

# Kronik Böbrek Hastalığına Merkezi Sinir Sistemi Cevabı

## Central Nervous System Response to Chronic Kidney Disease

Güray OKYAR<sup>1</sup>, Dursun Alper YILMAZ<sup>2</sup>, Mehmet Salih YILDIRIM<sup>3</sup>, Metin YILDIZ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>3</sup> Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Doğubayazıt Ahmed-i Hani Meslek Yüksekokulu, Ağrı, Türkiye

<sup>4</sup> Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sakarya, Türkiye

### Özet

İnsan nüfusunun yaşlanması nedeniyle kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi hastalıkların prevalansı her geçen yıl artmaktadır. Kronik böbrek hastalığı, böbrek yapısı ve işlevini etkileyen heterojen bozuklukları ifade eden genel bir terimdir. Glomerüler filtrasyonda azalmayı takriben böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlamakta yetersizliğinde, metabolik ve endokrin fonksiyonlarında kronik ve progresif bozulma durumu olarak tanımlanabilmektedir. KBH sıklıkla yaşlıları etkilemektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte böbreklerde birtakım yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar. Dolayısıyla, gelecekte hafif ve orta dereceli KBH'dan muzdarip hasta sayısının artması beklenmektedir. KBH, kalp ve beyin gibi diğer organlara zarar veren derin metabolik ve hemodinamik değişikliklere yol açar. Merkezi sinir sistemi anormallikleri ve bilişsel eksiklik, KBH'nın şiddeti ile ilerlemekte ve çoğunlukla hemodiyaliz hastaları arasında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bireyleri sosyo-ekonomik yönden etkilemektedir. Hastalarda KBH risk faktörlerinin erken tanınması temel noktayı oluşturmaktadır. Bu nedenle, risk altındaki gruplarda uygulanacak olası önleyici ve koruyucu tedavilerin tespiti ve hastalığın tedavisi için bu mekanizmaların incelenmesi gerekmektedir. Bu derleme, ilgili mekanizmalar hakkında mevcut bilgileri sunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Fonksiyonel beyin değişiklikleri, Nörobilişsel yetenek, Renal replasman yöntemleri

### Abstract

Due to the aging of the human population, the prevalence of chronic diseases such as chronic kidney disease (CKD) is increasing every year. Chronic kidney disease is a general term that refers to heterogeneous disorders that affect kidney structure and function. Decrease in glomerular filtration can be defined as chronic and progressive deterioration in fluid-solute balance, metabolic and endocrine functions of the kidney. CKD often affects the elderly. With the advancement of age, some structural and functional changes occur in the kidneys. Therefore, the number of patients suffering from mild and moderate CKD is expected to increase in the future. CKD leads to the deep metabolic and hemodynamic changes that damage other organs, such as the heart and brain. Central nervous system abnormalities and cognitive deficits progress with the severity of CKD and occurs mostly among hemodialysis patients. It also has great socio-economic effects on individuals. Since symptoms of CKD are not often found in patients, early recognition of risk factors is the main point. For this reason, it is necessary to identify possible protective and preventive treatments to be applied in at-risk groups and to examine these mechanisms for the treatment of the disease. This review provides available information on the relevant mechanisms.

**Keywords:** Functional brain changes, Neurocognitive ability, Renal replacement methods

**Yazışma Adresi:** Dursun Alper YILMAZ, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Telefon:** +905394795854

**Email:** alper96@outlook.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-9618-9279, 0000-0001-8096-5504, 0000-0003-2632-4583, 0000-0003-0122-5677

**Geliş tarihi:** 16.04.2021

**Kabul tarihi:** 05.05.2021

**DOI:** 10.17517/ksutfd.917658

## GİRİŞ

“Sinsi”, kronik böbrek hastalığının (KBH) birçok komplikasyonunu basit bir şekilde tanımlayabilen bir sıfattır. KBH, kalp ve beyin gibi pek çok organa zarar verebilen derin metabolik ve hemodinamik değişikliklere sebep olur. KBH, glomerüler filtrasyon hızının 1.73 m<sup>2</sup> başına 60 ml/dk'dan az olması, en az 3 aylık böbrek hasarı belirteçleri veya her ikisi ile birlikte gösterilen böbrek fonksiyonunda azalma olarak tanımlanabilmektedir (1).

KBH, toplum sağlığı için büyük bir tehlike arz etmektedir. Avrupada %3.3 ile %17.3 arasında değişiklik gösterebilen bir etkiye sahiptir (2) ve giderek yaygınlığı artma eğilimindedir (3). Bu etki, özellikle belirli iki hastalığın toplumsal yaygınlığının artması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Böbrek yetmezliğinin ana nedenleri: diabetes mellitus ve arteriyel hipertansiyondur (4). Hastalığın ilerlemesi yavaştır, ancak böbrek fonksiyonunun kademeli olarak azalması böbrek yetmezliğine sebep olmakta ve böbrek replasman tedavisine başlanılmasını zorunlu kılmaktadır.

Kardiyovasküler ve nörolojik KBH komplikasyonları beraberinde morbidite ve mortaliteyi getirmektedir. İnme, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerindedir (5) ve KBH hastaları arasında görülme sıklığı KBH olmayanlara göre 5-30 kat daha yüksektir (6). Özellikle diyalizin başlamasından sonra yüksek atriyal fibrilasyon prevalansı ile güçlü bir etkileşim göstermektedir (7). Glomerüler filtrasyon azaldıkça böbrekler daha az metaboliti ortadan kaldırır ve sonuç olarak biriken nörotoksinler nöronal hasara ve üremik ensefalopatiye yol açar (8). Semptomlar, hafif bilişsel bozukluktan nöbetler ve koma gibi şiddetli semptomlara kadar değişebilir (9).

Üremik toksinler, anemi, oksidatif stres, inflamasyon ve hiperhomosisteinemi, KBH'ye özgü geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleridir. Üremik toksinler; arteriyel hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin (10,11) yanı sıra vasküler hasara sebep olmakta, endotel disfonksiyonuna sebebiyet vermekte ve serebral arterleri de etkileyen ateroskleroz oluşumunun hızlanmasına neden olmaktadır (11,12).

Bu risk faktörleri demans gelişiminde de önemli rol oynamaktadır (12). Herhangi bir seviyedeki bilişsel bozukluk, KBH hastalarının %80'ini etkileyebilir (13). Biliş düzeyi kötüleştikçe hasta ve yakınlarının yaşam kaliteleri düşer ve hastaların ölüm oranı artar (14).

Son dönem böbrek hastalığında (SDBH), bireyi hayatta tutmak için renal replasman tedavisi uygulanmalıdır. Hemodiyaliz (HD), bunlardan en sık uygulanan yöntemlerdendir. Öte yandan, HD kendi başına merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde birçok etkiye de sahiptir. Örneğin; diyaliz dengesizliği sendromu, bireyler için en tehlikeli ve sebebi henüz tam olarak anlaşılamamış durumlardan biridir (15). HD hastaları arasında demans prevalansının normal popülasyona göre yüksek olduğu ayrıca risk faktörlerinin kadın cinsiyete sahip olma, ileri yaş ve daha yüksek C-reaktif protein seviyesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (16).

Bilişsel bozulma, HD hastalarında birçok farklı formda yaygın olarak kendini göstermekte ve hastalar genellikle aynı anda birden fazla eksiklik yaşamaktadırlar. İleride yapılacak çalışmaların, bilişsel gerileme için risk faktörlerini belirlemeye odaklanması gerektiği ifade edilmiştir (17).

SDBH varlığı ve hemodiyaliz tedavisi beyin üzerinde güçlü zararlı etkilere sahiptir (18). Bu etkiler genellikle hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi diğer mekanizmalara nispeten daha baskındır.

KBH hastalarında MSS değişikliklerinin etiyojisi oldukça karmaşıktır; bunların anlaşılması ve risk faktörlerinin önlenmesi tedavinin ilk aşamasını oluşturmaktadır. Bu derlemenin amacı, KBH hastalarında MSS değişikliklerin nedenlerini ve etkilerini anlamak için gerekli olan mekanizmaların gözden geçirilmesidir.

## KOGNİTİF BOZUKLUK

### Genel Popülasyon

Bilişsel bozulma; hafıza, yürütme işlevi, dikkat, bilgi işleme hızı, algısal motor yetenek veya dil gibi alanların bir veya birkaçında görülen performans düşüklüğü durumudur (19). Fakat bir dereceye kadar bilişsel performansın düşmesi normal yaşlanmanın tipik bir örneğidir. Genel olarak demans, edinilmiş bilişsel bozukluk; sosyal ve/veya mesleki işlevselliği tehlikeye atacak kadar şiddetli hale geldiğinde teşhis edilir. En yaygın demans türleri: Alzheimer hastalığı, Vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve Frontotemporal demanstır. Bunlara ek olarak Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Creutzfeldt-Jakob hastalığı ve Pick hastalığı gibi diğerleri, ilerleyici geri dönüşü olmayan demansa yol açabilir. Tersinir demansa sebep olabilecek durumlar arasında beyin tümörleri, kafa yaralanmaları, metabolik değişiklikler, beslenme yetersizlikleri, kronik alkol kullanımı ve

diğerler bazı durumlar yer almaktadır (20). Hafif bilişsel bozukluk ise (HBB), temelde korunmuş fonksiyonel yeteneklere sahip, normal biliş ve demans arasında kalan bir ara durumdur (21).

Demans prevalansı ilerleyen yaşla birlikte artmakta ve 65 yaşından sonra her beş yılda bir görülme oranı iki katına çıkmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde 65 yaş ve üstü hastalarda görülme sıklığı ise %5-10'dur ve erkeklerden daha sık kadınları etkilemektedir. HBB prevalansının belirli bir noktada belirlenmesi güçtür, çünkü bu tespit HBB'nin kesin tanımlarına ve alt tiplerine bağlı olarak değişiklik gösterecektir (21). Bu durumu teşhis etmek için klinisyenler, Amerikan Psikiyatri Birliği Teşhis ve İstatistik El Kitabının (DSM-5) beşinci baskısı gibi standartlaştırılmış bir çerçeve kullanmaktadırlar. DSM-5 terminolojisine uygun olarak, Majör Nörobilişsel Bozukluk demansa, Hafif Nörobilişsel Bozukluk ise HBB'ye karşılık gelmektedir. İleri (demans durumunda) veya düşük düzeyde (HBB durumunda) bozukluk, klinisyenler veya güvenilir araştırmacılar tarafından gözlenmeli ve bu veriler, objektif değerlendirmeler ile belgelenmelidir (19).

Dünya çapında demans ve HBB'den etkilenen kişilerin sayısı giderek artmaktadır. Demansın aksine HBB, günlük yaşam aktivitelerine önemli ölçüde müdahale etmemektedir. Teşhis açısından ise, yüksek riskli hastaların erken teşhisi gibi kolaylıklar sağlamaktadır. Bu, potansiyel olarak geniş bir terapötik pencere açılmasına ve değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması, teşhisi ve tedavisinde önemli adımlar atılmasına olanak sağlamaktadır (22).

### Kronik Böbrek Hastalığı

KBH, bilişsel gerilemenin oluşmasında önemli ve bağımsız bir somatik risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Genel popülasyonda HBB prevalansının %7-26 olduğu tahmin edilmektedir. İlerlemiş KBH olan hastalarda (Evre 4- 5) HBB prevalansı % 16-38'dir (23). Hemodiyaliz hastalarında ise HBB prevalansı %26-60 olarak tespit edilmiştir (23).

Altı yüz yirmi iki katılımcıyı içeren bir çalışmada, kademeli olarak azalan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (KBH şiddeti) ile birlikte HBB riskinin arttığı saptanmıştır (24). Genel olarak, diyaliz öncesi ve transplantasyon öncesi görülen bilişsel eksiklik oluşumunun, iyi bakılan ve felçli bireylerin bulunmadığı toplumlarda nispeten daha az olduğu görülmüştür (25). Ancak SD-BH'ye ulaşan hastalar arasında, demans oranları, aynı yaştaki genel popülasyondan daha yüksek oranda bulunmuştur (26).

### Renal Replasman Yöntemleri

Türkiye'de böbrek replasman tedavisi olan kişi sayısı her geçen yıl artmakta ve bunun bir sonucu olarak 2014 yılının sonu dâhil olmak üzere 71.318 kişinin böbrek replasman tedavisi aldığı görülmektedir. Son dönem böbrek hastalığı prevalansı 1 milyonda 918, insidansı ise 147 şeklinde tespit edilmiştir. HD (%78.4) oran ile en çok tercih edilen tedavi yöntemi olup, bunu sırasıyla transplantasyon (%15.6) ve periton diyalizi (PD) (%6.0) yöntemleri izlemektedir (27). İlerlemiş KBH'si olan diyaliz hastalarına göre HD hastalarında bilişsel gerileme daha hızlıdır. Kognitif işlevler ise PD hastalarına göre HD hastalarında daha hızlı bozulmaktadır (28). Peki, HD ile tedavi edilen hastalarda kognitif bozukluk neden daha fazladır?

Bunun bir açıklaması, böbrek fonksiyonunun azalmasıyla konsantrasyonları yükselen küçük molekül ağırlığına sahip üremik toksinlerin seviyeleridir. Bu maddelere örnek olarak İndoksil-sülfat, p-kresil sülfat, asimetrik ve simetrik dimetilarginin (SDMA, ADMA) ve trimetilamin N-oksit (TMAO) örnek olarak verilebilir (29-32).

Asimetrik dimetilargininin (ADMA, suda çözünür küçük bir üremik toksin) kan konsantrasyonu, HD'de PD hastalarına göre daha fazla, yaklaşık 2 ila 8 kat artmış olduğu bulunmuştur (33). ADMA, endojen bir nitrik oksit sentaz inhibitörüdür. Bu nedenle artan seviyeleri endotel disfonksiyonuna işaret eder. Yirmi bir üremik bileşiğin incelendiği bir başka çalışmada ise, üremik toksinlerle ilişkili serebro-renal etkileşim raporları özetlenmiş ve bileşikler arasında ürik asit, indoksil sülfat, p-kresil sülfat, interlökin 1-P, interlökin 6, TNF-a ve parathormonun (PTH) büyük olasılıkla serebro-renal disfonksiyonu etkilediği sonucuna varılmıştır (34).

Periton diyalizinde periton zarının yüksek geçirgenlik oranına sahip olması üremik toksinlerin hemodiyalize göre daha çok temizlenebilmesini sağlar (35). Bununla birlikte, proteine bağlı üremik toksinlerin plazma seviyeleri, HD hastalarına kıyasla PD hastalarında daha düşüktür (36). Glikasyon içermeyen ürünlerin plazma konsantrasyonu PD hastalarında 18 kat, HD hastalarında 40 kat artmıştır (37). Bu durum, PD hastalarındaki daha iyi rezidüel böbrek fonksiyonuna bağlı olarak açıklanabilmektedir (38). Diğer bir olası açıklama, HD hastalarında bağırsak mikrobiyomunun değişmesi ve artan toksin üretimidir (39).

Konvansiyonel HD'nin bilişsel gerilemeye sebep olmasını açıklayabilecek bir diğer mekanizma, özellikle anürik hastaları, artmış arteriyel sertliği ve kalp yetmez-

liği olan bireyleri etkileyen intradiyalitik hipotansiyondur (40). Kan basıncındaki değişiklikler akut serebral iskemide ataklarına neden olabilir. Bununla birlikte, kan basıncı kendi başına serebral iskeminin zayıf bir belirleyicisidir. Bunun nedeni ise, serebral otoregülasyonun değişken alt limitleri ve oksijen ekstraksiyonunu artırma yeteneğinin değişmesidir (41).

Hemodiyaliz seansları aynı zamanda akut bilişsel gerileme durumları (geri döndürülebilir olmasına rağmen, genellikle uzun vadeli bilişsel performans üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olan deliryum gibi) riskini de beraberinde getirir (42). Deliryumun nedeni üremik toksinlerin neden olduğu nöronal hasar, serebrovasküler iskemik lezyonlar, oksidatif stres, kronik inflamasyon, anemi, elektrolit dengesizlikleri ve hiperparatiroidizm gibi çeşitli faktörlere atfedilmiştir (43). Ayrıca deliryum sıklıkla KBH olan hastalarda, özellikle diyalize başlama döneminde gelişmektedir (44). Bu durum, diyalize başlamadan önce hastalık seyri hızla kötüleşmesi, diyaliz için kateter kullanımı ve diyalize başladıktan hemen sonra diyaliz dengesizliği sendromu gibi çeşitli nedenlerle açıklanabilir.

Bilişsel performansın böbrek transplantasyonu sonrası düzelme gösterdiği görülmüştür. Bununla birlikte, bu nakil sonrası hastaların bilişsel performansı, sağlıklı bir gruba kıyasla daha kötü kalmakta ve klasik biyokimyasal stres parametreleri, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda stresi ayırt etmek için yararlı olmamaktadır (45).

## SEREBRAL OKSİJENİZASYON VE KAN AKIMI

### Serebral Oksijenasyon ve Serebral Kan Akışının Belirleyicileri ve Ölçümü

Beynin oldukça yüksek bir metabolizma hızı vardır (dakikada yaklaşık 50 ml oksijen kullanır), bu da insan vücudunun dinlenme halindeki toplam oksijen tüketiminin %20'sine eşittir. Enerjinin çoğu, sodyum-potasyum ATPaz ile iyon homeostazını sürdürmek, proteosentez ve nörotransmitterlerin sentezi için kullanılmaktadır. Bu nedenle beyin, aerobik metabolizmaya (glikoz ve oksijen tedarikine) muhtaçtır. Metabolik yetersizlik, onu hipoksiye karşı savunmasız bırakır. Dokunun metabolik talebi, serebral kan akışını (SKA) etkileyen faktörlerden biridir. Serebral oksijenizasyonun (srSO<sub>2</sub>) ana belirleyicileri, arteriyel oksijen konsantrasyonu, kan oksijen taşıma kapasitesi (hemoglobin konsantrasyonu), serebral kan akışı ve serebral oksijen tüketimidir. Serebral enerji metabolizmasının geleneksel belirleyicileri ise serebral

metabolik oksijen hızı (SMO<sub>2</sub>H), SKA ve venöz kan oksijenasyonu (46).

Beyin dokusu oksijenlenmesini ölçmenin yeni bir yöntemi yakın kızılötesi spektroskopidir (NYKÖS). Non-invaziv transkütan bir yaklaşım kullanır. Ortaya çıkan değer, bölgesel oksijen saturasyonu (bSO<sub>2</sub>), venöz, arteriyel ve mikro sirkülasyon oksijen saturasyonunu birleştirir. Bu yöntem, yoğun bakım ünitelerinde veya anestezi sırasında izlem amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (47).

### Genel Popülasyon

SKA doğumda yaklaşık 50 ml/100g/dk'dır, ortalama değer (70 ml/100g/dk) 5 yaş civarında pik yapar. Daha sonra SKA, 50 ml/100g/dk'lık normal ortalama yetişkin değerine yavaşça düşmeye başlar ve bu değerine yaklaşık 19 yaşında ulaşır (48). Beyaz maddenin ortalama SKA'sı yaklaşık 20 ml/100g/dak. iken gri maddenin perfüzyonu yaklaşık 80 ml/100g/dak. ile daha yüksek bir değerdedir (49). Sağlıklı yaşlanma sırasında SKA, özellikle kortikal bölgelerde giderek azalmaktadır (50). Azalan beyin metabolizması (51) kan basıncının yükselmesi (52) ve/veya beyin damarlarındaki patolojik değişiklikler altta yatan sebepler olarak sayılabilir (53).

SMO<sub>2</sub>H'nin yaşa bağlı değişiklik gösterdiği ve yaşlı kişilerde daha yüksek oksijen ekstraksiyon oranı olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, yaşlı popülasyonda beyindeki oksijen talepleri ile arz arasında belirli bir orantısızlık olduğu sonucunu çıkarmıştır (54).

### Kronik Böbrek Hastalığı

Yakın zamanda yapılan araştırmalar, non-invaziv yakın kızılötesi spektroskopi (NYKÖS) ile ölçüldüğünde, KBH'li hastaların sağlıklı popülasyona göre önemli ölçüde daha düşük serebral oksijenasyona sahip olduğunu göstermiştir (55-59). (Tablo 1).

HD ile tedavi edilen hastalar, PD ile tedavi edilen hastalara göre daha düşük bölgesel oksijen saturasyonuna (bSO<sub>2</sub>) sahip olduğu saptanmıştır. Hemodiyaliz seansından önce ve sonra bSO<sub>2</sub>'de anlamlı bir fark yoktur (58,59). Ancak hemodiyaliz sırasında beyin oksijenasyonu stabil değildir, yapılan çalışmalar bSO<sub>2</sub> değerlerinin hemodiyaliz başladıktan sonra düştüğünü ve 35.dakikada minimuma ulaştığını göstermiştir (55). Ayrıca, hemodiyaliz döngüsü sırasında SKA miktarı %10-15 oranında düşebilir (60). Hızlı sıvı çıkarma sırasında meydana gelen bu hemodinamik değişiklikler beyin hipoksisinden sorumlu olabilir (55) ve bilişsel gerilemeye sebep olabilirler.



**Tablo 1. YKÖS ile ölçülen kronik böbrek hastalığı hastalarında serebral oksijenasyon sonuçları**

Yazar	Yıl	Hasta	Hasta Grubu (%)	Kontrol Grubu (%)	p-değeri
Ito ve ark.	2015	54	50±2	69±2	<0.001
Hoshino ve ark.	2014	18	56±1	70±3	<0.001
Malik ve ark.	2017	27	52±11	68±7	<0.0001
Prohovnik ve ark.	2007	7	41±13	70±2	<0.01
Ookawara ve ark.	2021	193	49.5±9.8	53.8±8.3	<0.001

YKÖS: Yakın kızılötesi spektroskopisi

Daha düşük bSO<sub>2</sub> bağımsız olarak daha yüksek pH, daha uzun HD süresi ve daha düşük serum albümin konsantrasyonu ile ilişkilidir. bSO<sub>2</sub> ayrıca diabetes mellituslu hastalarda (57) ve kalp yetmezliğinde (61) daha düşüktür. pH'nin düşmesi serebral arterlerin genişlemesini (62) sağlayarak serebral kan akışının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenlerle bSO<sub>2</sub>'nin pH değişiklikleriyle ilişkisi oksijen dağıtımındaki değişikliklerle açıklanabilmektedir (57).

HD'den önce SDBH hastalarında daha düşük bSO<sub>2</sub> ve daha düşük serebral kan akışı olduğu bildirilmiştir. İnterdiyalitik aralıkta SKA normal seviyesinin %60'ına düşmüş ve HD prosedürü ile bir kez daha restore edilmiştir (56). SKA, interdiyalitik interval sırasında normal seviyesinin %60'ına gerilemiş ve bir kez daha HD prosedürü ile onarılmıştır. Son çalışmalar, düşük glomerüler filtrasyon hızının (GFH) düşük SKA ile ilişkili olduğunu göstermektedir (63). Bunun nedeni, beyin otoregülasyonunun bozulması ve/veya ADMA gibi serebral damarların vazokonstriksiyonuna neden olabilen vazoaktif maddelerin birikmesidir (33).

Bununla birlikte, bazı çalışmalar, hem diyaliz olmayanlarda (63,64) hem de diyaliz tedavisi gören KBH hastalarında artmış ya da azalmamış SKA gözlemlemiştir. Artan SKA, büyük olasılıkla anemiye bağlı olarak kandaki oksijen taşıma kapasitesinin azalmasının sonucudur (65). Bu açıklama, anemi tedavisinden sonra SKA'nın düzelmesi ile de desteklenmektedir. Diğer olası açıklama ise bozulmuş serebrovasküler otoregülasyonu içermektedir (63). Bunlara ek olarak, bu durumun beyin "aşırı perfüzyonu", su tutulumu, anemi ve arteriyovenöz erişim nedeniyle KBH hastaları için tipik olan hiperkinetik dolaşımın bir sonucu olduğudur.

Hem serebral hipoperfüzyon hem de hiperperfüzyon, beyin hasarına sebep olabilir. İlki iskemiyeye, ikincisi ise kan beyin bariyerinin (KBB) bozulmasına ve ardından beyaz madde (BM) dejenerasyonuna sebep olmaktadır (66).

## KAN BEYİN BARIYERİ

### Kan Beyin Bariyerinin Fizyolojisi

Ortalama bir insan 70 kg ağırlığındadır ve dinlenme durumunda dakikada 250 ml O<sub>2</sub> tüketir. Ortalama bir insan beyni ise 1400 gr ağırlığında olup (toplam vücut ağırlığının ~%2'si) dakikada ~49 ml O<sub>2</sub> veya dinlenme sırasında tüketilen toplam vücut oksijenininin %20'sini tüketir. Bu orantısızlık, beynin yüksek derecede perfüze olan bir organ olduğunu, besin ve oksijen arzına büyük ölçüde bağımlı olduğunu göstermektedir (67). Kan beyin bariyerinin işlevi (**Şekil 1**), MSS mikro ortamını stabil tutmak ve nörotoksik metabolitlerin, kan hücrelerinin ve patojenlerin girişini önlemektir (68).

KBB; endotel hücreleri, perisitler, astrosit uç ayaklar, internöronlar ve bağışıklık hücreleri tarafından oluşturulur. Endotel hücreleri temel bileşendir. KBB bütünlüğünü ve homeostazı sağlayan belirli özelliklere sahiptirler. İnsan vücudunun diğer bölümlerinden farklı olarak, buradaki kılcal damarlar deliksizdir ve bitişik hücreler, sıkı bağlantıları oluşturan protein kompleksleri tarafından birbirine kapatılır (**Şekil 1**).

1. Endotel hücreleri (EH), moleküllerin, iyonların ve hücrelerin KBB aracılığıyla hareketini düzenler. 2. EH'nin sıkı kavşakları paraselüler hareketi (pasif difüzyon) sınırlar ve polarize bir şekilde moleküler taşıma için gerekli olan EH'nin polarizasyonuna neden olur. 3. Vasküler bazal membran ek bir bariyer sağlar. Endotel hücrelerinin perisitler ve astrositler ile entegrasyonunu sürdürür. Ayrıca, vasküler taban zarı, hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimlerini sağlar. 4. Perisitler, embriyogenez sırasında KBB'nin oluşumuna katılır. Kontabilite yetenekleri, kılcal düzeyde kan akışını düzenlemelerine izin verir. Diğer işlevleri ise anjiyogenezin düzenlenmesi, vasküler stabilite, kök hücre benzeri aktivite ve makrofaj benzeri fagositozudur. 5. Astrositler serebral kan akışını koordine eder. Ayrıca, astrositler, hücre dışı pH yönetimi, su taşınması, ozmotik denge

ve antioksidan sistem gibi nöral mikro çevrenin korunmasıyla ilgili birçok işleve sahiptir. 6. Bağışıklık hücrelerinin MSS'de iki ana vazifesi vardır. Perivasküler makrofajlar fagositler olarak görev yapar ve birinci sıra bağışıklık sağlar. Mikroglial hücreler, fagositozun yanı sıra, proenflamatuvar yanıtı ve nörotrofik yollara katılır. 7. Nöronlar, değişen oksijen ve besin konsantrasyonlarını tespit eder. Nöronlar, sinyalleri damarlara internöronlar ve astrositler aracılığıyla ileterek, tedarik gereksinimlerine bağlı olarak vasküler yanıtı etkiler.

Endotel hücreleri, düşük pinositik aktiviteye sahiptir, bu da moleküllerin KBB'den vezikül aracılı transselüler geçişini önemli ölçüde azaltır. Ayrıca endotel hücreleri; besinlerin hücre içi akışını düzenleyen ve atık ürünlerin dışarı çıkışını sağlayan yüksek miktarda spesifik taşıyıcılara sahiptirler (69). Endotel hücrelerindeki yüksek mitokondri konsantrasyonu, taşıyıcılar için enerji sağlanmasını ve MSS homeostazının sürdürülmesini sağlar (70).

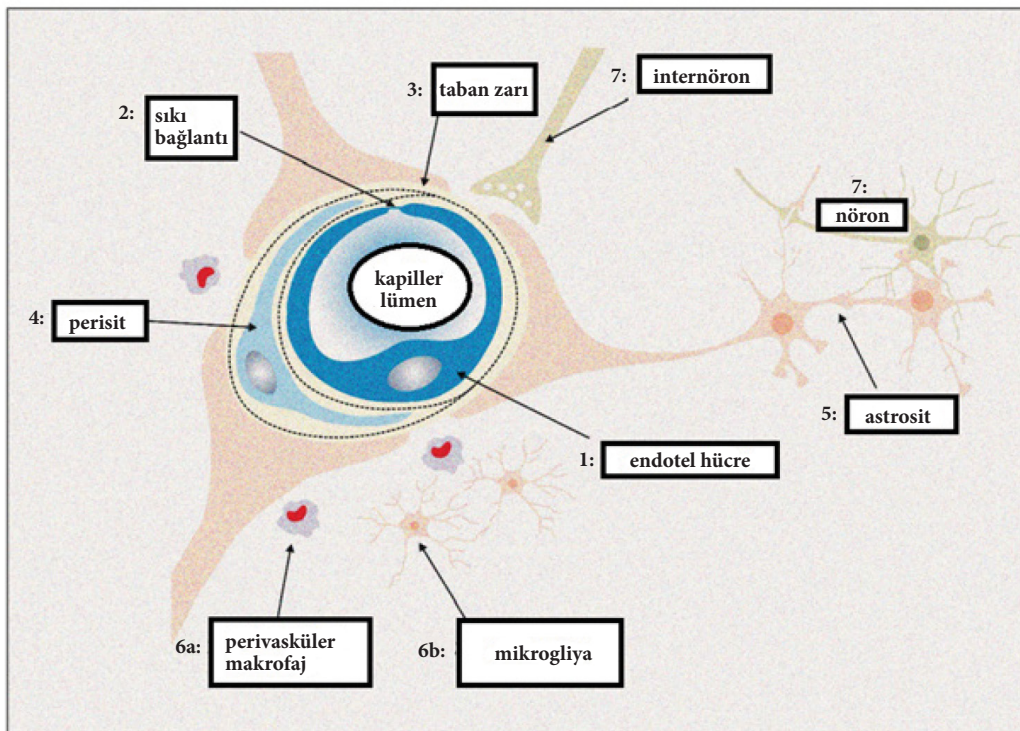
Endotel hücrelerinin lümen dışı yüzeyi, bir vasküler taban zarı ile çevrilidir. Endotel hücreleri, perisitler ve astrositler tarafından salgılanan hücre dışı bir protein ağıdır. Bazal membrana gömülü olan perisitler (Şekil 1), kan damarlarının abluminal yüzeyini tam olarak kapatmayan hücrelerdir. Hem doğrudan fiziksel temas hem de parakrin sinyalleme yoluyla komşu hücrelerle iletişim kurar ve KBB düzenlemesine katılırlar (71).

Astrositler (Şekil 1), MSS'nin destekleyici hücrelerini ifade etmektedir. Bu özelleşmiş glial hücreler, hücre zarlarının uç ayaklar adı verilen ayak benzeri uzantılarına sahiptirler. Uç kısımlar hem endotel hücrelerini hem de nöronal süreçleri kapsar. Bu nedenle astrositler, nöronları ve damarları; hem fiziksel hem de işlevsel olarak birbirine bağlayan bir köprü görevi görürler (72).

Bu yapılar; nöronlar, internöronlar ve bağışıklık hücreleri (mikroglia ve perivasküler makrofajlar) ile birlikte nörovasküler ünite adı verilen dinamik çok hücreli bir yapı oluşturur. (Şekil 1). İçerideki karmaşık etkileşim, beynin normal işlevi için gerekli olan oldukça etkili bir sistemle sonuçlanmaktadır. Nörovasküler ünitenin herhangi bir düzeyde bozulması, nöronal fonksiyonlar üzerinde doğrudan etkilere sebep olabilir (73). KBB'nin bozulması; iskemik inme, epilepsi ve nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Ayrıca KBB; uzun süren açlık, hepatik yetmezlik, MSS enfeksiyonları, sepsis, intrakraniyal kitle ve travma gibi durumlarda da bozulma eğilimindedir (68,74).

### Kronik Böbrek Hastalığı ve Kan Beyin Bariyeri

KBB'nin bozulması ile KBH arasındaki ilişkiye dair veriler sınırlıdır. KBH'nin fareler üzerinde yapılan modeli, KBB bütünlüğünü ve davranışsal anormallikleri incelemek için geliştirilmiştir (75). Albümin bağlı Evans mavisi, farelerin kan dolaşımına enjekte edilmiş ve bu



Şekil 1. Kan beyin bariyerinin yapısı ve organizasyonu

madde beyin parankiminde KBB'nin bozulmasına kaynak olarak gösterilmiştir. Ayrıca KBH'li farelerde psikomotor ve davranışsal anormallikler ortaya çıkmıştır. Diğer bir hayvan modeli çalışması, üremik KBH sıçanları arasında sıkı kavşak proteinlerinin erozyonunu göstermiştir (76). Diyaliz hastalarında olduğu gibi konsantrasyondaki üre, aktin hücre iskeletine zarar verir ve bir sıkı bağlantıların proteini olan klaudin-5 salınımını azaltır (77).

Ancak KBB'ye zarar verebilecek tek faktör üre değildir. Sistemik enflamasyona (arteriyel hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi gibi) ve kronik serebral hipoperfüzyona neden olan, KBH ile ilişkili komorbiditeler sürece dahil edilebilir (78-80). KBB'nin artan geçirgenliği; zehirli ajanların, sitokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin MSS'ye sızmasına izin verir (76) ve bunlar nöroinflamasyona sebep olabilirler. Nörovasküler ünitenin disfonksiyonu, SKA otoregülasyonunu bozup SKA'da azalmaya ve iskemik hasara neden olabilir (73).

HD hastalarında nörovasküler eşleşme bozuklukları olduğunu bildirilmiştir (81). Ayrıca, nörovasküler ünitenin disfonksiyonu, nörovasküler ünite hücreleri tarafından trofik faktörlerin üretimini azaltabilir ve nörotoksik moleküllerin ve  $\beta$  amiloid ve tau proteini gibi bazı proteinlerin klirensini değiştirebilir (82).

Beyinde biriken üremik toksinler, beyin-kan akışı taşıyıcısını (organik anyon taşıyıcı 3) inhibe eder. Bu taşıyıcı, indoksil sülfat (muhtemelen hippurik asit ve 3-Karboksi-4-metil-5-propil-2-furanpropionat, indoleasetat gibi diğer bazı üremik toksinler) ve nörotransmitter metabolitlerinin dışarı akışını sağlar. Beyin omurilik sıvısı-kan akışı taşıyıcısı (Organik katyon taşıyıcı 3) beyinde artan üremik toksin konsantrasyonları ile inhibe edilir. Bu taşıyıcı, kreatinin akışını sağlar (83).

Bazı guanidino bileşikleri, glutamaterjik yolları aktive eder ve GABAerjik inhibisyonda rol oynar. Bu patolojik süreç, eksitotoksisite, sinir hücresi ölümüne yol açabilmektedir. İndoksil sülfat, glial hücrelerde oksidatif stres ve inflamatuvar araçları indükler. İndoksil sülfat ayrıca glial hücrelerin (astroitler ve karışık glial hücreler) işlevini değiştirir ve MSS üzerinde toksik etki ile çeşitli sitokinlerin ve proinflamatuvar enzimlerin üretimini artırır (84). Metilguanidin, büyük olasılıkla mitokondriyal kalsiyum homeostazında değişikliklerle ve astroitlerde  $H_2O_2$ 'nin proapoptotik etkisiyle nörodejenereyona sebep olmaktadır (85). Kinolinik asit (üremik toksin ve beyin endojen eksitotoksin) bir nörotoksin ve proinflamatuvar araçtır. Bu etkisi KBB bütünlüğünü

değişmesine sebep olmaktadır. Ayrıca, kinolinik asit bir gliotoksindir ve N-metil-D-aspartat reseptörlerinin (NMDAR) aşırı uyarılması yoluyla astroit apoptozunu baskılayabilir (86). Beyindeki nörotransmitter metabolitlerinin artışı, nörotransmitterlerin metabolizmasını bozar ve nörotoksik ara metabolitlerin birikmesine neden olur (87).

Kolinerjik fonksiyondaki eksiklikler, bilişsel gerileme ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, asetilkolinesteraz aktivitesinin KBH'li farelerinin beyinde azaldığı tespit edilmiştir (75). Ayrıca, çalışma hipokampusta nöronal dallanmanın azaldığını, korteks ve hipokampustaki dendritik dikenlerin kaybolduğunu bildirmiştir. KBH farelerinde, korteks ve hipokampusta artmış süperoksit dismutaz aktivitesi ve azalmış katalaz aktivitesi (oksidatif stres belirteçleri) gözlemlenmiştir. Ayrıca çalışma mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif gliyal hücrelerde artış (iltihaplanma göstergesi) olduğunu göstermiştir. Enflamasyon ve oksidatif stres artışı, bu farelerde görülen azalmış asetilkolinesteraz aktivitesi, dendritik arborizasyon, diken kaybı ve bilişsel gerilemenin bir sonucudur (75).

## YAPISAL BEYİN DEĞİŞİKLİKLERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

KBH, beyin yapısını birçok düzeyde etkileyebilir ve akut ya da kronik morfolojik değişikliklere sebep olabilir. Serebral değişiklikleri değerlendirmede manyetik rezonans görüntüleme (MRG), altın standart olarak değerlendirilmektedir. Ancak, çoğunlukla tercih edilen görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). BT'nin avantajları arasında daha kısa tarama süresi, daha iyi kullanılabilirlik ve daha düşük maliyet bulunmaktadır (88).

MRG kullanarak yapılan bir çalışma, tip 2 diabetes mellitus sebebiyle görülen KBH'nin erken evrelerinde beyin yapısal analizini ortaya koymuştur. Hafif derecede yüksek idrar albümin-kreatinin oranı ve daha düşük GFH, azalmış gri madde (GM) hacmi ile korelasyon göstermiştir. Beyaz madde (BM) lezyonlarının hacmi, serebral mikrovasküler hastalık ile ilişkili olarak artış göstermiştir. KBH hastalarında rakamlı sembol kodlama performansının daha zayıf olduğu görülmüştür. Bu bulgular, yapısal beyin değişikliklerinin KBH'nin erken evrelerinde başladığını ve biliş performansını etkilediğini göstermektedir (89). Diğer birkaç çalışma ise böbrek fonksiyonunun azalmasını daha küçük GM hacmi (90) ve daha yüksek BM hastalık yükü ile ilişkilendir-



miştir (91). SDBH hastalarında GM hacminin azalması-  
nın (bilateral medial orbito-prefrontal korteks, sol orta  
temporal girus, sol dorsal lateral prefrontal korteks ve  
sağ dorsal lateral prefrontal korteks) fonksiyonel beyin  
defisitleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. GM hacminde  
azalma görülen bölgeler, beynin diğer bölgeleriyle fonk-  
siyonel bağlantıyı değiştirmiştir (92).

Difüzyon tensör görüntülemesinin (gelişmiş bir  
MRG tekniği) yol tabanlı istatistikleri, sıvıların ani-  
zotropik difüzyonunu ölçerek BM yollarının yapısal  
ara bağlantısının görselleştirilmesine izin vermektedir.  
SDBH hastalarında daha düşük fraksiyonel anizotropi  
(93), artmış ortalama ve radyal yayılma (94) görülmüş-  
tür. Bu bulgular, BM bütünlüğünün kaybı, demiyelini-  
zasyon ve yaygın interstisyel beyin ödemi olarak yorum-  
lanabilmektedir. **Şekil 2**; klinik korelasyon olmaksızın,  
görüntüleme yöntemi ile tespit edilen, sessiz beyin enfarktüsünü (SBE) göstermektedir.

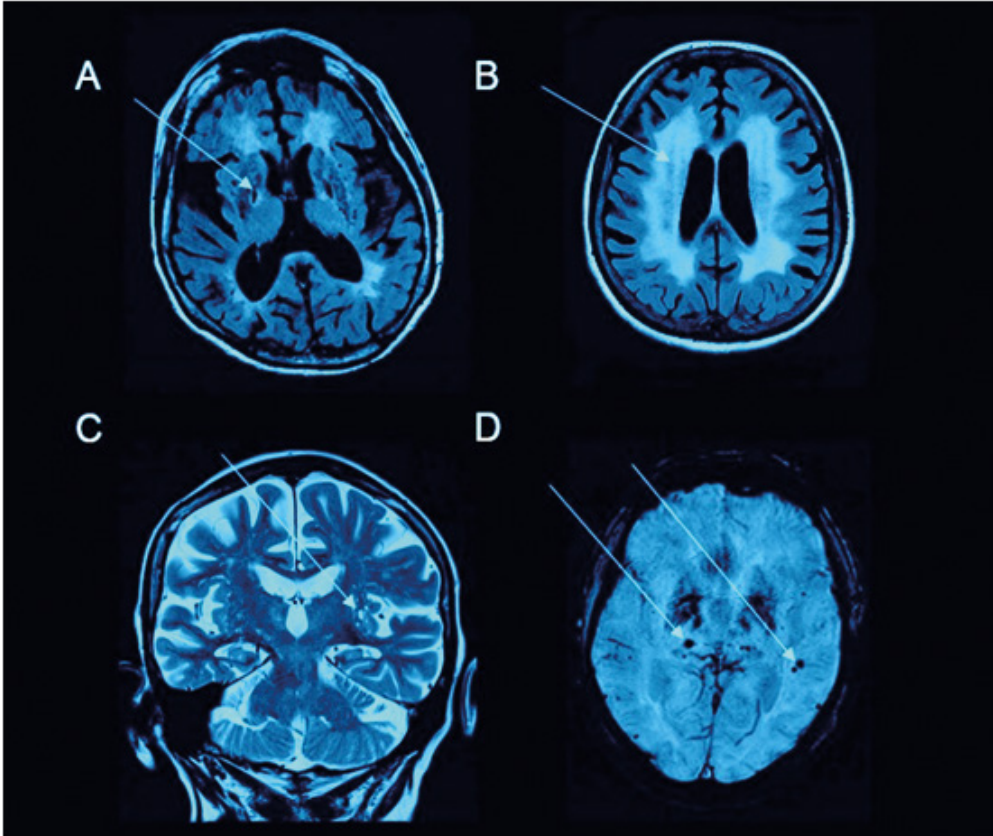
Diyaliz öncesi KBH hastalarının %31.8'inde SBE gö-  
rüldüğü bildirilmiştir (95). Tipik yerleşim yerleri derin  
beyin yapılarıdır (93,94). Benzer şekilde, beyin mikro  
kanamalarının (**Şekil 2**) prevalansı KBH popülasyonunda  
daha yüksektir (77). Bunlar muhtemelen küçük  
damarların yapısal anormalliklerinden kaynaklanmak-

tadır ve tipik olarak infratentoryal ve derin beyin bölge-  
lerinde gözlemlenmektedir (98). Serebral mikro kana-  
malar ve sessiz beyin enfarktüsü, artmış inme riski ile  
ilişkilidir ve bunların insidansı, KBH'nın ilerlemesi ile  
artış gösterir (98,99).

A. Kronik laküner enfarktüs-sağ lobda (bazal gang-  
liyon) gliozun hiperintens kenarı ile düşük yoğunluklu  
lezyon (FLAIR T2WI MRG). B. Dejenerasyon ve beyaz  
madde gliozisi, geniş periventriküler hiperintens lez-  
yonlar olarak görünür (FLAIR T2WI MRG). C. Genişle-  
miş perivasküler alanlar (T2WI MRG). D. Serebral mik-  
ro kanamalar-küçük sinyal kaybı alanları (SWI MRG)

Kronik böbrek hastalığı ile genişlemiş perivasküler  
boşluklar (**Şekil 2**) arasındaki ilişkiyi FLAIR MRG dizi-  
si kullanarak araştıran bir çalışma bir takım ilginç bul-  
gu saptamıştır. GFH azaldıkça, genişlemiş perivasküler  
boşlukların şiddeti serebral küçük damar hastalığı ile  
birlikte artış göstermiştir (100).

Özetle, KBH'nin erken evrelerinden itibaren serebral  
yapısal değişiklikleri hem GM hem de BM'de tespit et-  
mek mümkündür. Beyin anormallikleri ve bilişsel eksik-  
lik, KBH'nın şiddeti ile doğru orantılıdır ve hemodiyal-  
iz hastaları arasında görülme sıklığı daha fazladır (28).  
Nörobilişsel düşüş büyük olasılıkla BM hasarının bir so-



**Şekil 2.** Görüntüleme yöntemi ile tespit edilebilen, sessiz beyin enfarktüsü



nucudur (Şekil 2) ve küçük damar hastalığına işaretir (101). BM yolunun bütünlüğü, beyin ağlarının yapısal ve fonksiyonel bağlantısı ve bilişsel performans, böbrek transplantasyonundan sonra iyileşme gösterebilir (25).

## TARTIŞMA

Yapısal ve fonksiyonel beyin değişiklikleri, KBH'nın erken evrelerinde ve/veya yürütme fonksiyonları etkilenmiş durumda gözlemlenebilmektedir. Bilişsel gerileme progresif bir karaktere sahiptir, ilerleyen dönemlerde demansa yol açabilir. Ayrıca böbrek fonksiyonları ile de pozitif ilişkilidir. SDBH'nin varlığı ve hemodiyaliz tedavisinin kendisi, beyin üzerinde zararlı etkilere sahiptir (18).

Artmış proinflatuar sitokin seviyeleri, artmış oksidatif stres ve diğer geleneksel olan ve geleneksel olmayan vasküler risk faktörlerinin vasküler endotel disfonksiyonu yoluyla MSS hasarını hızlandırdığı saptanmıştır (102) Görüntüleme yöntemlerine ilişkin bulgular bu hipotezi doğrulamaktadır. KBH'nın ayırt edici özelliği, BM'nin dejenerasyonu ve hasarıdır, bu nedenle söz konusu bulgular vasküler demans için tipiktir. KBB disfonksiyonu, BM lezyonlarının başlangıç noktası olabilir (103).

Bazı üremik toksinlerin artan seviyeleri, nörotoksik ve/veya gliotoksik etkiye sahiptir ve beyin hasarına sebep olabilirler (8). Eğitim düzeyi, depresyon, psikiyatrik hastalıklar, uyku bozuklukları, polifarmasi, yetersiz beslenme ve üst üste binen nörodejeneratif hastalıklar gibi diğer faktörler de bu hastaların bilişsel işlevlerini etkileyebilmektedir (19).

Erken, orta ve geç dönem KBH'nın MSS üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmaların çok az olduğu saptanmış olup yeni yapılan çalışmalarda ulaşılabilecek veriler ile birlikte mekanizmanın gelecekte daha iyi şekilde anlaşılacağı düşünülmektedir.

**Ek Bilgi:** Şekil ve resimler yazara ait özgün içeriktir. Özgün bir eserden alıntı ya da kopya değildir.

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Bu makale için hiçbir yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Fikir/Konsept: D.A.Y, M.S.Y; Tasarım: M.Y, D.A.Y; Veri Toplama: D.A.Y, M.S.Y, M.Y; Literatür inceleme: D.A.Y, G.O; Derlemenin yazılması: D.A.Y, M.Y; Diğer (Eleştirel inceleme): G.O, M.S.Y

## KAYNAKLAR

1. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(7):1162-1169.
2. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J et al. CKD prevalence varies across the European general population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(7):2135-2147.
3. 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;11(7):e0158765.
4. Tanrıverdi MH. Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2010;2(2):27-32.
5. Rothwell P, Coull A, Giles M, Howard S, Silver L, Bull L et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *The Lancet*. 2004;363(9425):1925-1933.
6. El Hussein N, Kaskar O, Goldstein LB. Chronic kidney disease and stroke. *Advances in chronic kidney disease*. 2014;21(6):500-508.
7. Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz W-R, Fisher M, Pavenstädt H et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(4):705-711.
8. Hamed SA. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: Presentations, causes, and treatment strategies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(1):61-90.
8. Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Seminars in neurology*. 2011;31(2):139-143.
9. McQuillan R, Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2010;6(8):471.
10. Brouns R, De Deyn P. Neurological complications in renal failure: A review. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2004;107(1):1-16.
11. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clinica chimica acta*. 2010;411(19-20):1412-1420.
12. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM cardiovascular disease*. 2016;5:2048004016677687.
13. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H, Krejs GJ. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Journal of the neurological sciences*. 1995;134(1-2):83-88.
14. Varela FJ. Patterns of life: Intertwining identity and cognition. *Brain and cognition*. 1997;34(1):72-87.
15. Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2019;12:69.
16. Nakai S, Wakai K, Kanda E, Kawaguchi K, Sakai K, Kitaguchi N. Is hemodialysis itself a risk factor for dementia? An analysis of nationwide registry data of patients on maintenance hemodialysis in Japan. *Renal Replacement Therapy*. 2018;4(1):12.
17. van Zwieten A, Wong G, Ruospo M, Palmer SC, Barulli MR, Iurillo A et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in adult hemodialysis patients: the COGNITIVE-HD study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(7):1197-1206.
18. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *American journal of nephrology*. 2012;35(5):474-482.

19. Association AP. American Psychiatric Association DSM-5 Development. Proposed Revisions/Somatic Symptom Disorders/J. 2010;2.
20. Bevins EA, Peters J, Léger GC. The Diagnosis and Management of Reversible Dementia Syndromes. *Current Treatment Options in Neurology*. 2021;23(1):1-13.
21. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 2014;30(3):421-442.
22. Fratiglioni L, Qiu C. Prevention of cognitive decline in ageing: dementia as the target, delayed onset as the goal. *The Lancet Neurology*. 2011;10(9):778-779.
23. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(8):452-469.
24. Zammit AR, Katz MJ, Zimmerman ME, Bitzer M, Lipton RB. Low eGFR is associated with dysexecutive and amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2015;1(2):152-159.
25. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, Narsipur SS, Dore GA, Robbins MA. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(8):2446-2452.
26. Hung P-H, Yeh C-C, Hsiao C-Y, Sung P-S, Muo C-H, Sung F-C et al. End stage renal disease is associated with development of dementia. *Oncotarget*. 2017;8(64):107348.
27. Seyahi N, Ates K, Suleymanlar G. Türkiye'de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2016 Yılı Özet Raporu Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Turkish Society of Nephrology Registry 2016 Summary Report. 2018.
28. Ozcan H, Yuçel A, Aşşar U, Çankaya E, Yuçel N, Gözübüyük H et al. Kidney transplantation is superior to hemodialysis and peritoneal dialysis in terms of cognitive function, anxiety, and depression symptoms in chronic kidney disease. *Transplantation proceedings*; 2015;47(5):1348-1351.
29. Tomlinson JA, Wheeler DC. The role of trimethylamine N-oxide as a mediator of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2017;92(4):809-815.
30. Busch M, Fleck C, Wolf G, Stein G. Asymmetrical (ADMA) and symmetrical dimethylarginine (SDMA) as potential risk factors for cardiovascular and renal outcome in chronic kidney disease—possible candidates for paradoxical epidemiology? *Amino Acids*. 2006;30(3):225-232.
31. Gryp T, Vanholder R, Vanechoutte M, Glorieux G. p-Cresyl sulfate. *Toxins*. 2017;9(2):52.
32. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(10):1551-1558.
33. Zhang D-L, Liu J, Liu S, Zhang Y, Liu W-H. The differences of asymmetric dimethylarginine removal by different dialysis treatments. *Renal failure*. 2010;32(8):935-940.
34. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology*. 2014;44:184-193.
35. Lameire N, Vanholder R, De Smet R. Uremic toxins and peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl*. 2001;78:292-297.
36. Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, Chenine L, Moragues HL, Lemke H-D et al. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(1):212-218.
37. Thornalley PJ. Glycation free adduct accumulation in renal disease: the new AGE. *Pediatric Nephrology*. 2005;20(11):1515-1522.
38. Mathew AT, Fishbane S, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept. *Kidney international*. 2016;90(2):262-271.
39. Simões-Silva L, Araujo R, Pestana M, Soares-Silva I, Sampaio-Maia B. The microbiome in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pharmacological research*. 2018;130:143-151.
40. McIntyre CW, Salerno FR. Diagnosis and treatment of intradialytic hypotension in maintenance hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(3):486-489.
41. Finnerty FA, Witkin L, Fazekas JF. Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. *The Journal of clinical investigation*. 1954;33(9):1227-1232.
42. Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E, Sato Y. Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron*. 2002;91(2):344-347.
43. Tamura MK, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney international*. 2011;79(1):14-22.
44. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Advances in chronic kidney disease*. 2008;15(2):123-132.
45. Posselt J, Harbeck B, Rahvar AH, Kropp P, Haas CS. Improved cognitive function after kidney transplantation compared to hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2021;25(6):931-938.
46. Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(11):1766-1791.
47. Villringer A, Planck J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neuroscience letters*. 1993;154(1-2):101-104.
48. Takahashi T, Shirane R, Sato S, Yoshimoto T. Developmental changes of cerebral blood flow and oxygen metabolism in children. *American journal of neuroradiology*. 1999;20(5):917-922.
49. Lassen N, Munck O. The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1955;33(1):30-49.
50. Chen JJ, Rosas HD, Salat DH. Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *Neuroimage*. 2011;55(2):468-478.
51. Zauner A, Muizelaar JP. Brain metabolism and cerebral blood flow. *Head injury*. 1997:89-99.
52. Muller M, van der Graaf Y, Visseren FL, Vlek AL, Mali WP, Geerlings MI et al. Blood pressure, cerebral blood flow, and brain volumes. The SMART-MR study. *Journal of hypertension*. 2010;28(7):1498-1505.
53. Lee C, Lopez OL, Becker JT, Raji C, Dai W, Kuller LH et al. Imaging cerebral blood flow in the cognitively normal aging brain with arterial spin labeling: implications for imaging of neurodegenerative disease. *Journal of Neuroimaging*. 2009;19(4):344-352.
54. Lu H, Xu F, Rodrigue KM, Kennedy KM, Cheng Y, Flicker B, et al. Alterations in cerebral metabolic rate and blood supply across the adult lifespan. *Cerebral cortex*. 2011;21(6):1426-1434.
55. Malik J, Kudlicka J, Lachmanova J, Valerianova A, Rocinova K, Bartkova M et al. Tissue ischemia worsens during hemodialysis in end-stage renal disease patients. *The journal of vascular access*. 2017;18(1):47-51.
56. Prohovnik I, Post J, Uribarri J, Lee H, Sandu O, Langhoff E. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease.

- Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2007;27(11):1861-1869.
57. Ito K, Ookawara S, Ueda Y, Goto S, Miyazawa H, Yamada H et al. Factors affecting cerebral oxygenation in hemodialysis patients: cerebral oxygenation associates with pH, hemodialysis duration, serum albumin concentration, and diabetes mellitus. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117474.
  58. Hoshino T, Ookawara S, Goto S, Miyazawa H, Ito K, Ueda Y, et al. Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron Clinical Practice*. 2014;126(1):57-61.
  59. Ookawara S, Ito K, Sasabuchi Y, Ueda Y, Hayasaka H, Kofuji M et al. Association between Cerebral Oxygenation, as Evaluated with Near-Infrared Spectroscopy, and Cognitive Function in Patients Undergoing Hemodialysis. *Nephron*. 2021:1-8.
  60. Regolisti G, Maggiore U, Cademartiri C, Cabassi A, Caiazza A, Tedeschi S, et al. Cerebral blood flow decreases during intermittent hemodialysis in patients with acute kidney injury, but not in patients with end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(1):79-85.
  61. Minato S, Ookawara S, Ito K, Hayasaka H, Kofuji M, Uchida T, et al. Continuous monitoring of changes in cerebral oxygenation during hemodialysis in a patient with acute congestive heart failure. *Journal of Artificial Organs*. 2019:1-4.
  62. Yoon S, Zuccarello M, Rapoport RM. pCO<sub>2</sub> and pH regulation of cerebral blood flow. *Frontiers in physiology*. 2012;3:365.
  63. Tamura MK, Pajewski NM, Bryan RN, Weiner DE, Diamond M, Van Buren P et al. Chronic kidney disease, cerebral blood flow, and white matter volume in hypertensive adults. *Neurology*. 2016;86(13):1208-1216.
  64. Jiang XL, Wen JQ, Zhang LJ, Zheng G, Li X, Zhang Z et al. Cerebral blood flow changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: an arterial-spin labeling MR imaging. *Metabolic brain disease*. 2016;31(4):929-936.
  65. Hirakata H, Yao H, Osato S, Ibayashi S, Onoyama K, Otsuka M et al. CBF and oxygen metabolism in hemodialysis patients: effects of anemia correction with recombinant human EPO. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1992;262(5):737-743.
  66. Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, Fujiwara S, Kuroda H, Sasaki M et al. Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(5-6):358-367.
  67. Rink C, Khanna S. Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke. *Antioxidants & redox signaling*. 2011;14(10):1889-1903.
  68. Yılmaz N. Kan-Beyin bariyerinin fizyopatolojisi. *Van Tıp Dergisi*. 2006;13(1):25-7.
  69. Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV. Brain endothelial cell-cell junctions: How to "open" the blood brain barrier. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(3):179-92.
  70. Köksel T, Güleriyüz A. Kan-Beyin Bariyeri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012;2(1):94-99.
  69. Pardridge WM. Brain metabolism: A perspective from the blood-brain barrier. *Physiological reviews*. 1983;63(4):1481-1535.
  72. Yılmaz O, Taskiran D. Astrosit Hücre Kültürlerinde pH Değişikliğinin Yarattığı Toksikite ve Glutatyonun Koruyucu Etkisi. *Journal of Neurological Sciences*. 2010;27(1):61-68.
  73. Bell AH, Miller SL, Castillo-Melendez M, Malhotra A. The neurovascular unit: effects of brain insults during the perinatal period. *Frontiers in neuroscience*. 2020;13:1452.
  74. Haluska M, Anthony ML. Osmotic blood-brain barrier modification for the treatment of malignant brain tumors. *Clinical journal of oncology nursing*. 2004;8(3):263-267.
  75. Mazumder MK, Paul R, Bhattacharya P, Borah A. Neurological sequel of chronic kidney disease: From diminished Acetylcholinesterase activity to mitochondrial dysfunctions, oxidative stress and inflammation in mice brain. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-22.
  76. Jing W, Jabbari B, Vaziri ND. Uremia induces upregulation of cerebral tissue oxidative/inflammatory cascade, down-regulation of Nrf2 pathway and disruption of blood brain barrier. *American journal of translational research*. 2018;10(7):2137.
  77. Lau WL, Nunes AC, Vasilevko V, Floriolli D, Lertpanit L, Savoj J et al. Chronic kidney disease increases cerebral microbleeds in mouse and man. *Translational stroke research*. 2020;11(1):122-134.
  78. MacKenzie ET, Strandgaard S, Graham DI, Jones JV, Harper AM, Farrar JK. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circulation research*. 1976;39(1):33-41.
  79. Horani MH, Mooradian AD. Effect of diabetes on the blood brain barrier. *Current pharmaceutical design*. 2003;9(10):833-840.
  80. Banks W, Farr S, Salameh T, Niehoff M, Rhea E, Morley J et al. Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance. *International journal of obesity*. 2018;42(3):391-397.
  81. Jin M, Wang L, Wang H, Han X, Diao Z, Guo W et al. Disturbed neurovascular coupling in hemodialysis patients. *PeerJ*. 2020;8:e8989.
  82. Soto-Rojas LO, Pacheco-Herrero M, Martínez-Gómez PA, Campa-Córdoba B, Apátiga-Pérez R, Villegas-Rojas MM, et al. The Neurovascular Unit Dysfunction in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):2022.
  83. Hosoya K, Tachikawa M. Roles of organic anion/cation transporters at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers involving uremic toxins. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(4):478-485.
  84. De Deyn PP, Vanholder R, Eloot S, Glorieux G. Progress in uremic toxin research: Guanidino compounds as uremic (neuro) toxins. *Seminars in dialysis*; 2009;22(4):340-345.
  85. Ohno K, Ito M, Ichihara M, Ito M. Molecular hydrogen as an emerging therapeutic medical gas for neurodegenerative and other diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012:353152.
  86. Baranyi A, Amouzadeh-Ghadikolai O, Von Lewinski D, Breitenacker RJ, Stojakovic T, März W et al. Beta-trace protein as a new non-invasive immunological marker for quinolinic acid-induced impaired blood-brain barrier integrity. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-8.
  87. Lester D. The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28(02):45-50.
  88. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama*. 2004;292(15):1823-1830.
  89. Freedman BI, Sink KM, Huginschmidt CE, Hughes TM, Williamson JD, Whitlow CT et al. Associations of early kidney disease with brain magnetic resonance imaging and cognitive function in African Americans with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;70(5):627-637.
  90. Solomon MA, van der Plas E, Langbehn KE, Novak M, Schultz JL, Kosciak TR et al. Early pediatric chronic kidney disease is associated with brain volumetric gray matter abnormalities. *Pediatric Research*. 2020:1-7.
  91. Sedaghat S, Cremers LG, De Groot M, Hoorn EJ, Hofman A, Van Der Lugt A et al. Kidney function and microstructural integrity of brain white matter. *Neurology*. 2015;85(2):154-161.
  92. Borgwardt SJ, Riecher-Rössler A, Dazzan P, Chitnis X, Aston J, Drewe M et al. Regional gray matter volume abnormalities in



- the at risk mental state. *Biological psychiatry*. 2007;61(10):1148-1156.
93. Hsieh T-J, Chang J-M, Chuang H-Y, Ko C-H, Hsieh M-L, Liu G-C et al. End-stage renal disease: in vivo diffusion-tensor imaging of silent white matter damage. *Radiology*. 2009;252(2):518-525.
94. Mu J, Chen T, Li P, Ding D, Ma X, Zhang M et al. Altered white matter microstructure mediates the relationship between hemoglobin levels and cognitive control deficits in end-stage renal disease patients. *Human brain mapping*. 2018;39(12):4766-4775.
95. Shima H, Ishimura E, Naganuma T, Ichii M, Yamasaki T, Mori K et al. Decreased kidney function is a significant factor associated with silent cerebral infarction and periventricular hyperintensities. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2011;34(6):430-438.
96. Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K, Kobayashi Y, Yamamoto Y, Saka S et al. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(1):201-207.
97. Yao H, Araki Y, Takashima Y, Uchino A, Yuzuriha T, Hashimoto M. Chronic kidney disease and subclinical brain infarction increase the risk of vascular cognitive impairment: The Sefuri study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(2):420-424.
98. Peng Q, Sun W, Liu W, Liu R, Huang Y, Group CS. Longitudinal relationship between chronic kidney disease and distribution of cerebral microbleeds in patients with ischemic stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2016;362:1-6.
99. Ovbiagele B, Wing JJ, Menon RS, Burgess RE, Gibbons MC, Sobotka I et al. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(9):2409-2413.
100. Xiao L, Lan W, Sun W, Dai Q, Xiong Y, Li L et al. Chronic kidney disease in patients with lacunar stroke: association with enlarged perivascular spaces and total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2015;46(8):2081-2086.
101. Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*. 2000;14(2):224.
102. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;5:2048004016677687.
103. Liu M, Wu Y, Wu X, Ma X, Yin Y, Fang H, et al. White Matter Microstructure Changes and Cognitive Impairment in the Progression of Chronic Kidney Disease. *Front Neurosci*. 2020;14:559117.