktör olan sempatik aktivasyonda artış, anefrik hastalarda görülmez. Bu da, afferent sinyalin böbrek kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

TABLO 1: Son dönem böbrek yetmezliğide hipertansiyon etyopatogenezinden sorumlu etkenler.

1. Azalmış renal atılıma bağlı olarak su ve sodyum retansiyonu
2. Böbreklerdeki lokal iskemik alanlara bağlı RAS aktivasyonu
3. Sempatik sinir sisteminin artmış aktivitesi
4. Endotelin düzeyinde artış
5. NO düzeyinde düşme
6. EPO'nun hipertansif etkisi
7. Hiperparatiroidizme bağlı olarak intravasküler Ca+2 artışı
8. Arteriyel ağacın kalsifikasyonu
9. Eski hipertansiyon
10. ADMA etkisi
11. Arteriovenöz fistül varlığı
12. Hiperparatiroidizm
13. Üremik toksinler
14. Obesite ve insülin direnci
15. Kuru ağırlığa ulaşma sürecinde "lag fenomeni" ne dikkat edilmemesi
16. Diyetle tuzun artırılması
17. Diyalizatin sodyum düzeyinin yüksek olması
18. Biyoyumsuz membran kullanımı
19. Uyku apnesi (normal populasyonda % 2-4 iken, hemodiyaliz hastalarında > %50'dir).

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği; RAS: Renin-Anjiyotensin Sistemi; NO: Nitrik oksit; EPO: Eritropoietin; ADMA: Asimetrik Dimetil Arginin.

Son dönem böbrek yetmezliğide hipertansiyon etyopatogenezinden sorumlu olan etkenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

HEMODİYALİZ HASTASININ KAN BASINCI NE ZAMAN ÖLÇÜLMELİ: DİYALİZ ÖNCESİ Mİ, DİYALİZ SONRASI MI?

Diyaliz öncesi ölçümlere göre, diyaliz sonrası KB ölçümlerinin mortalite riskiyle daha yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹⁰ Mendes ve ark. ise diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası KB düzeylerinin aritmetik ortalamasının alınmasını önermektedir.¹¹ Zoccali, eğer sol ventrikül kitlesindeki artış bir son nokta olarak kabul edilirse, diyaliz öncesi ölçülen KB'nin diyaliz sonrası KB'ye oranla daha sağlıklı bilgi verdiğini ifade etmektedir.¹² Hemodiyaliz ünitesinde hemen seans öncesi ya da seans sonrası KB ölçümü yanıltıcı olabilir. Çünkü diyaliz öncesi SKB'nin interdiyalitik ortalama SKB'den 10 mmHg daha yüksek, diyaliz sonrası SKB'nin interdiyalitik SKB'den 7 mmHg daha düşük olduğu belirtilmiş-

tir.¹³ Bununla birlikte, KB ölçümünde en güvenilir sonuçların ayaktan kan basıncı izlemi (AKBİ) ile alındığı bildirilmiştir.^{1,2} Evde yapılan ölçümler de hipertansiyon tanısı ve kontrolünü kolaylaştırmaktadır.

HEMODİYALİZ HASTASININ OPTİMAL KAN BASINCI NEDİR?

HD hastalarında hedef kan basıncını ortaya koyacak randomize prospektif çalışmalar yoktur. Hedef KB değerlerinin diyaliz öncesi ölçümlerde 140/90 mmHg'nın altında, diyaliz sonrası ölçümlerde 130/80 mmHg'nın altında olması gerektiği genel kabul gören görüşlerdir.^{1,2}

Bazı araştırmacılar aşırı düşük KB'nin mortaliteyi arttırdığını ifade etmektedirler.^{14,15} Port ve ark., mortaliteyi arttıran diyaliz öncesi SKB değerinin <110 mmHg, diyaliz sonrası DKB değerinin >110 mmHg ve diyaliz sonrası SKB değerinin >180 mmHg olduğunu belirtmişlerdir.¹⁶

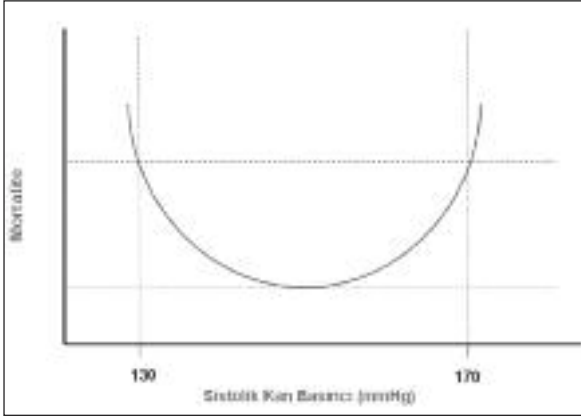
Ayrıca kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak için, HD işlemi sırasında SKB'nin 100 mmHg'nın altına düşmemesi ve 150 mmHg'nın üstüne çıkması gerekir.¹⁰

HEMODİYALİZ HASTALARINDA KAN BASINCI PROFİLİ

Hemodiyaliz hastalarında daha çok izole sistolik hipertansiyon (İSH) vardır (SKB >140 mmHg ve DKB <90 mmHg). Bu hastalarda vasküler yaşlanma süreci hızlanmış, aortik sertlik artmış ve nabız dalga hızı artmıştır. Artmış nabız dalga hızı, artmış mortalite demektir.¹⁰

Son dönem böbrek yetmezliği hastasında nabız basıncı (NB) yüksektir (NB = SKB – DKB). Nabız basıncındaki her 10 mmHg artış, mortalite riskini %12 arttırır. Nabız basıncı > 70 mmHg ise, kardiyovasküler olay görülme oranı iki katına çıkar.¹⁰ Ayrıca bu hastalarda nokturnal hipertansiyon da vardır.

Zager ve ark. 5433 hemodiyaliz hastasında diyaliz sonrası KB ile mortalite arasında U-şekilli bir ilişki olduğunu saptamıştır.¹⁷ Bu araştırmada SKB < 130 mmHg veya SKB > 170 mHg olduğunda, diyaliz hastalarının ölüm oranları artmaktadır (Şekil 1).



ŞEKİL 1: Diyaliz hastalarında sistolik kan basıncı ile mortalite arasındaki U-şekilli ilişki.

Diyaliz sonrası SKB < 110 mmHg veya SKB > 180 mmHg olduğunda ise, artış oranı çok anlamlı hale gelmektedir.

Foley ve ark.USRDS (United States Renal Data System) verilerini kaynak alarak, 11.142 hemodiyaliz hastasının analizlerini inceledikleri çalışmalarında, bu gruptaki hastaların %63'ünün 3.8 yıl içinde öldüğünü belirlemiştir.¹⁸ Bu hastaların mortalite belirteçleri içinde en güçlüsü diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası DKB değerlerinin düşük olmasıdır. Araştırmacılar mortalite üzerinde SKB'nin etkisinin olmadığını ve en güçlü mortalite göstergesinin yüksek nabız basıncı olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde böbrek hastalığı bulunmayan yaşlı hastalarda da düşük DKB kardiyovasküler riski arttırmaktadır.¹⁹

Stidley ve ark., SKB < 120 mmHg olan HD hastalarında ölüm riskinin ilk iki hemodiyaliz yılında yüksek olduğunu, üçüncü yılın bitiminden sonra ise SKB > 150 mmHg değerinin ölüm riskini arttırdığını belirtmektedir.⁴ Yazarlar, diyaliz öncesi SKB değeri 120-129 mmHg aralığında olan HD hastalarında, diyaliz öncesi SKB değeri 140-149 mmHg aralığında olan hastalara göre mortalite riskinin iki kat arttığını belirlemişlerdir. Buna göre, HD'nin erken dönemlerinde KB yüksek, üçüncü yılın sonundan itibaren ise düşük tutulmaya çalışılması önerilmiştir.

Bu çalışmalara bakıldığında Pickering, NKF kılavuzlarının nasıl olup da HD hastalarında diya-

liz sonrası KB değerinin 130/80 mmHg altında tutulması gerektiğini vurguladığını anlamının güç olduğunu ve bu önerilerin kanıttan, dayanaktan yoksun olduğunu iddia etmektedir.⁸ NKF'nin önerilerinin aksine, hemodiyaliz hastalarının SKB değer aralığı 135-144 mmHg yerine, 125-134 mmHg olduğunda, ölüm riskinin arttığı ifade edilmektedir.⁸ SKB < 140 mmHg ve NB yüksek ise, bu durum mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul görmeye başlamıştır. Koroner arter perfüzyonunun diastol sırasında gerçekleşiyor olması ve HD hastalarının yaklaşık %40'ında koroner damar sorunlarının varlığı gibi nedenlerle, DKB çok düşürüldüğünde bu gruptaki hastalarda kardiyak mortalite riski artmaktadır. Ancak, böbrek hastalığı olmayan hastalarda koroner damar hastalığı olsa bile, KB düşürüldükçe mortalitenin azaldığı HOT ve CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) çalışmalarında ortaya konmuştur. Öyleyse, HD hastalarında agresif KB düşürülmesine çalışılmaması gerekir.⁸

Pickering, kılavuzlarda belirtilen önerilerin gerçekleri pek de yansıtmadığını ifade eden yazısını şu cümleyle bitirmiştir: "Çağımızda, kanıta dayalı tıbbın egemen olduğunu düşünmemize rağmen, bazı hallerde kralın hala çıplak olduğu da bir gerçektir".⁸

Saint-Remy ve Krzesinski, aynı Pickering gibi JNC-VII ve Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) hipertansiyon kılavuzlarının HD hastalarına uyarlanamayacağını ve HD hastaları için özgül SKB ve DKB değerlerinin belirlenmesi gerektiğini; NKF kılavuzlarının hemodiyaliz hastalarının gerçek hipertansiyon sınırlarını yansıtmadığını belirtmektedirler.¹⁰

Öyleyse HD hastasının ideal kan basıncı hangi sınırlar arasında olmalıdır? Bu soruya günümüze dek verilmiş, kanıta dayalı bir yanıt yoktur.

■ AYAKTAN KAN BASINCI İZLEMİ (AKBİ) VE HD HASTASI

İnterdialitik KB değerini en iyi ayakta kan basıncı izlemi (AKBİ) yansıtır. Diyaliz öncesi kan basıncı ölçümü beyaz önlük fenomeninden çok

etkilenir. Peri-diyaliz (diyaliz öncesi, içi ve sonrası) ölçümler birçok hata barındırdığı için, en uygun KB ölçüm yönteminin AKBİ olduğu üzerinde bir uzlaşma oluşmuştur.¹⁰ AKBİ için normal AKB sınırları HD hastalarında gündüz için < 135/85 mmHg ve gece için < 120/80 mmHg olarak kabul edilmektedir.¹

AKBİ incelemesinde dipping fenomeni, hastanın gece SKB ve DKB değerlerinde gündüze göre %10'dan fazla düşme olmasıdır. Bu düşmeyi sağlayan hipertansif hastalara "dipper", sağlamayanlara "non-dipper" denir. SDBY hastalarının %77-83'ü non-dipper olup, bu hasta grubunda kardiyovasküler mortalite yüksektir.¹⁰

Diurnal ritmi tümüyle fizyolojik olan hemodiyaliz hastası oranı %10'dur. Liu ve ark. dipperlere göre non-dipper SDBY hastalarında ölüm riskinin dokuz kat fazla olduğunu ifade etmektedir.²⁰ Non-dipperlerde sistolik disfonksiyona ve sol ventrikül hipertrofisine daha çok rastlanır. Sol ventrikül kitlesi indeksini en iyi yansıtan parametrenin AKBİ ile elde edilen sistolik yük olduğu ifade edilmektedir.¹⁰ Özetle, AKBİ şimdilik eldeki en iyi tekniktir ve altın standart olarak kabul edilebilir.

HEMODİYALİZ HASTASINDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Antihipertansif tedavide hedef KB değerleri diyaliz öncesi KB ≤ 150/85 mmHg ve diyaliz sonrası KB ≥ 110/70 mmHg'dır. Hedef kan basıncına ulaşmada şu tedavi yöntemleri tercih edilir:

VOLÜM KONTROLÜ

Büyük hasta çoğunluğunda volüm kontrolü ile HT kontrol altına alınır.²¹ Diyalizler arası dönemde aşırı kilo almaktan kaçınılmalıdır. Bu nedenle, sodyum kısıtlaması çok önemlidir ve hastalar günlük sodyum alımlarını 100 mmol'e kadar indirmelidir. Diyalizde günler haftalar içinde, tedricen kuru ağırlığa ulaşılmalıdır.

KURU AĞIRLIK KAVRAMI

Diyaliz seansı sonunda, bir diyaliz hastasının gelecek diyaliz seansına kadar antihipertansif ilaç kullanmadan normotansif kaldığı vücut ağırlığıdır.²² Kuru ağırlığın tespitinde biyoimpedans, inferior

vena kava çapı, ANP (Atrial Natriuretik Peptid) ve BNP (Beyin Natriuretik Peptid) düzeyleri, kan volümü ölçümleri kullanılmıştır. Ancak, bunlar genellikle pratikten uzak ve güvenilir olmayan yöntemlerdir. Kuru ağırlığa ulaşmada, hastaların antihipertansif kullanmaları ve kısa diyaliz seansları birer engeldir. Tedavide pratik yaklaşım, diyaliz süresini uzatarak ve/veya ilave seanslar yaparak birkaç haftada kuru ağırlığa ulaşılmasıdır.

UZUN VE/VEYA SIK HEMODİYALİZ

Fransa'nın Tassin bölgesinde Dr. Charra ve ekibi tarafından haftada üç kez 8 saat uygulanan hemodiyaliz ile antihipertansif ilaç almaksızın hastaların çoğu normotansif kalmaktadır.²² Nokturnal hemodiyaliz işleminde haftanın 6 ya da 7 gecesi, uykuda 6-12 saatlik HD işlemleri ile çok iyi KB kontrolü sağlanmaktadır. Bu hastaların tamamı yakını antihipertansif ilaç kullanmamaktadırlar.^{23,24}

DİYALİZAT NA⁺ MİKTARININ AZALTILMASI

Başlangıçta yüksek (155 mEq/L) diyalizat Na⁺ konsantrasyonundan, tedricen azaltılarak, 135 mEq/L düzeyine inilmesiyle KB daha iyi kontrol altına alınabilmektedir.¹

Yukarıdaki önlemlere rağmen hedef KB'ye hala ulaşılmadıysa, antihipertansif ilaçlar eklenmelidir.

ANTIHIPERTANSİF İLAÇ TEDAVİSİ

Volüm kontrolüne rağmen hipertansiyonun sebat ettiği %25-30 arasındaki HD hastasında en sık kullanılan antihipertansiflerin kalsiyum kanal blokerleri (KKB) olduğu saptanmıştır.²¹ KKB kullanım oranı %70 olup, bunları kullanım sıklığına göre ACEI, alfa blokerler, beta-blokerler izlemektedir. USRDS kayıtlarında da benzer sonuçlar yer almaktadır.¹⁸

Antihipertansif ilaç kullanımının hasta sağlığını üzerine etkisini inceleyen kontrollü prospektif çalışma yoktur.^{25,26} Tüm antihipertansif ilaç grupları HD hastalarında kullanılabilir. Bunun tek istisnası diüretiklerdir, fakat idrar miktarı yeterli olanlarda loop diüretikleri de kullanılabilir.

HEMO (Hemodialysis) çalışmasında, HD hastalarında antihipertansif kullanım oranının çok

daha yüksek olduğu (%72) gösterilmiştir. Bu çalışmada ilk sırayı %48 ile KKB alırken, ACEI (%24) ve beta blokerler (%21) ardından gelmektedir.²⁷ Hipertansif HD hastalarında mortalite ve morbidite çalışmaları olmasa da, bazı son noktalar ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Sözgelimi, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gerilemesi açısından antihipertansif tedavinin çok yararlı olduğu ve bunun kullanılan ilacın türünden bağımsız bir olumlu etkiye sahip bulunduğu saptanmıştır.²⁶

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ (KKB)

KKB'ler, hipervolemisi olan HD hastalarında bile yeterli etkinliğe sahip olup, yan etkileri azdır.¹ Özellikle SVH olan ve diastolik disfonksiyonu eko-kardiyografi ile saptanmış hastalarda etkindir. İki ayrı çalışmada KKB kullanımının HD hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı ortaya konmuştur.^{28,29} Periton diyalizi hastalarında nifedipin kullanımının rezidüel böbrek işlevlerini koruduğu da gösterilmiştir. Bu hastalarda rezidüel işlevler üzerine ACEI ve beta blokerlerin olumlu etkisi olmadığı bildirilmiştir.³⁰

ACE İNHİBİTÖRLERİ

Özellikle sistolik disfonksiyonu olan ve post-MI HD hastalarında etkin olduğu ifade edilmektedir. Anlamli rezidüel renal işlevleri olan HD hastalarında ACEI ya da angiotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımı K/DOQI 2006 kılavuzu tarafından önerilmektedir.³¹ Bu ilaçlar böbrek işlevlerini koruyabilirler. ACEI'ler SVH'de hızlı bir gerilemeye neden olurlar.

Mortalite üzerine yapılan bir gözlemsel çalışmada ACEI kullanan HD hastalarında mortalite riskinin, ACEI kullanmayanlara göre %52 azaldığı, 65 yaşın üzerindeki ACEI kullanan HD hastalarında mortalite azalmasının daha belirgin olduğu (%79) ortaya konmuştur.³² ACEI'lerin antioksidan etkilerinin olduğu, ACEI kullanımını sonucunda biriken bradikininin nitrik oksit (NO) salınımını artırdığı ileri sürülmektedir.²⁶ NO sentetaz (NOS) enziminin endojen inhibitörü olan ADMA son dönem böbrek yetmezliğinde vücutta birikir. ACEI veya ARB tedavisi ADMA düzeylerini düşürür ve

antioksidan etki gösterir.²⁶ ACEI ve ARB'lerin plazma CRP düzeylerini de azalttığı belirtilmektedir.³³

ACEI kullanımının nabız basıncını, aortik nabız dalga hızını ve SVH'yi geriletği saptanmıştır.²⁵ ACEI kullanımının eksantrik SVH üzerine etkisi yokken, konsantrik SVH'yi geriletmektedir.

HD hastalarına ACEI'ler genellikle günde bir kez verilirler. Lisinopril doğrudan böbrekten atıldığı için, HD hastasındaki yarı ömrü uzamıştır. Bu ilacın haftada üç kez, tek doz verilmesi önerilir. Agarwal ve ark. lisinopril tedavisinin her hemodiyaliz seansı sonunda tek doz (10, 20 veya 40 mg) olarak verilmesinin 44 saat üzerinde bir antihipertansif etkinlik sağladığını belirtmiştir.³⁴

Bu ilaçların yaptığı hiperkaleminin tedavisinde diyet önlemleri yeterli olur. Düzenli ACEI kullananlarda, aylık potasyum takipleri yeterlidir. Ancak, yeni ACEI ya da ARB başlanan HD hastalarının serum potasyum düzeyleri ilk ay içinde, her hafta bakılmalıdır.

ACEI'lerin kendilerine özgü etkileri de vardır. Eritropoetin etkilerini azaltırlar ve AN69 diyalizör kullananlarda anafilaktik reaksiyona neden olurlar.¹ Bu reaksiyon AN69 membranının negatif yüklü yüzeyiyle, birikmiş olan bradikinin etkileşimi sonucu görülür. İlaç ve membranın birlikte kullanımı zorunlu ise, kallikrein sentezini inhibe etmek için set ve diyalizörü alkali maddeyle yıkamak ve pH değerini 7.5'un üzerine çıkarmak önerilir.³⁵

Eritropoez üzerindeki olumsuz etkisi, post-transplant eritrositoz tedavisinde ACEI kullanımının önünü açmıştır. ACEI'ler bir yandan endojen eritropoetin üretimini düşürürken, bir yandan da kemik iliğinin eritropoetine yanıtını küntleştirirler.²⁶ ACEI kullanımı ile eritropoez ilişkisini araştıran birçok yayın vardır. Bunlar içinde ACEI kullananlarda Hb düzeylerinin düşüğünü, eritropoetin ihtiyacının arttığını gösteren araştırmacılar yanında,³⁶ ACEI kullanımı ile eritropoezi ilişkilendirmeyen araştırma grupları da vardır.³⁷ ACEI kullanan HD hastalarındaki eritropoetine yanıtın azalmasında sorumlu tutulan mad-

denin Ac-SDKP (N asetil-seril-aspartil-lizil-prolin) olduğu ifade edilmektedir.³⁸

ANGİOTENSİN II RESEPTÖR BLOKERLERİ

SDBY'de losartan ve aktif metaboliti E-3174'ün farmakokinetiği etkilenmemiştir. Bu nedenle doz ayarlamasına gerek yoktur. E-3174 diyalizabl da değildir ve olumlu bir yan etki olarak ürik asiti düşürür.²⁶ Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ile ilgili deneyim azdır. K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 2006 kılavuzunda ARB'lerin hipertansif ve rezidüel böbrek işlevi olan HD hastalarında kullanımı önerilir.³¹ Losartan SDBY hastalarında SVH'nin gerilemesini sağlamıştır. Bu açıdan enalapril ve amlodipinden daha etkin olduğu bulunmuştur.³⁹ İzole sistolik HT olan HD hastalarında valsartan ve kandesartan'ın SKB'yi anlamlı olarak azalttığı, DKB'yi düşürmediği belirlenmiştir.⁴⁰ Aynı çalışmada kullanılan AN69 membranlar anafilaksiye neden olmadığı gibi, Hb düzeyleri de değişmemiştir.

Eritropoeze etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, kaptoprilin endojen eritropoetin düzeyini azalttığı, ancak losartan ile böyle bir yan etki olmadığı saptanmıştır.⁴¹ Ancak, Schwarzbeck ve ark. ARB'lerin HD hastalarında anemiye derinleştirdiklerini ifade etmektedir.⁴² Odabaş ve ark. losartan ile amlodipini karşılaştırdıklarında, 12 ay içinde losartan grubunda haftalık EPO dozunun anlamlı olarak arttığını saptamıştır.⁴³ Bu çalışmalardan çıkan sonuç şudur: Eğer ACEI ya da ARB kullanan HD hastalarında eritropoetine yanıtta azalma olduğu saptanırsa şunlar denenmelidir:²⁶

1. ACEI ya da ARB dozu azaltılmalıdır,
2. Eritropoetin (EPO) dozu artırılmalıdır,
3. İlaçlar kesilerek, başka bir antihipertansif ilaç grubuna geçilmelidir.

BETA BLOKERLER (BB)

Yakın zamanda miyokart infarktüsü geçirmiş olan hastalarda yeğlenirler. Yine, sistolik disfonksiyonu olan kalp yetmezlikli HD hastalarında da kullanım endikasyonları vardır. Hemodinamik etkilerin asgariye inmesi için en düşük dozla başlanmalıdır. Yan etkileri santral sinir sistemi depresyonu, bradi-

kardi, hiperkalemi, kalp yetmezliğini ağırlaştırma olabilir. Verapamil veya diltiazem ile birlikte negatif kronotrop ve negatif inotrop etkileri dolayısıyla kombine edilmemelidir.

HD hastalarının hipertansiyonlarını tedavi etmekte kullanılan birkaç beta bloker vardır. Sözgelimi, metoprololün metabolizması karaciğer üzerindedir ve SDBY hastalarında doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Bu nedenle HD hastasında tercih edilen bir BB'dir.²⁶ Aksine, atenolol böbrekten atılan bir BB'dir, bu nedenle HD hastasında yarı ömrü çok uzundur ve AKB kontrolü için verilme sıklığı azaltılmalıdır. Her diyaliz seansı sonunda verilecek 50 mg atenolol yeterli olur.⁴⁴ Dilate kardiyomiyopatisi olan HD hastalarında karvedilol yararlı bulunmuştur. Ayrıca bu ilacın sıklığını azalttığı ve kardiyovasküler mortaliteyi düşürdüğü de belirlenmiştir.²⁶

Metoprolol ve karvedilolün natriüretik peptik düzeylerini düşürdüğü, hasta sağkalımını artırdığı saptanmış olsa da, ilginç bir şekilde tüm HD hastalarında BB kullanım oranları %8.5'dur.²⁶ Nonselektif BB'ler hiperkalemi yaparlar. Bu ilaçlar ile açıklık hiperkalemisi ve post egzersiz hiperkalemi görülür. Beta stimulanlar bu etkileri beta-2 reseptörler aracılığıyla ortadan kaldırırlar. Alfa-1 stimülasyon ise hiperkalemiye neden olur. Karvedilol nonselektif BB olmak yanında, alfa-1 blokajı da yapar. Bu nedenle post egzersiz hiperkalemiye yol açmaz.

DİĞER ANTİHIPERTANSİFLER

Özellikle ciddi merkezi sinir sistemi (MSS) yan etkileri nedeniyle metil dopa ve klonidinden kaçınılır. Bazı araştırmacılar klonidin bantlarının yararlı olduğunu ifade ederler. Potent bir vazodilatör olan minoksidil de bir başka alternatiftir. Taşikardi yaptığı için bir BB ile kombine edilmelidir. Transdermal klonidin tedavisiyle belirgin bir yan etki gözlenmediği gibi, sonuçları da yüz güldürücüdür.⁴⁵

HEMODİYALİZ HASTASINA ÖZGÜ HİPERTANSİYON TÜRLERİ

A. İNTRADİYALİTİK HİPERTANSİYON

Üzerinde uzlaşıya varılmış bir intradiyalitik hipertansiyon (İHT) tanımı yoktur, bunun yerine

çeşitli araştırmacıların yaptığı farklı tanımlamalar vardır:⁴⁶

1. Hemodiyaliz sırasında ya da hemen bitiminde ortalama arter basıncında 15 mmHg'lık bir yükselme,
2. Hemodiyalizin 2-3. saatlerinde belli bir miktar ultrafiltrasyon (UF) yapıldıktan sonra görülen hipertansiyon,
3. UF'ye dirençli AKB yükselmesi,
4. Tüm HD seanslarının yarısından fazlasına, diyaliz sonrası AKB > diyaliz öncesi AKB olması.

Dorhout Mees'e göre HD hastalarının %5-15'inde UF'ye dirençli hipertansiyon mevcuttur.⁴⁷ İHT temelinde hızlı UF işlemine bağlı olarak RAS ve sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu olduğu düşünülür. Hızlı UF sonucunda venöz dönüş ve kardiyak önyük artar, baroreflekslerin aracılık ettiği sempatik deşarj ve RAS aktivasyonu sonucunda İHT geliştiği düşünülür.⁴⁶ Hipervolemi HD hastasındaki hipertansiyonun temel nedenidir. HEMO çalışmasına göre plazma volümündeki her %5 azalma, SKB'de 1.5 mmHg ve DKB'de 2.56 mmHg düşme sağlamaktadır.²⁷

İHT TEDAVİSİ:

1. İntravasküler volümün diyetle su ve tuz kısıtlaması ile azaltılması suretiyle kuru ağırlığa ulaşılması ,
2. Bilateral nefrektomi neredeyse hiç uygulanmayan bir tedavi önerisidir,
3. ACEI veya ARB kullanılması ,
4. Alfa ve/veya beta blokerlerin kullanılması,
5. Santral etkili antihipertansifler (alfa metil dopa, klonidin) kullanılabilir,
6. Kısa-günlük diyaliz ya da uzun-gece diyalizi yapılabilir,
7. Diyalizat Na⁺ konsantrasyonu azaltılabilir,
8. Diyalizat Ca⁺⁺ konsantrasyonu azaltılabilir.

B. DİRENÇLİ HİPERTANSİYON

Bazı HD hastalarında volüm kontrolüne ve yoğun antihipertansif verilmesine rağmen dirençli bir hipertansiyon ile karşılaşılır. Bu durumda, şu olasılıklar araştırılmalıdır:¹

1. Hasta NSAİ ilaçlar kullanıyor mu?
2. Renovasküler HT var mı?
3. Antihipertansif ilaçlarını kullanıyor mu?
4. Polikistik böbrekli hastanın kistleri mi büyüdü?
5. Bir endokrin HT var mı?
6. İyi diyaliz yapılıyor mu?

Dirençli hipertansiyonda minoksidil kullanılabilir. Evinde ilaç almadığını düşündüğümüz hastalara, diyaliz seansı sonunda ilaçları doktor gözetiminde içirilebilir. Volüm kontrolüne uymayan ve ilaç kullanımına uyum sağlamayan HD hastası peritoneal diyalize transfer edilebilir. Peritoneal diyaliz hastalarında volüm kontrolünün ve dolayısıyla AKB kontrolünün daha iyi olduğu bir gerçektir. Uzun-yavaş HD veya gece diyalizi birer alternatiftir. Yaşamı tehdit eden HT durumlarında bilateral nefrektomi yapılabilir.^{1,26}

SONUÇ

İyi hemodiyaliz olanaklarının ve hastanın su-tuz uyumunun artması ile daha az antihipertansif ilaç kullanılsa da, birçok HD hastasında antihipertansif kullanmaya devam etmek zorundayız. Bu nedenle, diğer AKB kontrolü yöntemleri kadar, antihipertansifleri ve onların HD hastalarındaki etkilerini de bilmek çok önemlidir. Uygun antihipertansif tedaviyle HD hastasının morbidite ve mortalite oranlarının azaldığı bir gerçektir. İhtiyaç duyan hastalara uygun tedavinin verilmesinde geç kalmamak kadar, aşırı AKB düşmesinden de kaçınılması gerekir.

KAYNAKLAR

- Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacson E, et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33(3):498-506.
- Rocco MV, Flanigan MJ, Beaver S, Frederick P, Gentile DE, McClellan WM, et al. Report from the 1995 Core Indicators for Peritoneal Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1997;30(2):165-73.
- Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension* 2005;45(4):811-7.
- Stidley CA, Hunt WC, Tentori F, Schmidt D, Rohrscheib M, Paine S, et al. Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):513-20.
- London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Dame B, Metivier F, 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):2759-67.
- Foley RN, Agarwal R. Hypertension is harmful to dialysis patients and should be controlled. *Semin Dial* 2007;20(6):518-22.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
- Pickering TG. Target blood pressure in patients with ESRD: evidence based medicine or the emperor's new clothes. *J Clin Hypertens* 2006;8(5):369-75.
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Back G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the MDRD study. *Ann Intern Med* 2005;142(5):342-51.
- Saint-Remy A, Krzesinski JM. Optimal blood pressure level and best measurement procedure in hemodialysis patients. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1(3):235-44.
- Mendes RB, Santos SF, Dorigo D, Mansoor GA, Crowley ST, White WB, et al. The use of peridialysis blood pressure and intradialytic blood pressure changes in the prediction of interdialytic blood pressure in haemodialysis patients. *Blood Press Monit* 2003;8(6):243-8.
- Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(2):249-52.
- Coomer RW, Schulman G, Breyer JA, Shyr Y. Ambulatory blood pressure monitoring in dialysis patients and estimation of mean interdialytic blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1997;29(5):678-84.
- Schömg M, Eisenhardt A, Ritz E. Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis: normotensive blood pressure values are essential for survival. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(3):469-74.
- Tentori F, Hunt WC, Rohrscheib M, Zhu M, Stidley CA, Servilla K, et al. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc Nephrol* 2007;18(8):2377-84.
- 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):507-17.
- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney Int* 1998;54(2):561-9.
- Foley RN, Herzog CA, Collins AJ; United States Renal Data System. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002;62(5):1784-90.
- Blacher J, Staessen JA, Girend X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160(8):1085-9.
- Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):563-9.
- Sağlıker Y, Sağlıker HS, Özkaynak Sağlıker P. [Pharmacological management of hypertension treatment in dialysis patients]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(38):115-9.
- Charra B, Laurent G, Chazot C, Calemard E, Terrat JC, Vanel T, et al. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 2):16-9.
- Chazot C, Charra B, Laurent G, Didier C, Vo Van C, Terrat JC, et al. Interdialysis blood pressure control by long haemodialysis sessions. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(6):831-7.
- Agarwal R. Systolic hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2003;16(3):208-13.
- Griffith TF, Chua BS, Allen AS, Klassen PS, Reddan DN, Szczech LA. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1260-9.
- Hörl MP, Hörl WH. Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2004;17(4):288-94.
- Leypoldt JK, Cheung AK, Delmez JA, Gassman JJ, Levin NW, Lewis JA, et al. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002;61(1):266-75.
- Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, Seliger S, Ball A, Stehman-Breen C. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002;61(6):2157-64.
- Tepel M, Giet MV, Park A, Zidek W. Association of calcium channel blockers and mortality in haemodialysis patients. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(5):511-5.
- Selgas R. Preservation of renal function: the spectrum of effects by calcium channel blockers. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(9):2415-6.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1):S1.
- Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, Beberashvili I, Sharist M, Averbukh Z, et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(5):1023-9.
- Takeda T, Hoshida S, Nishino M, Tanouchi J, Otsu K, Hori M. Relationship between effects of statins, aspirin and angiotensin II modulators on high-sensitive C-reactive protein levels. *Atherosclerosis* 2003;169(1):155-8.
- Agarwal R, Lewis R, Davis JL, Becker B. Lisinopril therapy for hemodialysis hypertension: hemodynamic and endocrine responses. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1245-50.
- Amore A, Guarnieri G, Atti M, Schena FP, Coppo R. Use of alkaline rinsing solution to prevent hypersensitivity reactions during hemodialysis: data from a multicentre retrospective analysis. *J Nephrol* 1999;12(6):383-9.
- Hirakata H, Onoyama K, Iseki K, Kumagai H, Fujimi S, Omae T. Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1984;4(6):355-60.
- Abu-Alfa AK, Cruz D, Perazella MA, Mahnen-smith RL, Simon D, Bia MJ. ACE inhibitors do not induce recombinant human erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1076-82.

38. Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, Szlag JC, Aldigier JC, Leroux-Robert C, et al. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis* 2001;38(3):510-7.
39. Shibasaki Y, Masaki H, Nishiue T, Nishikawa M, Matsubara H, Iwasaka T. Angiotensin II type 1 receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 2002;90(3): 256-61.
40. Tepel M, van der Giet M, Zidek W. Efficacy and tolerability of angiotensin II type 1 receptor antagonists in dialysis patients using AN69 dialysis membranes. *Kidney Blood Press Res* 2001;24(1):71-4.
41. Schiffil H, Lang SM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors but not angiotensin II AT 1 receptor antagonists affect erythropoiesis in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron* 1999;81(1):106-8.
42. Schwarzbeck A, Wittenmeier KW, Hällfritsch U. Anaemia in dialysis patients as a side-effect of sartanes. *Lancet* 1998;352(9124):286.
43. Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Keles S, Bilen H. The effect of high dose losartan on erythropoietin resistance in patients undergoing haemodialysis. *Panminerva Med* 2003; 45(1):59-62.
44. Agarwal R. Supervised atenolol therapy in the management of hemodialysis hypertension. *Kidney Int* 1999;55(4):1528-35.
45. Ross EA, Pittman TB, Koo LC. Strategy for the treatment of noncompliant hypertensive hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2002; 25(11):1061-5.
46. Chen J, Gul A, Sarnak MJ. Management of intradialytic hypertension: the ongoing challenge. *Semin Dial* 2006;19(2): 141-5.
47. Dorhout Mees EJ. Rise in blood pressure during hemodialysis-ultrafiltration: a "paradoxical" phenomenon? *Int J Artif Organs* 1996;19(10): 569-70.