

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
KARDİYORENAL SENDROMDA NATRİÜRETİK PEPTİD
NT-proBNP, KARDİYAK TROPONİN T VE
İNFLAMASYONUN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET HİLMİ DOĞU

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BELDA DURSUN

DENİZLİ-2011

Doç.Dr. Belda DURSUN danışmanlığında Dr. Mehmet Hilmi DOĞU tarafından yapılan “Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Kardiyorenal Sendromda Natriüretik Peptid NT-proBNP, Kardiyak Troponin T ve İnflamasyonun Yeri” başlıklı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Ali KESKİN

ÜYE Doç.Dr. Belda DURSUN

ÜYE Doç.Dr. Arzu YAREN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

23./03/2014

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
T.C. Dekan
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi yaptığım süre boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Belda DURSUN'a teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları ihtisası süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Ali KESKİN, Prof. Dr. A.Nadir YÖNETÇİ başta olmak üzere tüm değerleri hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tez projemin yürütülmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Simin ROTA'ya ve Doç. Dr. Halil TANRIVERDİ'ye, istatistiksel analiz konusunda yardımlarından dolayı Doç. Dr. Ahmet ERGİN'e ve tez hocam Doç. Dr. Belda DURSUN'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Aysun TORAMAN, Dr. Aydın GÜÇLÜ, Dr. Doğu KILIÇ, Dr.Şükriye USLU ve Dr. Emine KAVALCI ile hemodiyaliz hemşirelerimize teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca bana karşılıksız destek olan BABAM'a ve tüm aile bireylerime her zaman yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ	3
Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etiyolojisi	4
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KARDİYOVASKÜLER	5
HASTALIKLAR VE PATOGENEZİ	
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE KARDİYOVASKÜLER	6
RİSK FAKTÖRLERİ	
Hipertansiyon	6
Anemi	6
Dislipidemi	7
Lipoprotein (a)	7
Diyabet	8
Sigara	8
Volüm yüklenmesi	8
Arteriyo-venöz fistüller	8
Homosistein	9
İnflamasyon	9
Kalsiyum/Fosfor metabolizması	10
Vasküler kalsifikasyon	10
Hipoalbuminemi	11
Albuminüri	11
Malnütrisyon	11
EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME	13
SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ	13
SİSTOLİK DİSFONKSİYON	14
İNTERSİTİSİYEL MİYOKARD FİBROSİZİ	15

DİYASTOLİK DİSFONKSİYON	15
Normal Diyastolik Doluşun Özellikleri	16
Diyastolik Disfonksiyon Sınıflaması	16
KARDİYORENAL SENDROM	17
Tip 1 Kardiyorenal Sendrom	18
Tip 2 Kardiyorenal Sendrom	18
Tip 3 Kardiyorenal Sendrom	19
Tip 4 Kardiyorenal Sendrom	19
Tip 5 Kardiyorenal Sendrom	19
KARDİYAK VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ	19
Natriüretik Peptidler	19
Kronik Böbrek Yetmezliği ve Natriüretik Peptidler	21
Kardiyak Troponinler	23
Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyak Troponinler	24
C- reaktif Protein ve Yüksek Duyarlıkl C-reaktif Protein	24
GEREÇ YÖNTEM	26
Hastalar	26
Laboratuvar Analizleri	27
Transtorasik Ekokardiyografi	28
İstatistiksel Analiz	29
BULGULAR	30
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	67
ÖZET	68
YABANCI DİL ÖZET	70
KAYNAKLAR	72

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo – 1 National Kidney Foundation Kidney Disease Qutcome Quality Initiative (K/DOQI) Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi	3
Tablo - 2 2009 yılı itibarıyla kronik HD/PD programında izlenmekte olan veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların RRT tipine göre dağılımı(802 merkez)	4
Tablo - 3 2009 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında alınan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı	5
Tablo - 4 Diyastolik Disfonksiyonun Ekokardiyografik Değerlendirmesi	17
Tablo-5 Tüm Grupların Genel Özellikleri	30
Tablo-6 Prediyaliz ve Diyaliz Hastalarında KBY Etiyolojisi	32
Tablo-7 Tüm gruplarda antihipertansif, statin ve epo kullanımı	32
Tablo-8 Tüm Grupların Karşılaştırmalı Laboratuvar Değerleri	34
Tablo-9 Tüm grupların Kardiyak ve İnflamasyon Belirleyicileri	36
Tablo-10 Tüm Grupların Diyastolik Disfonksiyon Dağılımı	36
Tablo-11 Tüm Grupların Ekokardiyografik Ölçümleri	37
Tablo-12 Prediyaliz Grubunda cTnT, NT-proBNP ve hs-CRP'nin Ekokardiyografik Parametreler ile Korelasyonu	39
Tablo-13 Prediyaliz Grubunda Demografik Veriler ile Ekokardiyografik Parametreler Arasında Korelasyonu	41
Tablo-14 Prediyaliz Grubunda cTnT, NT-proBNP vr hs-CRP'nin Laboratuvar Parametreleri ile Korelasyonu	42
Tablo-15 Diyaliz Grubunda cTnT, NT-proBNP vr hs-CRP'nin Ekokardiyografik Parametreler ile Korelasyonu	44
Tablo-16 Diyaliz Grubunda Demografik Veriler ile Ekokardiyografik Parametreler Arasında Korelasyonu	46
Tablo-17 Diyaliz Grubunda cTnT, NT-proBNP vr hs-CRP'nin Laboratuvar Parametreleri ile Korelasyonu	47

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

A	Mitral A akımı
ADEİ	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ANP	Atriyal Natriüretic Peptid
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
BNP	Brain Natriüretik Peptid
CRP	C-reaktif Protein
cTnI	Kardiyak troponin I
cTnT	Kardiyak troponin T
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DT	Deselerasyon Zamanı
E	Mitral E akımı
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
GFD	Glomeruler Filtrasyon Değeri
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
Hs-CRP	Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin 6
İVRT	İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı
İVS	İnterventriküler Septum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KY	Kalp Yetmezliği
LA	Sol Atriyum
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LV	Sol Ventrikül
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
Mİ	Miyokard İnfarktüsü

MPO	Myeloperoksidaz
NT-proBNP	N-terminal pro-tipi Brain Natriüretik Peptid
OAB	Ortalama Arter Basıncı
PD	Prediyaliz
PTH	Parathormon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
TG	Trigliserid
UF	Ultrafiltrasyon
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ

Kronik diyaliz veya böbrek transplantasyonu gerektiren son dönem böbrek yetmezliği tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızlı bir şekilde artış gösteren önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde renal replasman tedavisi almakta olan hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. 1997 yılında 9 bin civarında iken 2009 yıl sonu verilerine göre bu sayı 59443 kişiye ulaşmıştır (1).

Kalp ve böbrek hastalıklarının birlikte olması sık karşılaşılan bir durumdur. Kronik böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde hızlanmış ateroskleroza bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (2,3). Aynı yaş grubunda, renal hastalığı olmayan genel popülasyonla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında kardiyak nedenli ölümler 3-5 kat daha fazladır (4). Mortalitenin en önemli sebebi olan kardiyovasküler hastalık kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren oluşmaktadır (5). Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yıl sonu verilerine göre renal replasman tedavisi olarak hemodiyalize giren ve 2009 yılında ölen hastaların sayısı 4563 kişi olup bu ölümlerin de %52'si kardiyovasküler nedenlere bağlıdır (1). Son yıllarda miyokard disfonksiyonunu değerlendirmede natriüretik peptidlerin kullanımı ön plana çıkmıştır. Kardiyak nörohormon olan brain natriüretik peptid özellikle kardiyak ventrikülden ventriküler volüm artışı, basınç artışı ve duvar gerilimine cevap olarak salgınır (6). Akut kalp yetmezliği ve akut koroner sendromda natriüretiklerin prognoz ve mortalite üzerine önemi daha önceden yapılan çalışmalardan bilinmesine rağmen kronik böbrek yetmezliğinde natriüretiklerin yeri hakkında kesinleşmiş bilgi yoktur. Bu nedenle asemptomatik kardiyovasküler hastalığı bulunan kronik böbrek yetmezliği hastalarında kullanılabilirliğinin araştırılması gerekir. Dolaşımda bulunan N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP) brain natriüretik peptid (BNP)'in inaktif bir parçasıdır. Bu inaktif kısım BNP ile 1:1 oranda olup tamamen böbrekten atılmaktadır (7). Bazı uzmanlar erken dönemde kardiyak disfonksiyonu göstermede NT-proBNP'nin BNP'den daha iyi olduğunu savunmaktadır (8).

Kalp kası kökenli olan kardiyak troponin T normal böbrek fonksiyonu olanlarda miyokardiyal hasarı gösteren önemli bir tanısal ve prognostik belirteçtir (9). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında akut koroner sendrom dışında birçok durumda troponin T yükselmesi nedeniyle tanısal gücü düşmektedir (10). Buna rağmen son dönem böbrek yetmezliği hastalarında troponin T'nin prognostik gücünü gösteren çalışmalar vardır (11-13). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, kronik diyaliz hastalarında bazal serum kardiyak troponin T ve kardiyak troponin I düzeyleri yüksek saptanan hasta grubunda gelecekte ciddi kardiyovasküler olay geçirme riskinin arttığı gösterilmiştir (14).

Son 10 yıl içinde ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyonun rolü konusunda önemli kanıtlar elde edilmiştir. Aterosklerotik olayın başlamasından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar olan her evrede inflamasyonun rolü saptanmıştır. Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin açık bir şekilde tanımlanması, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede yol gösterici olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar inflamasyon sonrası hepatositlerden salınan yüksek duyarlıklı C-reaktif protein ile ilişkilidir (15).

Bu çalışmada henüz diyaliz aşamasına ulaşmamış prediyaliz dönemindeki kronik böbrek yetmezliği hastaları ile kronik hemodiyaliz hastalarında kardiyak belirteç olarak serum NT-proBNP, troponin T ile inflamatuvar belirteç olarak hs-CRP'nin ve diğer konvansiyonel laboratuvar parametrelerinin ekokardiyografik olarak diyastolik ve sistolik disfonksiyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Aşıkardiyovasküler hastalığı bulunmayan prediyaliz ve diyaliz hastalarında söz konusu kardiyak ve inflamatuvar parametreler ile kardiyak disfonksiyon arasında bir ilişkinin gösterilebilmesi ileride bu belirteçlerin kardiyovasküler prognozu belirleme açısından kullanılmasına ışık tutabilir. Yüksek riskli bu popülasyonda kardiyovasküler hastalığın erken tanısında ve tedavisinin planlanmasında yardımcı olabilir.

GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği(KBY) temelde yatan böbrek hastalığının nedeninden bağımsız olarak 3 aydan uzun süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFD) 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (16). KBY ilerleyici bir böbrek hastalığı varlığında, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak da tanımlanabilir (17). KBY'nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-K/DOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Uzlaşma Konferansında modifiye edilmiştir. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) kılavuzlarına göre KBY'nin evreleri ve bu evrelerdeki klinik yaklaşım Tablo 1'de belirtilmiştir (16).

Tablo 1: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative(NKF-K/DOQI) Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi

EVRE	TANIM	ŞİDDET (GFR ml/dk)	SINIFLANDIRMA	KLİNİK YAKLAŞIM
1	Yüksek veya normal GFD'li böbrek hasarı	≥90	Albuminüri, proteinüri, hematüri	Tarama KBY riskinin azaltılması İlerlemenin azaltılması
2	Hafif düzeyde azalmış GFD'li böbrek hasarı	60-89	Albuminüri, proteinüri, hematüri	İlerleme hızının tahmin edilmesi
3	Orta düzeyde azalmış GFD	30-59	Kronik renal yetmezlik	Komplikasyonların tanımlanması ve tedavisi
4	Şiddetli düzeyde azalmış GFD	15-29	Kronik renal yetmezlik Geç renal yetmezlik	Renal replasman tedavisi için hazırlık
5	Böbrek yetmezliği	<15	Renal yetmezlik, Üremi, Son dönem böbrek yetmezliği	Diyaliz veya transplantasyon

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı sonucu hayatı tehdit eden üremiye yol açan ve üremiden korunmak için diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavisi gerektiren klinik bir durumdur (18). Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yıl sonu verilerine göre ülkemizde 46650 hemodiyaliz (HD), 5418 periton diyalizi (PD) hastası vardır. 2009 yılında 1790 hasta böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Türkiye'de en sık uygulanan renal replasman tedavi (RRT) yöntemi %78,5 ile hemodiyalizdir (1).

Tablo 2 : 2009 yılı itibarıyla kronik HD/PD programında izlenmekte olan veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların RRT tipine göre dağılımı (802 merkez) (1)

	N	%
HD	46650	78.5
PD	5418	9,1
TX	7875	12.4
Toplam	59943	100.0

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etiyolojisi

Son dönem böbrek yetmezliği insidansında özellikle son 20 yılda dramatik bir artış olmuştur. Bunun yanında SDBY'nin etiyojisi ele alındığında ülkemizde geçmişte glomerulonefritler en sık sebebi oluştururken günümüzde ilk sırayı diyabetes mellitus (DM) almıştır. Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yıl sonu verilerine göre 2009 yılında HD programında yeni başlayan 12907 hastada en önde gelen etiyojistik faktör DM (%35) olup bunu hipertansiyon (HT) (%27) izlemektedir. Tüm etiyojistik nedenler ve sıralaması Tablo-3'de verilmiştir. Etiyojideki bu değişikliğin nedeni glomerulonefritlerin daha etkin tedavi edilmesine, DM ve/veya HT olan hastaların tedavisindeki yeni gelişmeler sonucunda bu hastaların mortalite hızında azalma olmasına bağlanmaktadır. Yaşam süresinin uzaması sonucunda HT ve DM hastalıkları zemininde böbrek hastalığının görülme oranını arttırmıştır (1).

Tablo 3: 2009 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında alınan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı (1)

	%
Diyabetes mellitus	35
Hipertansiyon	27
Glomerülonefrit	7
Polikistik böbrek hast.	3
Piyelonefrit	3
Amiloidoz	2
Diğer	23

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR VE PATOGENEZİ

Kronik böbrek hastalığının tüm evrelerinde kardiyovasküler hastalıklar (KVH) morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini oluşturmaktadır (2,3). Koroner arter hastalığı (KAH) ve kalp yetmezliği (KY) prevalansı genel popülasyonda %5-12 arasında değişmekte iken, SDBY hastalarında %40'tır. Aynı şekilde diyaliz hastalarında KVH'a bağlı ölüm sıklığı genel popülasyona göre daha yüksektir. Aynı yaş grubunda renal hastalığı olmayan genel popülasyonla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında kardiyak nedenli ölümler 3-5 kat daha fazladır (4). Günümüzde pek çok araştırmacı tarafından kabul edilen görüşe göre, mortalitenin en önemli sebebi olan KVH, SDBY aşamasına varılmadan önce, KBY'nin çok erken dönemlerinden itibaren oluşmaya başlamaktadır (5).

Son dönem böbrek yetmezliği olgularında KVH riskinin bu kadar yüksek olmasının nedeni olarak bu hasta grubunda ileri yaş, DM, HT ve düşük HDL gibi geleneksel risk faktörlerinin sık görülüyor olması gösterilebilir ancak birçok çalışmada SDBY hastalarındaki KVH riskini ortaya koymak için geleneksel risk faktörlerinin yetersizliği gösterilmiştir. Bunun anlamı geleneksel risk faktörleri arasında yer almayan ve geleneksel olmayan risk faktörleri olarak tanımlanan hiperhomosisteinemi, anemi, elektrolit anormallikleri, bozulmuş kalsiyum-fosfor

metabolizması, hipoalbuminemi, artmış oksidatif stres ve inflamasyon gibi faktörlerin SDBY hastalarında KVH gelişiminde önemli rol oynaması olarak değerlendirilmektedir (19).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE KARDİOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörlerine baktığımızda karşımıza üremiden bağımsız olarak kardiyovasküler etkileri olan geleneksel risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, DM, HT, düşük HDL kolesterol, artmış LDL kolesterol, sigara, fiziksel inaktivite, aile öyküsü ve kadınlar için menapoz sayılabilir. Üremi ile ilişkili geleneksel olmayan risk faktörlerine baktığımızda ise albuminüri, homosisteinemi, lipoprotein (a), anemi, oksidatif stres, nitrik oksit - endotelin dengesinde değişim, anormal kalsiyum fosfor metabolizması, inflamasyon, malnütrisyon, ekstrasellüler volüm artışı ve sol ventrikül hipertrofisi sayılabilir (20,21).

Hipertansiyon

Kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyon sıklığı hedef nüfusa, renal hastalığın nedenine ve renal fonksiyon seviyesine göre değişmekle birlikte, %60-100 arasındadır (22). Hipertansiyonun patogenezinde rol oynayan en önemli etkenler, artmış intravasküler sıvı, sempatik hiperaktivite ve buna bağlı renin-anjiyotensin aktivitesindeki artmanın neden olduğu vazokonstriksiyondur (23). Sodyum retansiyonu, intravasküler volüm artışına yol açarak kardiyak atım volümünün artmasına neden olur. Anemi de kardiyak atım volümünün artmasına neden olabilir. Sekonder hiperparatiroidizm hipertansiyon patogenezinde rol alır. Hipertansiyona yol açan diğer mekanizmalar, vazodilatatör etkili prostaglandinlerde ve nitrik oksitte azalma, vazokonstriktör etkisi olan endotelinde artma ve sonuçta periferik vasküler direncin yükselmesidir (23).

Anemi

Kronik böbrek hastalığı sürecinde demir eksikliği ve eritropoietin yetersizliğine bağlı anemi, sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Hematokrit düzeyine bağlı glomerüllerde hemodinamik değişiklikler oluşmaktadır. Artan hematokrit düzeyi filtrasyon

fraksiyonunun artmasına neden olmaktadır. Bu etkiler, aneminin kronik böbrek hastalığı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Aneminin hipoksi nedeni ile böbrek hasarını arttırdığını, sempatik aktivasyona neden olduğunu, serbest oksijen radikallerinin gelişimine neden olarak glomerüloskleroza katkıda bulunduğunu bildiren çalışmalar da vardır (24). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, evre 2-4 kronik böbrek hastalarında aneminin düzeltilmesinin böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı, çalışma kapasitesini ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır. Üstelik aneminin düzeltilmesi kardiyak fonksiyonları olumlu etkileyerek mortalite üzerinde azaltıcı etki göstermektedir (25).

Dislipidemi

Kronik renal hastalıklarda hiperlipidemi sıklığı genel nüfustan daha yüksektir. Glomerüler filtrasyon hızı 50 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde lipid metabolizmasında anormallikler ortaya çıkmaya başlar (26). Total veya LDL kolesterol yüksekliği, kronik renal hastalık, nefrotik sendrom, periton diyalizi hastaları ve renal transplant hastalarında daha fazla görülürken; kronik böbrek yetersizliği ve SDBY hastalarında hipertrigliseridemi ile birlikte düşük HDL düzeyi daha sık rastlanan lipid anormalliğidir (27).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, hiperkolesterolemi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantı net değildir. En fazla mortalite düşük kolesterol ile ilişkili bulunmuştur (27). Düşük kolesterol malnütrisyon ve düşük albümin seviyeleri ile bağlantılı olarak mortaliteyi arttırmaktadır. Elimizde kesin bilgiler olmamasına rağmen diyalize girip yeterince beslenen popülasyonda, genel popülasyonda olduğu gibi yüksek total kolesterol ve LDL seviyelerinin risk faktörü olduğudur. Lipoprotein (a), total kolesterol ve LDL'nin aksine bağımsız olarak iskemik kalp hastalığı ve ölümlerle ilişkilidir (29).

Lipoprotein (a)

Üremi, lipoproteinleri olumsuz yönde etkiler ve aterojenik bir ortam oluşmasını sağlar. Diyaliz hastalarında normal popülasyona oranla lipoprotein (a) seviyeleri yüksektir (30). Hemodiyaliz hastalarında yapılan prospektif çalışmalarda lipoprotein

(a)'nın oldukça fazla aterojenik potansiyeli olduğu gösterilmiştir (31). Böbrek nakil hastalarında da, nakilden sonra lipoprotein (a) düzeyinin yüksek seyrettiği bildirilmiştir (32).

Diyabet

Diyaliz tedavisine başlanan hastaların yaklaşık %30'u diyabetiktir. Bu hastalarda glisemi kontrolünü sağlamak daha da zorlaşmaktadır. Diyabetik olan diyaliz hastalarında, diyabetik olmayanlara göre miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetersizliği gibi kardiyak hastalıkların ve buna bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33).

Sigara

Kronik böbrek hastalarında, sigara hastalığın ilerlemesine, proteinüride artışa neden olmaktadır. Bu etkisinin sempatik sinir sistemi aktivasyonu, glomerüller kapiller hipertansiyon, endotelial hücre hasarı ve direk tübülotoksik etki nedeni ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerle sigaranın bırakılması kronik böbrek hastalığı ilerlemesini durdurmak amaçlı tedavi yöntemlerinden bir tanesi olarak kabul edilmektedir (34).

Volüm yüklenmesi

Bu grup hastalarda sol ventrikül diastol sonu çapı artmış olup genellikle normalin üstündedir. Gerçek dilatasyon olguların %32-38'inde görülür. Ventrikül genişlemesi, su ve tuz retansiyonuna, arteriyovenöz şantlara ve anemiye bağlı olarak gelişir. Volüm yüklenmesi sol ventrikül hipertrofisi oluşumunu hızlandırır (35).

Arteriyo-venöz fistüller

Arteriyo-venöz fistül ve greftlerdeki kan akımı, sol ventrikül volüm yüklenmesine zemin hazırlar. Bununla ilgili yapılmış kontrollü çalışmada, 20 transplant hastasının ortalama fistül akımı 1790 ± 648 ml/dk olarak bulunmuştur. Fistül kapatıldıktan 3-4 ay sonra sol ventrikül diastol sonu çapının 51.5 mm' den 49.3 mm' ye düştüğü, sol ventrikül kitle indeksinin de 135 gr/m²'den 120 gr/m²'ye düştüğü saptanmıştır (36).

Homosistein

Metionin metabolizmasının bir son ürünüdür ve sülfidril grubu içerir. Homosistein, artmış iskemik kalp hastalığı riski ile ilişkili aterojenik bir aminoasittir (37). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında plazma homosistein düzeyleri genellikle yüksektir ve homosistein düzeylerinde artışın kardiyovasküler risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (38). KBY’de sık rastlanılan hiperhomosisteinemi endotel aktivasyonunu ve trombozunu indüklemektedir (39). Renal fonksiyon bozukluğunda homosistein artışında rol oynayan faktörün klirensinde azalma olduğu belirtilmişse de henüz kesin kanıt yoktur (50)

İnflamasyon

Üreminin kendisi ve diyaliz yapılırken kanın ekstrakorporal dolaşımında diyalizat ve diyaliz membranıyla temas etmesi, inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarabilir (41). İnflamasyonda, hs-CRP artarken albümin seviyeleri azalır. İnflamasyon kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite için genel popülasyonda ve SDBY hastalarda önemli bir risk faktörüdür (41,42). Hs-CRP seviyesi yüksekliği ve diğer inflamasyon göstergeleri kardiyovasküler kalsifikasyon skorlarıyla da pozitif korelasyon gösterir (42). IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, LDL kolesterol partiküllerine enzimatik olarak bağlanarak intima-media arasında birikir, daha sonra kompleman sistemini aktive eder ve monositlerin aterosklerotik lezyonlara gelmesine neden olur (28). İnflamasyon dolaşımdaki fetüin-A gibi bazı faktörleri etkileyerek yumuşak doku ve vasküler kalsifikasyon gelişimini kolaylaştırabilir (43).

İnflamatuvar hastalıklarda aktif nötrofillerce fazla miktarda üretilen serbest oksijen radikalleri (SOR), doku hasarına yol açar. Kronik inflamasyon, KBY hastalarında ve diyaliz tedavisi uygulananlarda sık görülen bir durumdur. SDBY ve HD hastalarında, dolaşımdaki nötrofillerde oksidatif metabolizmanın arttığı bildirilmiştir (44). Diyaliz esnasında, diyalizerlerin alternatif yol ile kompleman aktivasyonuna neden olduğu, IgG ve kompleman bileşenlerinin diyaliz membranına bağlandığı bilinmektedir. Bunun da granüositler için biyoaktif bir yüzey oluşturduğu ve membranla temas eden nötrofillerde degranülasyonun ve aktivasyonun indüklendiği bildirilmektedir. Nötrofil aktivasyonunu gösteren degranülasyon

sırasında, nötrofillerden süperoksit (O₂⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi SOR türevleri ile birlikte lizozim, elastaz, laktoferrin, eozinofil katyonik protein ve myeloperoksidaz (MPO) plazmaya salınmaktadır (45).

Üremik hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres birlikte artmaktadır. Oberg ve ark. (46) evre 3-5 kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin sağlıklı insanlara göre artmış olduğunu göstermişlerdir. Üremide artmış olan oksidatif stres ve inflamasyon, üremik hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışından sorumlu olabilir. Üremik hastalarda yüksek inflamasyon göstergelerinin (özellikle IL-6 ve hs-CRP) gelişecek olan kardiyovasküler mortalite ve morbidite için bağımsız ve güçlü bir prediktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (47).

Kalsiyum/Fosfor metabolizması

Renal yetersizliğin erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkan kalsiyum-fosfor metabolizması değişiklikleri kardiyovasküler sistemi olumsuz yönde etkiler. Böbreklerden yeterli fosfat atılamamasıyla ortaya çıkan hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi patogenezinde asıl rolü oynar. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımının (Ca x P) yüksekliği ile birlikte hiperfosfatemi, plazma ve doku pH değişiklikleri ve sekonder hiperparatiroidi, kronik böbrek yetersizliğinde doku kalsifikasyonu oluşumunda en önemli risk faktörleridir (48). Ek olarak, hiperfosfatemi ve artmış Ca x P değeri hemodiyaliz hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (49). Yüksek PTH seviyeleri olan hastalarda mortalite artmıştır. Böbrek yetmezliğinde hiperfosfateminin yeterli şekilde kontrol edilmesi mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Kalsifikasyon koroner arterlerde periferik arterlerde, miyokard dokusunda ve kalp kapaklarında da gelişebilir (50).

Vasküler kalsifikasyon

Vasküler kalsifikasyon özellikle son dönem böbrek yetmezliği ve diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile yüksek oranda korelasyon gösterir. Kardiyovasküler yapıların patolojik kalsifikasyonu SDBY ve kardiyovasküler hastalıkta dahil olmak üzere bir grup hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Kalsiyum fosfat depolanması, vasküler kalsifikasyonun özelliğidir ve damarlar,

miyokard ve kalp kapakçıklarında olabilir. Damarlarda kalsifiye katmanlar tabakaların arasında bulunur ve altta yatan patolojiyle ilişkilidir. Aterosklerotik lezyonlarda intimal kalsifikasyon görülürken (51) mediyal kalsifikasyon yaşlılık, diyabet ve SDBY ilişkili ateroskleroz ve damar kalınlaşmasında görülür. İntimal kalsifikasyon, mediyal kalsifikasyondan bağımsız olarak olabildiği gibi, bunun tam tersi de olabilir. SDBY olan hastalarda etkilenen damarlarda intimal ve mediyal kalsifikasyonun karışımı gözlenebilir (52).

Hipoalbüminemi

Hipoalbüminemi inflamasyon, malnütrisyon ve renal kayıplarla ilişkilidir. Hemodiyaliz hastalarında prognozu belirleyen en önemli belirleyici faktör olarak gösterilmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi ile doğrudan ilişkilidir. De novo kalp yetmezliği ve de novo iskemik kalp hastalığına hipoalbüminemi zemin hazırlar (53).

Albüminüri

Böbrek hastalıkları sadece glomerüler filtrasyon değerinde azalma ile bir tutulmamalıdır. Anormal miktarda üriner albümin atılımının olması böbrek hastalığının bir bulgusudur. Daha da önemlisi üriner albümin atılımı güçlü bir kardiyovasküler risk belirteçidir. Albüminüri ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki öncelikle makroalbüminüri (>300 mg/g) düzeyinde saptandı (54). Daha sonralarda ise risk artışının mikroalbuminüri (30-300 mg/g) düzeyinde de olduğu belirtildi. (55) .Yakın zamanda kardiyovasküler risk artışının henüz üriner albumin atılımının normal saptandığı dönemde başladığı belirtilmiştir. Bazal albumin atılımı ile kardiyovasküler olay arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla Anavekar ve ark. (56) yaptığı çalışmada kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan kalp krizi ve kalp krizi nedeniyle hastaneye yatış, koroner ve periferik revaskülarizasyon ile ilişki olduğu gösterilmiştir.

Malnütrisyon

Protein enerji malnutrisyonu, klasik olarak yetersiz besin alımına bağlı olarak ortaya çıkan zayıf beslenme durumu olarak tanımlanır. Protein-enerji malnutrisyonu diyaliz hastalarında özellikle son yıllarda önemi daha iyi anlaşılan, hastalığın

mortalite ve morbiditesini önemli oranda etkileyen bir klinik durumdur. Beslenme durumunun hemodiyaliz hasta popülasyonunda yaşam kalitesi, morbidite ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu pek çok çalışmada ortaya konulmuştur (57,58).

Hemodiyalize giren 12000 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde hastaların %25'nin serum albumin düzeyinin 3,7 g/dl'den düşük olduğu saptanmıştır (59). SDBY hastalarında hipoalbuminemi ve mortalite arasında oldukça güçlü bir ilişki olduğunu savunan Kanada'da yapılan bir çalışmada; ortalama albümin seviyesi hemodiyaliz hastalarında $3,9 \pm 0,4$ g/dl periton diyalizi hastalarında $3,5 \pm 0,5$ g/dl bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında ortalama albümin seviyesinde 1 g/dl düşüş ile kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, kardiyak mortalite ve genel mortalite arasında bağımsız ilişki olduğu belirtilmiştir (53).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda beslenmeyi etkileyen başlıca faktörler içinde; metabolik asidoz, yetersiz diyaliz, diyaliz işlemi sırasında olan kayıplar, biyouyumsuzluk, hormonal değişiklikler (insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroidizm) ve anemi sayılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen hormonal değişikliklerin de malnütrisyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. En çok üstünde durulan değişiklikler; insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroididir. Dokularda gelişen post reseptör defekti karşımıza insüline karşı yantısızlık ve glukoz intoleransı olarak çıkmaktadır. Sekonder paratiroidizmin de pankreas hücrelerinden insülin salınımını engelleyebileceği öne sürülmektedir (61).

Diyaliz hastalarında ise yetersiz beslenme kardiyovasküler olaylar için en yaygın risk faktörlerinden birisidir (62,63). Bu konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleri ile diyaliz hastalarının klinik sonuçları arasındaki ters ve paradoksik ilişki, ters epidemiyoloji (64) olarak bilinmektedir. KVH açısından toplumda risk faktörü olarak kabul edilen artmış total kolesterol ve LDL seviyeleri, artmış vücut kitle indeksi ve eşlik eden artmış enerji alımı, serum kolesterol düzeylerinde hafif- orta derecede artış diyaliz hastaları için risk faktörü değildir (65). Diyaliz hastalarında

tam tersi şekilde kolesterol seviyesinin düşük olması vücut kitle indeksinin düşük olması ve enerji alımındaki azlık mortalitenin artışıyla birlikte (65,66).

EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME

Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan, invazif olmayan, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Son zamanlarda diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku Doppler ekokardiyografi de son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılsa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir (149).

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

Sol ventrikül hipertrofisi (LVH), artmış sol ventrikül basıncı ve hacim yüklenmesi sonucu artan miyokardiyal iş yükünün devam ettirilebilmesi için zaman içinde gelişen bir uyum mekanizmadır. Başlangıçta sol ventrikül hipertrofisi yararlı bir mekanizma iken, zaman içinde devamlı basınç yüklenmesi ve hacim yüklenmesi karşısında yetersiz kalır. Önce sol ventrikül dilatasyonu ve ardından sistolik disfonksiyon gelişir. Azalmış arteriyel kompliyans, sol ventrikül yüklenmesinin anahtar belirleyicisidir. Arteriyoskleroza bağlı arter esnekliğinin kaybolması böbrek yetmezlikli hastalarda yaygındır ve klinik olarak sistolik kan basıncı ve nabız basıncı artmıştır. Sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül kontraktilitesinin ve kompliyansının azalmasına ve miyokardın oksijen tüketiminin artmasına neden olur. Bu durum uzun sürdüğü takdirde, kardiyak fonksiyonların bozulmasına ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Aynı zamanda koroner arterler normal dahi olsa LVH, relatif koroner yetmezliğe yol açarak iskemik kalp hastalığı sıklığını arttırabilir (67,68).

Sol ventrikül kitlesinin nisbi duvar kalınlığı ile olan ilişkisine göre üç LVH modeli tanımlanmıştır:

1- Konsantrik *remodelling* (Konsantrik yeniden şekillenme)

Konsantrik *remodelling*'de ventriküler hacimde anlamlı artış olmaksızın duvar kalınlığı artabilir. Böylece duvar stresi minimal olur ve sistolik fonksiyon korunur ama diyastolik fonksiyon bozulur (69).

2- Konsantrik Sol Ventrikül Hipertrofisi

Konsantrik LVH, basınç yükü için tipik olan, duvar kalınlığı artmış, sol ventrikül kitlesi artmış ve sol ventrikül diyastolik hacmi normal olan ventrikülü tarif eder (69).

3- Ekzantrik Sol Ventrikül Hipertrofisi

Ekzantrik LVH, normal veya azalmış duvar kalınlığı, artmış sol ventrikül kitlesi ve diyastolik hacimde artışla birlikte olan ventrikülü ifade eder ve en sık hacim yükü ile ilişkilidir (69).

Sol ventrikül hipertrofisi hemodiyaliz hastalarında yaşam süresini etkileyen parametrelerden birisidir ve erken ölüm, kardiyak olaylar, diyaliz hipotansiyonu ve aritmilerle ilişkilidir. Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon, sıvı birikimi, anemi, koroner arter hastalığı, arteriyovenöz fistül, miyokardiyal kalsifikasyon, üremi gibi nedenlerle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu gelişir (70).

Sol ventrikül hipertrofisi ve fonksiyon bozukluğunun önlenmesi için kan basıncı kontrol edilmeli, hipervolemi önlenmeli, anemi düzeltilmelidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) ve diğer vazodilatör ilaçlar kullanılabilir. Bazı hastalarda dijital preparatları yararlı olabilir ancak bu ilaçlar aritmi riskini arttırabilirler. Ayrıca yüksek debili arteriyovenöz fistül ve greftler onarılmalıdır (71).

SİSTOLİK DİSFONKSİYON

Ekokardiyografinin en önemli ve en sık kullanım nedenidir. Daha önce kalp hastalığı bulunmayan ileri evre böbrek yetmezlikli hastalarda sistolik fonksiyon sıklıkla azalır. Diyaliz tedavisine başlayan hastaların yaklaşık %15' inde sistolik disfonksiyon bulunur. Azalmış miyokard kontraktilitesi kardiyomyopatiden kaynaklanmış olabilir. Gerek konsantrik gerek ekzantrik LVH olan kardiyomyopatili

hastalarda sistolik fonksiyon ne olursa olsun prognoz kötüdür (72). Diyaliz hastalarında sistolik disfonksiyon, iskemik kalp hastalığı ve artmış biyomekanik strese bağlıdır. Ayrıca üreminin geri dönüşümsüz bir belirtisi olabilir. Diyaliz hastalarında böbrek nakli sonrası sistolik fonksiyonların normale döndüğü ancak sol ventrikül kitlesinin azalmadığı gösterilmiştir (73).

İNERSTİSİYEL MİYOKARD FİBROZİSİ

Kronik böbrek yetmezliğinde sık rastlanan bir bulgudur. Üremik hastalarda otopsielerde saptanmıştır. Fibrozisin gelişiminde hipertansiyon, diyabetes mellitus, anemi ve hemodiyalizden bağımsız olarak üremi önemli rol oynar (74). Klinik çalışmalar diyalize giren hastalarda görülen miyokard fibrozisinin diyabetes mellitus ve hipertansiyonda görülenden daha fazla olduğunu göstermiştir. Fibrozis özellikle volüm yüklenmesine bağlı LVH' de yaygındır. Fibrozisi hızlandıran faktörler olarak erkek cinsiyet, ileri yaş, iskemi, katekolaminler, anjiotensin II, aldosteron ve *transforming growth faktör* sayılabilir. Miyokard fibrisine katkıda bulunan bir diğer patoloji de hiperparatiroididir. Parathormonun, kardiyak intersitisiyel fibrozisin gelişiminde hızlandırıcı faktör olduğu ileri sürülmüştür(74). Diyaliz hastalarında artmış parathormon seviyelerine bağlı olarak miyokardiyal fibrozisi basınç yüklenmesinden dolayı, zaten stres halinde olan kalpte kardiyomyopati oluşumunu hızlandırır ve kardiyak yetmezlik gelişir (63).

DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

Diyastolik disfonksiyon normal sistol sonu basıncın olduğu ancak dolum basıncının uygun şekilde artmadığı, yetersiz sol ventrikül dolumuyla karakterize bir tablodur. Diyastolik disfonksiyon nedenleri; ileri yaş, LVH, hipertansiyon, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati, iskemik kalp hastalığı, restriktif kardiyomyopati, sol ventrikülün infiltrasyonları (amiloid, sarkoid, karsinoid infiltrasyon) olarak sayılabilir. LVH bulunan hemodiyaliz hastalarında sıklıkla sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur (74,75). Üremik hastalarda görülen anormal ventriküler dolum, miyokardiyal fibrozis ve gecikmiş gevşemenin tetiklediği sol ventrikül sertliğinden kaynaklanır. Sol ventrikül duvarları sertleşmeye başladıkça sol ventrikül basınçları yükselmeye başlar. Tam tersi de geçerlidir. Sol ventriküle gelen

kan azaldığında sol ventrikül basıncı düşer, hipotansiyon ve hemodinamik dengesizlik görülür (75,76).

Normal Diyastolik Doluşun Özellikleri

Normal diyastolik fonksiyon sol ventrikülün gerek istirahatte, gerekse egzersiz sırasında, diyastol sonu basıncında artış olmaksızın yeterli doluşun sağlanması anlamına gelir. Normal doluş, sol ventrikülden *Frank Starling* mekanizması ile normal atım hacmini pompalanmasını sağlar. Sol ventrikül doluşu, kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenen hemodinamik olaylar dizisinden oluşur. Gevşeme aktif, enerjiye bağımlı bir süreçtir ve kasılmanın sonunda erken diyastolde sol ventrikül basıncının hızla düşmesini sağlar. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve sol ventrikülün hızlı erken diyastolik doluşu (E akımı) başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, sol ventrikülün gevşeme hızıdır. Sol atriyum basıncı daha az önemlidir. Normalde sol ventrikül doluşunun %80'i diyastolik doluşun bu fazında tamamlanır. Hızlı doluşun sonucunda sol ventrikül basıncı yükselir ve bir an için sol atriyum ve sol ventrikül basınçları eşitlenerek transmitral akım durur. Geç diyastolde atriyumun kasılması sol atriyum basıncının yeniden sol ventrikül basıncını geçmesini ve geç diyastolik ikinci akımın oluşmasına (A akımı) neden olur (77).

Diyastolik Disfonksiyon Sınıflaması

Myokardın gevşemesinin azalması (Grade 1)

Genellikle kalp hastalıklarında oluşan ilk diyastolik bozukluk myokard gevşemesinin bozulması veya yavaşlamasıdır. Bu hastalarda izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) (aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zaman aralığı) uzamış, mitral E akım hızı azalmış, A akım hızı artmış, E/A oranı birden küçük ve deselerasyon zamanı (DT) (sol ventrikül gevşeme hızını yansıtır) uzamıştır (77).

Yalancı-Normal (Pseudo-Normal) doluş (grade 2)

Diyastolik fonksiyon bozuldukça, azalmış gevşemeden restriktif doluşa geçiş olur. Bu geçiş sırasında transmitral akım normal doluşa benzer bir görüntü çizer. DT normal (160-200), E/A oranı 1-1.5 arasındadır. Bu fazda gevşeme bozukluğuna ek

olarak sol atriyum basıncı orta derecede artmıştır. Yalancı-normal doluşu normal doluştan ayırt etmek için; iki boyutlu ekokardiyografi bulguları, pulmoner ven akımları, ön yük azaltma manevraları, mitral doluş akımlarının renkli M-rnod kayıtları ve mitral annulusun lateralinden kaydedilen doku doppler kayıtları kullanılır (77).

Restriktif doluş (veya azalmış kompliyans) (grade 3-4)

Restriktif diyastolik doluş sol ventrikül kompliyansının azaldığı ve sol atriyum basıncının belirgin olarak yükseldiği kalp hastalıklarında gelişir. Dekompanse konjestif kalp yetersizliği, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği, konstriktif perikardit ve restriktif kardiyomyopati bu hastalıklardan bazılarıdır. E akımı hızlı, DT ve IVRT kısa, A akımı yavaş ve kısadır. E/A oranı 2'den fazladır (77).

Tablo-4: Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik değerlendirmesi

	Normal	Uzamış gevşeme	Pseudonormal	Restriktif
E/A	1-2	<1	1-1,5	>1,5
İVRT(msec)	70-90	>90	<90	<70
DT (msec)	160-240	>240	160-200	<160

KARDİYORENAL SENDROM

Kalp hastalığına bağlı böbrek fonksiyonların etkilenmesi veya böbrek hastalıkları sonucunda kalp fonksiyonlarında bozulma olması sık karşılaşılan bir tablodur. Multidisipliner bir takip gerektiren bu birliktelik morbidite ve mortaliteyi arttırmış olup tedavisi karmaşık ve maliyetli bir durumdur. Bu nedenle bu birlikteliğe dikkat çekmek için son dönemde "kardiyorenal sendrom" terimi kullanılmaktadır. Kardiyorenal sendromun değişik tanımları mevcuttur. 2008 yılında toplanan Akut Diyaliz Kalite İnisiyatifi (Akut Dialysis Quality Initiative) uzlaşma konferansında kardiyorenal sendrom böbrek veya kalbin diğerinde akut veya kronik fonksiyon

bozukluğuna yol açan akut veya kronik hastalıkları olarak tanımlanmıştır ve kardiyorenal sendrom 5 başlık altında incelenmiştir (78,79).

Tip 1: Ani bozulan kalp fonksiyonlarının akut böbrek hasarına yol aması

Tip 2: Kronik kalp hastalığının ilerleyici böbrek sorununa neden olması

Tip 3: Akut böbrek yetmezliğinin kalp fonksiyonlarını etkilemesi

Tip 4: Kronik böbrek hastalığının kalpte sorunlara yol aması

Tip 5: Sistemik bir hastalığın hem kalp hem de böbrekte soruna neden olmasıdır.

Tip 1 Kardiyorenal Sendrom (Akut Kardiyorenal Sendrom)

Tip 1 kardiyorenal sendrom sık karşılaşılan bir durumdur. Tip 1 kardiyorenal sendroma en çok akut dekompanse kalp yetmezliği ve akut koroner olay neden olur. Dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %27-40'ında görülebilir (80,81). Bu hastalarda sıklıkla bir kronik böbrek hastalığı vardır ve ani kalp yetmezliği akut böbrek hasarına zemin hazırlar. Kardiyorenal sendroma yol açan mekanizmalar karmaşık ve birden fazladır. Akut böbrek hasarının ortaya çıkması aksi gösterilmediği sürece renal kanlanmanın yetersiz olmasına bağlıdır. Sorumlu tutulan mekanizmalar hemodinamik değişiklikler, ekzojen faktörler (kontrast, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler), sempatik aktivasyon, renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu, sodyum ve su tutulumu, vazokonstriksiyon ve endotelial aktivasyondur (81).

Tip 2 Kardiyorenal Sendrom (Kronik Kardiyorenal Sendrom)

Kronik kalp hastalığı ilerleyici böbrek sorununa neden olur. Tip 2 kardiyorenal sendrom da sık karşılaşılan bir durumdur. Hastaneye yatan konjestif kalp yetmezliği olan hastaların %63'ünde görülebilir (82). Tip 2 kardiyorenal sendromda böbrek hastalığının mekanizması Tip 1'den farklıdır. Renal kanlanmanın azalması ile yakından ilgilidir. Anemi, üremik toksinler, Ca-P metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, su-tuz tutulumu, sempatik aktivasyon, renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu da kalp hastalığının ilerlemesine neden olur. Renin anjiotensin sisteminin bloke edilmesi hem kalp hemde böbrek hastalığının ilerlemesini azaltarak Tip 2 kardiyorenal sendromu önleyebilir (78,79).

Tip 3 Kardiyorenal Sendrom (Akut Renokardiyak Sendrom)

Akut böbrek yetmezliğine bağlı (akut hasar, glomerülonefrit, iskemi, interstisyel hastalık, obstrüksiyon) akut kalp fonksiyon bozukluğudur. Akut böbrek hasarında hipertansiyon, sempatik aktivasyon, renin anjiyotenzin aldosteron sisteminin aktivasyonu, elektrolit bozuklukları, asit-baz dengesizlikleri, endotelial aktivasyon ve koagülasyon dengesizlikleri gibi birçok nedenlerle kalp fonksiyonları bozulur. Üremi kalp kasılmasını olumsuz etkileyebilir ve perikardite neden olabilir (78,79).

Tip 4 Kardiyorenal Sendrom (Kronik Renokardiyak Sendrom)

Kronik böbrek hastalığına bağlı kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon bozukluğu ve artmış kardiyovasküler risk gibi sorunların ortaya çıkmasıdır. Kronik böbrek hastalığı majör bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Evre 1 kronik böbrek hastalığından başlayarak evre ilerledikçe kardiyovasküler risk artar. Anemi, Ca-P metabolizması bozuklukları, yumuşak doku kalsifikasyonu, beslenme bozukluğu, hipervolemi, kronik inflamasyon, üremik toksinler, yetersiz diyaliz gibi nedenlerle kardiyak disfonksiyon ortaya çıkar (78,79).

Tip 5 Kardiyorenal Sendrom (Sekonder Kardiyorenal Sendrom)

Akut veya kronik bir sistemik hastalığa bağlı kalp ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasıdır. Bu tipte primer olay kalp veya böbrek değildir ama bu grup hastalar kardiyorenal sendrom başlığı altında incelenebilir. Sistemik hastalık (vaskülit, amiloidoz gibi) kalp ve böbreği beraber etkileyebileceği gibi, birisini de etkileyebilir, diğer organ ise daha sonra etkilenebilir (78,79).

KARDİYAK VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Natriüretik Peptidler

Domuz beyninden 1988 yılında atrial natriüretik peptid (ANP)'e benzer moleküler yapıda bir madde izole edilmiş ve brain natriüretik peptid (BNP) ismi verilmiştir ancak kısa süre içerisinde BNP'nin asıl yoğun olarak bulunduğu yerin ventrikül miyokardı olduğu tespit edilmiştir (83). Atriyal dokuda da tespit edilen BNP ventrikülün daha fazla kitleye sahip olması nedeniyle ventriküler ilişkisi daha

çok saptanmaktadır. BNP yapısal olarak birbirine benzeyen natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Tüm natriüretik peptidler, komşu sistin amino asitleri arasındaki disülfid bağı ile bağlanmış 17 aminoasitlik ortak bir halka yapısı taşırlar. BNP molekülü miyositlerden sürekli bir şekilde salınır ve kanda devamlı ölçülebilir düzeyde bulunur. Miyositler üzerindeki duvar gerilimi BNP salınımı için asıl uyarı olmakla birlikte miyokard iskemisi ve adrenerjik agonistler, tiroid ve glukokortikoid hormonlar ve sitokinler vasıtasıyla endokrin ve parakrin uyarılar BNP salınımının düzenlenmesinde etkili diğer faktörlerdir. Serum düzeyleri diüurnal ritim, yaş ve egzersiz gibi pek çok fizyolojik faktörlere bağılı değişim gösterir. Bunun dışında diüretikler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve sodyum alımı gibi pek çok klinik durum da serum düzeylerini etkiler (83).

BNP depo granüllerinde minimal bulunur ve salınımı hızlı gen ekspresyonunu takip eden de novo sentezini izleyen salınım patlamaları şeklinde olur. Gen ekspresyonundaki artış mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ve öncül molekül olan pre-pro BNP sentezini uyarır. Daha sonra N-terminalindeki 26 aa'lik sinyal peptid endoplazmik retikulum içerisinde ayrılır ve 108 aa'lik pro-BNP molekülü oluşur ve salınır. Dolaşıma katıldıktan sonra hücre zarı bağımlı bir serin proteaz olan corin enzimi vasıtasıyla pro- BNP inaktif form olan 76 aa'lik N-terminal pro BNP 1-76 (NT-Pro BNP) ve 32 aa'lik aktif C-terminal BNP 77-108 'ye ayrılır (83).

NT-proBNP ve BNP uyarı sonucunda serumda benzer düzeyde bulunmasına rağmen BNP'nin yarı ömrü yarı ömrü 22 dakika iken NT-proBNP yarı ömrü 1-2 saattir (84). Ayrıca NT-proBNP böbrekten aktif klirens ile atılmasına rağmen diğer formların atılımı net değildir (85). Semptomatik ve asemptomatik kalp yetmezliği hastalarında NT-proBNP ile BNP'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada çalışmanın sonucu olarak birbirine yakın NT-proBNP ve BNP sonuçlar elde edilse de NT-proBNP'nin asemptomatik kalp yetmezliği hastalarını tespit etmede daha avantajlı olduğu bulunmuştur (86).

Beyin natriüretik peptidin diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkileri vardır ve santral ve periferik etkileri ile sıvı ve elektrolit dengesini kontrol eder. Diürez ve

natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direk tübüler etkisi ile oluşur. Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstriksiyon ile glomerüler filtrasyonu arttırır. Proksimal tübüldeki anjiotensin II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi arttırır. Beyin natriüretik peptid arterlerde ve venöz yatakta dilatasyon yaparak kan basıncını ve ventrikül ard ve ön yükünü azaltır. Miyositlerde relaksasyona neden olur. Vazodilatör etkisi ile ayrıca periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi arttırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller kama basıncını azaltır (87).

Ayrıca miyokarda fibrotik ve proliferatif süreci önleyici etki gösterir. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu arttırır, renin aldosteron salınımını önler, endotelin I ve anjiyotensin II'nin etkilerini bloke eder (87). Beyin natriüretik peptid beyin sapında sempatik tonusu azaltır, hipotalamusta arjinin-vazopressin ve kortikotropin salınımını, üçüncü ventrikülün bitişiğindeki bölgedeki etkisi ile tuz isteğini ve su içimini engeller (88).

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Natriüretik Peptidler

Beyin natriüretik peptid düzeyi ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde gözlenen BNP düzeylerindeki artış, bu hastalarda sıkça görülen artmış basınç ve volüm yükü nedeniyle artan sol ventrikül kitlesine bağlı olabileceği gibi, azalmış böbrek parankim kitlesi nedeniyle azalan NPR-C ve NEP aktiviteleri nedeniyle azalmış BNP yıkımına bağlı da olabilir.

Birçok çalışmada glomeruler filtrasyon değeri (GFD)'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına düşmesi ile BNP düzeylerinin yükselmeye başladığı gösterilmiştir. Bu GFD düzeyi sistolik ve diyastolik konjesitf kalp yetmezliği vakalarının da artmaya

başladığı düzeydir. Bu hastalarda artmış BNP aynı zamanda altta yatan sol ventrikül hipertrofisi veya koroner arter hastalığı varlığını da yansıtır (89).

Osajima ve ark. (90) yaptığı çalışmada KAH öyküsü olan 19 HD hastası ile KAH öyküsü olmayan 20 HD hastasının hemodiyaliz öncesi bazal BNP düzeylerini karşılaştırılmış ve bazal BNP düzeylerinin KAH öyküsü olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Asemptomatik kalp hastalığı olanlarda BNP ve NT-proBNP'nin bakıldığı bir başka çalışmada ise BNP için duyarlılık %75, özgüllük %64 iken NT-proBNP de duyarlılık %80, özgüllük %77 bulunmuştur (86). Locatelli ve ark. (91) evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği hastalarında yaptığı çalışmada kardiyovasküler olay gelişiminin bazal NT-proBNP düzeyinin > 400 pg/ml olan grupta daha fazla olduğunu göstermiştir.

Son dönem böbrek yetmezliği olgularında yapılan pek çok çalışma sonucunda BNP düzeylerinin normal popülasyona göre artmış olduğu bulunmuştur. Beyin natriüretik peptid, HD ile plazmadan uzaklaştırılmamakla birlikte BNP düzeyi volüm yükü ile paralel olarak HD sonrasında yaklaşık %15-30 arasında düşüş gösterirken NT-proBNP'nin hemodiyalizden daha az etkilendiği gösterilmiştir (92).

Birçok çalışmada SDBY olgularında natriüretik peptid düzeylerinin arteriyel basınç, sol ventrikül kitle indeksi, pulmoner arter ve pulmoner kapiller kama basıncı ve plazma hacmi gibi hemodinamik parametrelerle anlamlı pozitif korelasyon gösterirken ejeksiyon fraksiyonu ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı yetersiz hasta sayısı içermesi bakımından eleştirilmiş, bir kısım çalışmada ise istatistiki olarak anlamlı korelasyon gösterilememiştir (93).

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında BNP'nin prognostik gösterge olarak kullanımını konusunda yapılan küçük ölçekli çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda yapılmış en geniş hasta sayısına ve en uzun süreli takibi içeren

Zocalli ve ark.(94) 'nın yaptığı çalışmada, KKY olmayan toplam 246 SDBY hastası 26 ay boyunca prospektif olarak izlenmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar bazal ANP ve BNP düzeylerinin tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler nedenli ölüm ve kardiyovasküler olay gibi sonlanımları öngördürmedeki tahmin gücünü değerlendirmiştir. ANP ve BNP düzeyleri kardiyovasküler olay görülenlerde, görülmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde tüm nedenlere bağlı ölüm görülen hastalarda da plazma ANP ve BNP düzeyleri hayatta kalan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç kardiyovasküler nedenli ölümlerde de değişmemiştir. Aynı ayrı yapılan çok değişkenli analiz modellerinde, her iki natriüretik peptid de tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenli ölümü bağımsız olarak öngördüren parametreler olarak saptanmıştır. Natriüretik peptid düzeylerine göre hastaların natriüretik peptid düzeylerine göre tabakalandırıldığı analizde, BNP ANP'ye göre tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenli ölümü gösteren daha güçlü bir parametre olarak ortaya çıkmıştır (94).

Tüm bu bulguların ışığında, SDBY hastalarında BNP düzeylerinin normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda olduğu gibi ön ve ard yük ile belirlenen kardiyak iş yükünü ve sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve KAH yaygınlığı gibi altta yatan kardiyak patolojileri yansıttığı ve kronik böbrek yetmezliğinde önemli bir prognostik faktör olabileceğine dair ipuçları olduğu söylenebilir ancak hala daha fazla güçlü kanıt içeren geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kardiyak Troponinler

Troponinler, tropomiyozin ile birlikte iskelet ve kalp kası kasılmasının düzenlenmesinde rol alan yapısal proteinlerdir. Troponin T, I ve C'den oluşan troponin kompleksi filamentlerde yer almaktadır. Aktin ve miyozinin kalsiyum aracılığı ile etkileşimini sağlamaktadır. Kardiyak troponinler kalp kası hasarının duyarlı ve özgül belirteçleridir. 2000 yılında European Society of Cardiology/American College of Cardiology (ESC/ACC) tarafından akut miyokard infarktüsü tanısında erken belirteç, ACC/American Heart Association (AHA)

tarafından ise karasız anjina pektoris tanı ve takibinde standard belirteç olarak kabul edilmişlerdir (95,96).

Troponinlerin klinik duyarlılıklarının yüksek olması, kalp dokusunda diğer belirteçlere kıyasla yüksek düzeylerde bulunmaları ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır (95,96). Özgüllüğünün çok yüksek olması ise, kalbe spesifik kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı olarak CK ve CK-MB'de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır (95).

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyak Troponinler

Kronik böbrek yetmezliğinde yüksek troponin düzeylerinin önemi halen oldukça tartışmalı bir konudur. Artmış troponin düzeylerinin üremik kardiyomyozite sekonder olabileceği düşünülmektedir (95). Üremik kardiyomyozit ve renal klirenste gözlenen bozulma daha küçük bir molekül olan cTnI'nin değil, ancak cTnT'nin birikimine yol açabilir. Kronik böbrek yetmezlikli olguların aynı zamanda iskemik kalp hastalığına da sahip olmaları nedeni ile bu yükselme minimal miyokardiyal hasardan da kaynaklanabilir (95,97). Her iki kardiyak troponinin de yüksek olduğu olgularda, akut koroner bulguların daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Diyaliz işleminin ise, cTnT'de ani bir yükselmeye, cTnI'da ise düşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle diyaliz hastalarında kardiyak troponin düzeylerini ölçmek için, kan örneklerinin bu işlemde önce alınması önerilmektedir (97).

C-reaktif Protein (CRP) ve Yüksek Duyarlılıklı C-reaktif Protein (High Sensitive CRP)

CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar serumda bir akut faz reaktanı olarak bulunan CRP ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (98). KVH teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP' nin kullanılabilmesi için, daha hassas olarak ölçümüne gereksinim vardır. Bu amaçla yüksek sensitiviteli CRP (yüksek duyarlılıklı – CRP/hs-CRP) ölçüm yöntemleri

geliştirilmiştir. Günümüzde klinik uygulamada serum hassas CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır. CRP'nin prokoagulan etkileri olduğu da bilinmektedir. Son bilgiler artmış hs- CRP düzeylerinin ateromatöz lezyonun kırılabilirliğini, plağın yırtılmaya meyilini, inflamasyonun varlığını ve şiddetini yansıtabileceğini de düşündürmektedir (99).

West Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) çalışması 3 mg/L'nin üzerindeki hsCRP değerlerinin, farklı kardiyovasküler olaylar için prediktif olduğu vurgulanmıştır (100). Genel popülasyonda aterosklerotik kardiyovasküler anormalliklerle ilişkisi saptanan hs-CRP'nin KBY hastalarında da bu anlamda değerli bilgiler verebileceği konusunda son yıllarda birçok çalışma yayınlanmıştır. Diyaliz hastalarında yapılan ve uzun süreli izlemi olan bir çalışmada CRP düzeyleri ile ekokardiyografik sol ventrikül kitle indeksi ve sağkalım arasında ilişki bildirilmiştir (101). Düşük dereceli inflamasyonun belirlenmesinde ve global risk tayininde yardımcı ve kolay uygulanabilir bir metod olan CRP taraması, özellikle Mİ ve inmenin primer korunmasında olmak üzere statin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de yeni bir yöntem olarak önem kazanmaktadır. CRP'nin oldukça stabil olması, plazma ve serumda kolay ölçülebilmesi, hassasiyet, doğruluk, tekrarlanabilirlik ve maliyet özellikleri de göz önüne alındığında bu ilişkinin incelenmesinin diyaliz hastalarında tanı ve takipte, özellikle de asemptomatik kardiyovasküler anormalliklerin erken tanısında yararı açıktır (101).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışma 23.06.2009 tarih ve 07.1 sayılı kurul toplantısında görüşülüp etik kurul onayı alınarak planlanmıştır. Çalışma toplam üç grup üzerinden yürütülmüştür. Grup 1 böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan 50 kontrol bireyden oluşmaktadır. Grup 2 diyabetik olmayan kreatinin klirensi <60 ml/dk/1.73 m² olan ancak diyaliz aşamasında bulunmayan 50 bireyden oluşmaktadır. Son grup ise diyabeti olmayan kronik hemodiyaliz hastası olan 49 bireyden oluşmaktadır.

1. Birinci grup

Hastalar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği'ne herhangi bir sebeple başvuran ve yapılan tetkikler sonrasında böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalardan seçilmiştir. Bu grupta 23'ü kadın, 27'si erkek toplam 50 kişi bulunmaktadır ve yaş ortalaması $49,8 \pm 12,4$ yıldır. Bu grupta hipertansiyonu olan 16 kişi, hiperlipidemisi olan ise 7 kişi bulunmaktadır.

2. İkinci grup

Hastalar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniğinde takipli veya ilk defa başvuran kreatinin klirensi <60 ml/dk/1.73 m² diyabetik olmayan ve henüz diyaliz aşamasında bulunmayan prediyaliz (PD) hastalarından oluşmaktadır. Bu grupta 20'si kadın 30'u erkek toplam 50 kişi bulunmaktadır ve yaş ortalaması $52,8 \pm 15$ yıldır. Bu grupta hipertansiyonu olan 37 kişi ve hiperlipidemisi olan 15 kişi bulunmaktadır.

3. Üçüncü grup

Bu grup Pamukkale Üniversitesi ile Özel Denizli Tıp Diyaliz Merkezi'nde kronik hemodiyalize giren diyabetik olmayan kronik böbrek yetmezliği hastalarından seçilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $50,8 \pm 13$ yıl olup 14 kadın, 35 erkekten oluşmaktadır. Hipertansiyonu olan 20 kişi olup; hiperlipidemisi olan da 19 kişi mevcuttur.

Tüm gruplara hasta seçimi aşağıda belirtilen kriterlere göre yapılmıştır.

1. Klinik ve laboratuvar olarak gösterilmiş kardiyovasküler, serebrovasküler , periferik arter hastalığı olmaması
2. Aktif enfeksiyonu veya aktif inflamatuvar hastalığı olmaması
3. Bilinen malignitesi olmaması
4. Tanımlanmış diyabeti olmaması

Hemodiyalize girmekte olan hastaların seçimi aşağıdaki kriterlere göre yapılmıştır;

1. Haftada 3 kez, 4 saat süreyle, bikarbonatlı hemodiyaliz uygulanması
2. Klinik ve laboratuvar olarak diyaliz yeterliliğinin olması($Kt/V \geq 1,3$)
3. Hastaların günlük diürezisi < 100 ml

Hemodiyalize girmekte olan hasta grubunun ölçümleri iki hemodiyaliz seansı arasında yapılmıştır. Kan basıncı $>140/90$ mmHg olanlar ile antihipertansif kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir. Sigara kullanımı; şu an sigara içmekte olan hastalar ile daha önceden içtiği halde şu anda içmeyen hastalar sigara maruziyeti var olarak kabul edilmiştir. Hiç sigara içmemiş hastalar sigara maruziyeti yok olarak değerlendirilmiştir.

Laboratuvar Analizleri

Hemodiyaliz hastalarında kanlar ve ekokardiyografi değerlendirilmesi iki hemodiyaliz seansı arasına denk gelen günde ve açlık kanı olarak alındı. Kontrol ve prediyaliz KBY hastalarında açlık kanı olarak alındı.

Kan hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, serum kreatinin, kan üre nitrojeni (BUN), albumin, kalsiyum, fosfor, potasyum, total kolesterol (TKol), trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL), açlık kan şekeri, parathormon (PTH), ürik asit, insülin, bikarbonat

(HCO₃), alkalen fosfataz (ALP), ferritin bakıldı. İnsülin direnci Homa-R formülü (açlık kan şekeri x açlık insülin)/ 405 ile hesaplandı. Alınan kan örneklerinden hemogram CELL-DYN 3700 Systems, CELL-DYN Sapphire cihazı ile diğer parametreler ise Roche / Hitachi Cobas c Systems, Cobas c 501 ve Roche / Hitachi Cobas c Systems, e 601 Module cihazı ile çalışıldı. Kardiyak troponin T düzeyi Roche cobas E411 immunoassay cihazında bakıldı. Bunların dışında bakılan NT-proBNP ve hs-CRP için antikoagülan içermeyen tüplere alınan kanlar 4000 devirde 7 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar parametrelerin çalışılacağı güne kadar -80 C de saklandı.

NT-proBNP kiti USCN Life Science Inc. firmasından ve hsCRP kiti ise DRG International Inc. firmasından temin edildi. Daha önceden ayrılmış ve -80 C de saklanan serumlar çalışma öncesi çözülerek ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile Elisa Digital and Analog System (DAS), Plombara Sabina Italy cihazı ile çalışıldı.

Transtorasik Ekokardiyografi

Çalışmaya katılan kontrol, prediyaliz ve diyaliz gruplarının ekokardiyografik olarak kalp fonksiyonları değerlendirildi. Global sol ventrikül fonksiyonu, ventriküler doluş (diyastolik fonksiyonlar) ve ejeksiyon (sistolik fonksiyon)un kombinasyonundan oluşur. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olarak konvansiyonel doppler ve doku doppler yöntemlerini kullanarak ekokardiyografinin geleneksel parametreleri olan, E ve A dalgalarının velositeleri, E/A oranı DT ve IVRT bakıldı.

Çalışmada Vivid 7 ekokardiyografi cihazı kullanıldı. Ekokardiyografik parametreler 2-5 MHz probe ile sol-yan pozisyonda ve ardışık 3 ölçümün ortalaması olarak alındı. M-mode ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak yapıldı. Teichholz yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu bulundu. Sol ventrikül kitlesi (SVK) hesaplamak için sol ventrikül sistol sonu çap, sol ventrikül diyastol sonu çap, interventrikuler septum diyastolik

kalınlığı, sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığı ölçüldü. Sol ventrikül kitlesi ise Devereux (60) formülü ile $SVK (g) = 0.8[1.04([LVDSÇ + LVADDT + IVSDT]^3 - [LVEDD]^3)] + 0,6$ hesaplandı. Erken diyastolik disfonksiyon bulgusu olarak sol atrium çapı (LA) ölçüldü. Apikal 4-boşluk (AP4B) görüntüden alınan sol atriyumun uzun ve kısa eksen çapları da kullanılarak sol atriyum volümü “ Sol Atriyum Volümü = $\Pi /6 \times (LA \times (AP4B \text{ kısa eksen çapı}) \times (AP4B \text{ uzun eksen çapı})$ ” formülü ile hesaplandı. Bulunan sol atrium volümü ve sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına (Vücut yüzey alanı (m²)=0.007184 x Height(cm)0.725 x Weight(kg)0.425) bölünmesi sonucunda indeksleri hesaplandı.

Aralıklı dalga Doppler değerlendirme için, apikal 4-boşluk görüntüde örnekleme volümü mitral yaprak uçları seviyesine konarak mitral akım parametreleri alındı. E, A dalgaları ve deselerasyon zamanı ölçüldü, E/A oranı hesaplandı . Sol ventrikul çıkış yolu akımı ve mitral akım birlikte kaydedilerek izovolumetrik gevşeme zamanı, aort kapak kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar geçen süre olarak ölçüldü. Aralıklı dalga doku Doppler yöntemle apikal 4-bosluk görüntüde örnekleme volümü septum ve lateral duvarların, apikal 2- boşluk görüntüleme anterior ve inferior duvarların mitral annulus ile kesiştiği noktalara konuldu. Septum, lateral, inferior ve anterior duvarlarda ortalama E', A' dalga hızları ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın veri girişi ve analizi için SPSS for Windows, ver. 17.0 kullanılmıştır. Kategorize veri tipindeki (kalitatif) değişkenler için sıklıklar ve devamlı veri tipindeki (kantitatif) değişkenler için ortalamalar ve standart sapmalar her zaman olduğu gibi hesaplanmıştır. Veri düzeltmeleri yapıldıktan sonra, ikili karşılaştırmalardaki p değerleri; kategorize veri tipinde değişkenler içermesi halinde ki-kare testi, değişkenlerden bir tanesinin devamlı değişken olması halinde ise eğer dağılım uygunsa t-testi ya da tek yönlü Anova parametrik testlerden, dağılım uygun değilse nonparametrik testlerden yararlanılmıştır. Her iki değişkeninde devamlı veri olması halinde yine değişkenin dağılımı göz önünde bulundurularak parametrik (Pearson r) yada nonparametrik (Spearman ρ) korelasyon testlerinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya diyaliz ihtiyacı olmayan prediyaliz aşamasındaki kronik böbrek yetmezliği olan 50 kişi ve kronik hemodiyaliz programında son dönem böbrek yetmezliği olan 49 kişi alınmıştır. 50 kişilik böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubu oluşturulmuştur. Diyabetes mellitus hem mikrovasküler hemde makrovasküler olarak aynı ölçüde risk faktörü oluşturduğundan dolayı çalışmaya alınan kişiler diyabeti olmayan popülasyondan seçilmiştir. Grupların genel özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo-5: Tüm grupların genel özellikleri

Özellik	Kontrol (N: 50)	Prediyaliz (N:50)	Diyaliz (N:49)	P değeri
Yaş (yıl)	49,8±12,4	52,8±15	50,8±13	0,523
Cinsiyet (K/E)	23/27	20/30	14/35	0,194
HT (var/yok)	16/34	37/13	20/29	0,000
HL (var/yok)	7/43	15/35	19/30	0,020
Sigara (+/-)	18/32	24/26	19/39	0,443
SKB (mmHg)	122 ± 12,5	129 ± 22,8	126 ± 19,8	0,199
DKB (mmHg)	77 ± 9,3	79 ± 12,4	76 ± 9,5	0,572
OAB (mmHg)	92 ± 9,8	95 ± 15	93 ± 12,4	0,423
Nabız basıncı (mmHg)	44 ± 7,8	49 ± 15	49 ±12,7	0,056
Kilo (kg)	77,9 ± 13,9	70 ± 12,9	64,7 ± 12,3	0,000
Boy (cm)	164 ± 8	165 ± 8	165 ± 9	0,705
Bel çevresi (cm)	99,4 ± 10,3	95,4 ± 12,1	90,1 ± 10,8	0,000
VKİ (kg/m ²)	28,9 ± 4,8	25,6 ± 4	23,4 ± 3,5	0,000

Tüm gruplar yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, nabız basıncı ve sigara maruziyeti açısından benzer bulunmuştur ($p>0,005$). Sigara kullanımı şu an sigara içmekte olan hastalar ile daha önceden içtiği halde şu anda içmeyen hastalar sigara maruziyeti var olarak kabul edilmiştir. Hiç sigara içmemiş hastalar sigara maruziyeti yok olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı ile kilo, kilonun boyun karesine bölünmesi ile bulununan vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi açısından farklılık tespit edilmiştir ($p<0,005$) (Tablo-5).

Hipertansiyon açısından gruplar karşılaştırılarak incelendiğinde prediyaliz grubunda hipertansif hasta hem kontrol hemde diyaliz grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırayla $p=0,000$ ve $p=0,001$). Hiperlipidemisi olan hasta açısından bakıldığında diyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,005$). Prediyaliz grubunda ise kontrol grubuna göre hiperlipidemi tanılı hasta sayısı daha fazla olması istatistiksel anlamlılığa yaklaşmakla birlikte ulaşmamıştır ($p=0,053$). Gruplar VKİ açısından incelendiğinde diyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,012$). Prediyaliz grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,000$). Bel çevresi gruplar arasında incelendiğinde diyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz gruplarına göre anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,019$). Prediyaliz grubunda ise kontrol grubuna göre daha düşük bel çevresi olmasına rağmen anlamlılık sınırına ulaşamamıştır ($p=0,074$) (Tablo-5).

Prediyaliz aşamasında olan kronik böbrek yetmezliği hastaları ile hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarının renal yetmezlik etiyolojileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan kişiler diyabetes mellitusu olmayan popülasyondan seçildiği için etiyolojide birinci sırayı her iki grupta da hipertansiyon almaktadır (Tablo-6).

Tablo-6 : Prediyaliz ve Diyaliz Hastalarında KBY Etiyolojisi

	Prediyaliz(N:50)	Diyaliz(N:49)	Toplam(N:99)(%)
HT	26	18	44 (%44,4)
Taş/Obstrüksiyon	7	9	16 (%16,2)
Glomerulonefrit	11	2	13 (%13,1)
Polikistik böbrek	1	4	5 (%5,1)
Bilinmiyor	5	16	21 (%21,2)

Henüz diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliği hastalarının yer aldığı prediyaliz grubu kendi içerisinde incelendiğinde kronik böbrek yetmezliği tanısıyla takip edildikleri süre $5,1 \pm 3,4$ yıl olarak tespit edilmiştir. Kreatinin klirensleri hesaplanarak evreleme yapıldığında ise evre 3 kronik böbrek yetmezliği (GFD: 31-60ml/dk) olan 29 kişi (%58), evre 4 kronik böbrek yetmezliği (GFD: 16-30ml/dk) olan 16 kişi (%32) ve evre 5 kronik böbrek yetmezliği (GFD<15ml/dk) olan 5 kişi (%10) saptanmıştır. Kreatinin klirensi ortalaması 36,8 ml/dk olup dağılım aralığı ise 10,4 ml/dk ile 59,7 ml/dk arasında bulunmuştur. Hemodiyaliz grubunda ortalama kronik böbrek yetmezliği tanı süresi $6,9 \pm 5,0$ yıl olup diyalizde geçirdiği süre ise $5,9 \pm 4,8$ yıl bulunmuştur.

Tablo-7: Tüm gruplarda antihipertansif, statin ve epo kullanımı

	Kontrol (N:50)	Prediyaliz (N:50)	Diyaliz (N:49)
Statin	2	3	8
ADEİ/ARB	14	21	3
Beta bloker	0	5	7
Ca kanal blokeri	2	9	3
EPO	0	3	24

Tüm gruplarda antihipertansif, statin ve epo kullanım dağılımı incelendiğinde kontrol grubunda ilaç kullanan 16 kişi (%32) varken prediyaliz grubunda 40 kişinin (%80) , diyaliz grubunda 32 kişinin (%65,2) ilaç kullandığı tespit edilmiştir. ADEİ/ARB kontrol ve prediyaliz gruplarında en fazla kullanılan antihipertansif olurken diyaliz grubunda kalsiyum kanal blokeri ile birlikte en az kullanılan antihipertansiftir (Tablo-7). Prediyaliz grubunda ADEİ/ARB kullananlar ile diğer antihipertansifleri kullanan hastaların serum NT-proBNP, cTnT ve hs-CRP serum düzeyleri arasındaki farklılık incelendiğinde anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Eritropoetin kullanımını incelendiğinde prediyaliz grubunda hastalardan sadece 3 kişi (%6) eritropoetin kullanırken bu oran diyaliz grubunda 24 kişiye (%48,9) yükselmektedir (Tablo-7). Eritropoetin kullanan ve kullanmayan hastaların serum NT-proBNP, cTnT ve hs-CRP serum düzeylerine bakıldığında eritropoetin kullanımı ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Laboratuvar tetkikleri açısından kontrol(K), prediyaliz(PD) ve diyaliz(D) olmak üzere gruplar karşılaştırıldığında beyaz küre sayısı diyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,040$). Prediyaliz grubunda beyaz küre sayısı kontrol grubundan düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Hemogloblin değeri diyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz gruplarına göre anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,041$). Prediyaliz grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,000$). Hematokrit değeri ise hem diyaliz hem de prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,000$). Albümin değerine bakıldığında diyaliz grubunda hem kontrol grubundan hem de prediyaliz grubundan anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,007$). Albümin prediyaliz grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p=0,001$). Ürik asit düzeyi hem prediyaliz hemde diyaliz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,008$). Ayrıca ürik asit prediyaliz grubunda diyaliz grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,007$) (Tablo-8).

Lipid parametreleri açısından bakıldığında total kolesterol ve LDL değerlerinin diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. Prediyaliz grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Trigliserid düzeyine bakıldığında diyaliz grubunda hem kontrol hem de prediyaliz grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Prediyaliz grubunda ise kontrol grubundan daha düşük trigliserid değeri bulundu ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. PTH, Ca-P çarpımı ve serum alkale fosfataz düzeyi diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu üç parametrenin prediyaliz grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. İnsülin direnci için bakılan homa-r diyaliz grubunda kontrol grubundan ve prediyaliz grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Ferritin düzeyi diyaliz grubunda hem kontrol hem de prediyaliz grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Prediyaliz grubunda ferritin düzeyi ise kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo-8).

Tablo-8: Tüm grupların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri

	Kontrol(K)	Prediyaliz(PD)	Diyaliz(D)	P değeri	P değerleri (Alt grup analizi)		
	Ort ± ss	Ort ± ss	Ort ± ss		K-PD	K-D	PD-D
WBC (K/ μ L)	7,89 ± 1,82	7,71 ± 2,25	7,26 ± 2,1	0,021	0,658	0,040	0,282
Hb (gr/dl)	13,9 ± 1,4	11,9 ± 1,8	11,3 ± 1,8	0,000	0,000	0,000	0,041
Htc (%)	40,9 ± 4,5	35 ± 5,2	33,9 ± 5,6	0,000	0,000	0,000	0,285
AKŞ (mg/dl)	97,8 ± 8,2	96,3 ± 10	90 ± 16	0,004	0,534	0,002	0,010
Kreatinin (mg/dl)	0,82 ± 0,12	2,79 ± 1,45	8,61 ± 1,94	0,000	0,000	0,000	0,000
GFD (ml/dk)	116 ± 29	36,8 ± 15,7	-	0,000	0,000	0,000	0,000
Albumin (g/dl)	4,59 ± 0,24	4,33 ± 0,45	4,19 ± 0,38	0,000	0,001	0,000	0,007
Ürik asit (mg/dl)	4,98 ± 1,51	6,66 ± 1,63	5,74 ± 0,98	0,000	0,000	0,008	0,001
CRP (mg/dl)	0,48 ± 0,85	0,53 ± 0,95	0,91 ± 1,61	0,020	0,832	0,001	0,004

Dağılım uygunsuzsa parametrik testler, dağılım uygun değilse nonparametrik testler kullanılmıştır

Tablo-8'in devamı: Tüm grupların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri

	Kontrol(K)	Prediyaliz(PD)	Diyaliz(D)	P değeri	P değerleri (Alt grup analizi)		
	Ort ± ss	Ort ± ss	Ort ± ss		K-PD	K-D	PD-D
T kol (mg/dl)	196 ± 36	184 ± 41	167 ± 42	0,002	0,052	0,000	0,038
LDL (mg/dl)	119 ± 30	111 ± 31	89 ± 34	0,000	0,075	0,000	0,001
TG (mg/dl)	160 ± 78	145 ± 75	205 ± 96	0,001	0,378	0,007	0,000
HDL (mg/dl)	45 ± 10	43 ± 13	37 ± 10	0,004	0,550	0,002	0,010
PTH (pg/ml)	57,5 ± 18,4	220, 2 ± 232	414,9 ± 555	0,000	0,020	0,000	0,006
ALP (IU/L)	63,4 ± 17,3	88,3 ± 42,3	139,8 ± 131,3	0,000	0,001	0,000	0,002
HCO3 (mmol/L)	23,8 ± 2,3	21,1 ± 3,7	21,2 ± 2,8	0,000	0,000	0,000	0,903
Ferritin (ng/dl)	70,6 ± 65,1	122,7 ± 100,2	714,2 ± 476,4	0,000	0,005	0,000	0,000
İnsülin(μIU/ml)	8,6 ± 4	8,5 ± 4,5	13 ± 8,8	0,000	0,910	0,000	0,000
Homa_R	2,09 ± 1	2,02 ± 1,13	3 ± 2,22	0,003	0,818	0,004	0,002
Ca (mg/dl)	9,1 ± 0,4	8,9 ± 0,5	9,1 ± 0,9	0,302	0,311	0,996	0,296
P (mg/dl)	3,4 ± 0,6	4 ± 0,9	4,8 ± 1,3	0,000	0,006	0,000	0,000
Ca X P (mg/dl)	31,5 ± 5,7	35,9 ± 8,2	44,6 ± 14,7	0,000	0,032	0,000	0,000

Dağılım uygunsa parametrik testler, dağılım uygun değilse nonparametrik testler kullanılmıştır

Kardiyak ve inflamasyon belirteçleri incelendiğinde hs-CRP açısından diyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmuştur. Diyaliz grubunda prediyaliz grubuna daha yüksek hs-CRP düzeyi saptanmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa yakın değer saptanmıştır (p=0,073). Prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek hs-CRP düzeyi bulunmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. NT-proBNP değerine bakıldığında diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Kardiyak troponin-T değeri de benzer şekilde diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo-9).

Tablo-9: Tüm grupların Kardiyak ve inflamasyon belirleyicileri

	Kontrol(K)	Prediyaliz(PD)	Diyaliz(D)	P değeri	P değerleri (Alt grup analizi)		
	Ort ± ss	Ort ± ss	Ort ± ss		K-PD	K-D	PD-D
Hs-crp (mg/L)	4,4 ± 3,2	5,1±3,9	6,5 ± 3,8	0,018	0,300	0,005	0,073
NT-proBNP (pg/ml)	379±722	632±748	1069 ± 763	0,000	0,000	0,000	0,004
Troponin T (ng/ml)	0	0,005±0,019	0,024±0,045	0,000	0,002	0,000	0,001

Dağılım uygunsuzsa parametrik testler, dağılım uygun değilse nonparametrik testler kullanılmıştır

Diyastolik disfonksiyon oranları incelendiğinde kontrol grubunda 12 kişide grade 1 diyastolik disfonksiyon saptanırken 38 kişide diyastolik disfonksiyon saptanmamıştır. Kontrol grubunda grade 2 diyastolik disfonksiyon saptanmamıştır. Prediyaliz grubunda ise 31 kişide grade 1, 7 kişide ise grade 2 diyastolik disfonksiyon bulunurken diyastolik disfonksiyonu olmayan 12 kişi saptanmıştır. Diyalize giren hasta grubunda ise 26 kişide grade 1, 9 kişide grade 2 diyastolik disfonksiyon saptanırken 14 kişide diyastolik disfonksiyon saptanmamıştır (Tablo-10).

Tablo-10: Tüm grupların Diyastolik Disfonksiyon dağılımı

Toplam	Kontrol	Prediyaliz	Diyaliz	P değeri
N:149	(N:50)	(N:50)	(N:49)	
Grade 0	38	12	14	0,000
Grade 1	12	31	26	0,000
Grade 2	0	7	9	0,000

Tablo 11: Tüm grupların ekokardiyografik ölçümleri

	Kontrol(K)	Prediyaliz(PD)	Diyaliz(D)	P değeri	P değerleri (Alt grup analizi)		
	Ort ± ss	Ort ± ss	Ort ± ss		K-PD	K-D	PD-D
LA çapı(mm)	35,1 ± 4,7	36,1 ± 5	38,1 ± 4,6	0,009	0,309	0,003	0,044
LA volümü(ml)	32,1 ± 11,1	36,6 ± 13,7	40,5 ± 14,8	0,008	0,094	0,002	0,147
LA volüm indeksi (ml/ m ²)	17,4 ± 5,5	21 ± 8,3	23,7 ± 7,9	0,000	0,016	0,000	0,068
LV kitle(gr)	162 ± 60,5	189 ± 70,3	228 ± 86,7	0,000	0,025	0,000	0,009
LV kitle indeksi (gr/ m ²)	87,5 ± 33,4	111,9 ± 42,3	132,4 ± 43	0,000	0,003	0,000	0,011
LV sistol çap(mm)	32,7 ± 4,4	31,9 ± 4,5	34,4 ± 4,8	0,023	0,389	0,032	0,007
LV diyastol çap(mm)	49 ± 4,6	49,2 ± 5,1	50,7 ± 5,5	0,196	0,800	0,094	0,154
LV volüm indeksi sistol (ml/ m ²)	23,3 ± 10,2	24,7 ± 6,6	29,4 ± 8,2	0,001	0,412	0,001	0,007
LV volüm indeksi diyastol (ml/ m ²)	60,5 ± 14,4	67 ± 13,5	72,3 ± 16	0,001	0,028	0,000	0,078
EF (%)	61,9 ± 5,8	63,8 ± 6,8	60,5 ± 6,3	0,038	0,145	0,264	0,011
Mitral E (cm/sn)	0,78 ± 0,19	0,77 ± 0,25	0,79 ± 0,24	0,239	0,735	0,921	0,663
Mitral A (cm/sn)	0,68 ± 0,17	0,85 ± 0,27	0,91 ± 0,31	0,000	0,001	0,000	0,276
E/A	1,20 ± 0,35	0,95 ± 0,36	0,91 ± 0,33	0,003	0,001	0,000	0,623
İVRT(msn)	104,8±37,3	104,7 ± 26,8	115 ± 33	0,032	0,985	0,012	0,121
İVS (mm)	8,5 ± 1,6	9,7 ± 1,8	10,5 ± 2,0	0,000	0,002	0,000	0,041
LV arka duvar(mm)	8,2 ± 1,5	9,3 ± 1,6	9,8 ± 1,9	0,008	0,001	0,000	0,167

Dağılım uygunsuzsa parametrik testler, dağılım uygun değilse nonparametrik testler kullanılmıştır

Ekokardiyografik olarak sol atrium çapına bakıldığında diyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz gruplarına göre anlamlı yüksek değer saptanmıştır. Prediyaliz grubunda kontrol grubundan daha yüksek değer olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Sol atrium hacmine bakıldığında sadece diyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Prediyaliz grubunda kontrol grubundan, diyaliz grubunda da prediyaliz grubundan daha yüksek değer

bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Sol atrium hacim indeksi incelendiğinde hem prediyaliz hemde diyaliz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmuştur. Ancak diyaliz grubunda prediyaliz grubundan daha yüksek değer bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo-11).

Sol ventrikül kitle ve kitle indeksleri incelendiğinde diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Sol ventrikül sistol sonu çapı diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Sol ventrikül diyastol sonu çapı diyaliz grubunda en yüksek olup istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Sol ventrikül sistol sonu hacim indeksine bakıldığında diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Sol ventrikül diyastol sonu hacim indeksi ise prediyaliz ve diyaliz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanırken diyaliz grubunda prediyaliz grubundan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa yakın değer saptanmıştır ($p=0,078$). Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ortalamaları her üç grupta %60'ın üzerinde saptanmıştır. Sadece diyaliz grubunda prediyaliz grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo-11). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan mitral E, mitral A ve Mitral E/A oranı incelendiğinde diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol grubuna göre mitral E/A oranı anlamlı düşük saptanmıştır (Tablo-11).

İnterventriküler septum kalınlığı incelendiğinde diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Sol ventrikül arka duvar kalınlığı ise diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Diyaliz grubunda prediyaliz grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır (Tablo-11).

Tablo-12:Prediyaliz grubunda cTnT, NT-proBNP vr hs-CRP'nin ekokardiyografik parametreler ile korelasyonu

	Troponin T	NT-proBNP	hs-CRP
LA çapı	r= 0,145 p= 0,316	r= 0,097 p= 0,501	r= 0,127 p= 0,379
LA volüm	r= 0,187 p: 0,193	r= 0,108 P: 0,455	r= 0,192 p: 0,183
LA volüm indeksi	r= 0,151 p= 0,295	r= 0,173 p= 0,230	r= 0,210 p= 0,143
LV kitle	r= 0,306* p= 0,031	r= 0,175 p= 0,224	r= 0,093 p= 0,523
LV kitle indeksi	r= 0,273 p= 0,055	r= 0,233 p= 0,104	r= 0,062 p= 0,670
LV sistolsonu çapı	r= 0,334* p= 0,018	r= 0,153 p= 0,289	r= -0,031 p= 0,833
LV diyastolsonu çapı	r= 0,404** p= 0,004	r= 0,168 p= 0,244	r= 0,001 p= 0,994
LV hacim indeksi	r= 0,408* p= 0,003	r= 0,304* p= 0,032	r= 0,047 p= 0,748
EF	r= -0,103 p= 0,477	r= -0,108 p= 0,456	r= 0,069 p= 0,634
İVRT	r= 0,047 p= 0,746	r= -0,091 p= 0,530	r= 0,087 p= 0,549
Mitral E/A	r= -0,221 p= 0,123	r= -0,138 p= 0,340	r= -0,227 p= 0,113
İVS	r= 0,103 p= 0,475	r= 0,073 p= 0,616	r= 0,340 p= 0,032
LV arka duvar	r= 0,195 p= 0,175	r= 0,047 p= 0,748	r= 0,147 p= 0,310

Prediyaliz grubunda sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi değerlendirildiğinde Troponin T ile anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Sol ventrikül çaplarına bakıldığında hem sistol sonu hem de diyastol sonu ventrikül çapının Troponin T ile anlamlı pozitif korelasyonu saptanmıştır. Sol ventrikül

diyastol sonu hacim indeksinin hem Troponin T hemde NTpro-BNP ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. İnterventriküler septum kalınlığı ile de hs-CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (Tablo-12).

Prediyaliz grubunda ekokardiyografik ölçümler ile yaş arasında korelasyona bakıldığında sol atrium çapı, sol atrium volümü, sol atrium volüm indeksi, sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül hacim indeksi ile anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca sol ventrikül arka duvar kalınlığı ile intraventriküler septum kalınlığı ile yaş arasında da anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo-13).

Prediyaliz grubunda hemoglobin ile sol atrium hacim indeksi ve sol ventrikül hacim indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken, sol atrium volümü ile istatistiksel anlamlılığa yakın negatif korelasyon saptanmıştır. Hemoglobin ve ürik asit ile İVRT arasında ise anlamlı pozitif korelasyon bulunurken interventriküler septum kalınlığı ile albumin arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo-13).

Prediyaliz grubunda sol ventrikül kitlesi ile Total kolesterol ve LDL arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Total kolesterol ile sol ventrikül arka duvar arasında ve interventriküler septum kalınlığı arasında ise anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0,289$ $p=0,041$ ve $r=0,287$ $p=0,043$). LDL ile interventriküler septum kalınlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,360$ $p=0,010$). Prediyaliz grubunda nabız basıncı ile NT-proBNP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,283$ $p=0,047$).

Tablo-13: Prediyaliz grubunda demografik veriler ile ekokardiyografik parametreler arasında korelasyon

	Yaş	Hb	albumin	Ürik asit	Ca x P
LA çapı	r= 0,480** p= 0,000	r= -0,120 p= 0,407	r= -0,054 p= 0,711	r= -0,021 p= 0,884	r= -0,065 p= 0,655
LA volümü	r= 0,447** p= 0,001	r= -0,272 p= 0,056	r= -0,044 p= 0,762	r= -0,127 p= 0,381	r= -0,012 p= 0,932
LA volüm indeksi	r= 0,476** p= 0,000	r= -0,348* p= 0,013	r= -0,049 p= 0,737	r= -0,186 p= 0,195	r= -0,002 p= 0,990
LV kitle	r= 0,488** p= 0,000	r= -0,002 p= 0,990	r= -0,210 p= 0,144	r= 0,190 p= 0,186	r= -0,086 p= 0,551
LV kitle indeksi	r= 0,398** p= 0,004	r= -0,150 p= 0,297	r= -0,222 p= 0,122	r= 0,042 p= 0,773	r= -0,030 p= 0,838
LV sistol sonu çapı	r= 0,255 p= 0,073	r= 0,053 p= 0,717	r= -0,220 p= 0,124	r= 0,029 p= 0,840	r= 0,049 p= 0,738
LV diastol sonu çapı	r= 0,105 p= 0,470	r= 0,053 p= 0,714	r= -0,098 p= 0,499	r= 0,135 p= 0,349	r= -0,037 p= 0,801
LV hacim indeksi	r= 0,399** p= 0,008	r= -0,280* p= 0,049	r= -0,158 p= 0,273	r= -0,091 p= 0,532	r= -0,044 p= 0,760
EF	r= 0,020 p= 0,890	r= -0,079 p= 0,584	r= 0,263 p= 0,065	r= -0,021 p= 0,884	r= 0,043 p= 0,768
İVRT	r= 0,129 p= 0,371	r= 0,378** p= 0,007	r= 0,256 p= 0,073	r= 0,411** p= 0,003	r= -0,035 p= 0,810
İVS	r= 0,371** p= 0,008	r= -0,006 p= 0,965	r= -0,282* p= 0,047	r= 0,010 p= 0,946	r= 0,012 p= 0,935
LV arka duvar	r= 0,283* p= 0,046	r= 0,046 p= 0,753	r= -0,308* p= 0,030	r= 0,018 p= 0,903	r= 0,027 p= 0,851

Prediyaliz grubunda serum normal crp düzeyi, PTH düzeyleri ve Homa-r, GFD ile ekokardiyografik ölçümler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo-14: Prediyaliz grubunda cTnT, NT-proBNP ve hs-CRP'nin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

	Troponin T	NT-proBNP	Hs-CRP
Yaş	r= 0,375** p= 0,007	r= 0,292* p= 0,040	r= 0,019 p= 0,893
BK	r= 0,356* p= 0,010	r= -0,242 p= 0,090	r= 0,129 p= 0,373
Hb	r= -0,049 p= 0,734	r= -0,344* p= 0,014	r= 0,061 p= 0,672
Htc	r= -0,069 p= 0,635	r= -0,326* p= 0,021	r= 0,101 p= 0,486
Kreatinin	r= 0,048 p= 0,740	r= -0,062 p= 0,670	r= 0,162 p= 0,262
GFD	r= -0,176 p= 0,221	r= -0,088 p= 0,554	r= -0,074 p= 0,610
OAB	r= 0,072 p= 0,620	r= 0,044 p= 0,764	r= 0,091 p= 0,530
VKI	r= 0,148 p= 0,305	r= 0,010 p= 0,992	r= 0,033 p= 0,819
AKŞ	r= 0,219 p: 0,127	r= 0,047 P: 0,745	r= -0,117 p: 0,417
Albumin	r= -0,017 p= 0,905	r= -0,022 p= 0,880	r= -0,185 p= 0,198
Ürik asit	r= 0,296* p= 0,037	r= 0,058 p= 0,687	r= 0,100 p= 0,488
CRP	r= 0,063 p= 0,662	r= 0,106 p= 0,464	r= 0,195 p= 0,176

Tablo-14'ün devamı: Prediyaliz grubunda cTnT, NT-proBNP ve hs-CRP'nin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

	Troponin T	NT-proBNP	Hs-CRP
T kol	r= -0,060 p= 0,679	r= -0,080 p= 0,583	r= 0,057 p= 0,696
LDL	r= -0,094 p= 0,515	r= 0,009 p= 0,952	r= 0,079 p= 0,587
TG	r= -0,014 p= 0,926	r= -0,185 p= 0,199	r= 0,140 p= 0,333
HDL	r= -0,032 p= 0,826	r= -0,129 p= 0,373	r= -0,200 p= 0,165
PTH	r= 0,100 p= 0,488	r= 0,055 p= 0,706	r= 0,063 p= 0,666
ALP	r= 0,085 p= 0,558	r= 0,168 p= 0,245	r= 0,153 p= 0,290
HCO3	r= 0,057 p= 0,694	r= -0,169 p= 0,241	r= 0,001 p= 0,994
Ferritin	r= 0,266 p= 0,071	r= -0,106 p= 0,477	r= -0,114 p= 0,447
Homa_r	r= 0,168 p= 0,243	r= 0,073 p= 0,615	r= -0,072 p= 0,618
Ca X P	r= 0,211 p= 0,141	r= -0,089 p= 0,537	r= 0,060 p= 0,681
Troponin T	-	r= 0,165 p= 0,252	r= 0,091 p= 0,528
NT-proBNP	r= 0,165 p= 0,252	-	r= -0,045 p= 0,757
hs-CRP	r= 0,091 p= 0,528	r= -0,045 p= 0,757	-

Prediyaliz grubunda yaş ile cTnT ve NT-proBNP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Hemoglobin ve hematokrit ile NT-proBNP arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır. Serum ürik asit düzeyi ile de cTnT arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo-14).

Tablo-15: Diyaliz grubunda cTnT, NT-proBNP ve hs-CRP'nin ekokardiyografik parametreler ile korelasyonu

	UF	Troponin	NT-proBNP	hs-CRP
LA çapı	r= 0,130 p= 0,442	r= 0,309* p= 0,031	r= -0,381** p= 0,007	r= 0,003 p= 0,983
LA volümü	r= 0,209 p= 0,216	r= 0,265 p= 0,065	r= -0,342* p= 0,016	r= 0,008 p= 0,956
LA volüm indeksi	r= 0,065 p= 0,701	r= 0,270 p= 0,061	r= -0,310* p= 0,030	r= -0,082 p= 0,576
LV kitle	r= 0,059 p= 0,729	r= 0,494** p= 0,000	r= -0,117 p= 0,423	r= -0,060 p= 0,681
LV kitle indeksi	r= -0,086 p= 0,614	r= 0,456** p= 0,001	r= -0,201 p= 0,167	r= -0,226 p= 0,119
LV sistol sonu çapı	r= 0,395* p= 0,015	r= -0,009 p= 0,953	r= -0,028 p= 0,849	r= -0,216 p= 0,136
Lv diastol sonu çapı	r= 0,334* p= 0,043	r= 0,013 p= 0,931	r= -0,056 p= 0,701	r= -0,128 p= 0,380
LV hacim indeksi	r= 0,380* p= 0,020	r= -0,022 p= 0,880	r= -0,104 p= 0,476	r= -0,225 p= 0,119
EF	r= -0,229 p= 0,172	r= 0,153 p= 0,295	r= -0,052 p= 0,721	r= 0,150 p= 0,302
İVRT	r= -0,159 p= 0,347	r= 0,185 p= 0,203	r= -0,135 p= 0,355	r= 0,061 p= 0,676
Mitral E/A	r= 0,288 p= 0,084	r= -0,183 p= 0,208	r= 0,161 p= 0,268	r= -0,020 p= 0,892
İVS	r= -0,239 p= 0,154	r= 0,344* p= 0,019	r= -0,174 p= 0,231	r= 0,018 p= 0,902
LV arka duvar	r= -0,112 p= 0,509	r= 0,364* p= 0,010	r= -0,088 p= 0,549	r= -0,074 p= 0,615

Diyaliz grubunda eko parametreleri ile kardiyak ve inflamasyon markerlarının korelasyonunu incelediğimizde sol atrium çapı ile Troponin T arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken sol atrium hacmi ve sol atrium hacim indeksi arasında ise istatistiksel anlamda yakın pozitif korelasyon saptanmıştır. Sol atrium çapı, sol

atrium hacmi ve sol atrium hacim indeksi ile NT-proBNP arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi değerlendirildiğinde kardiyak Troponin T ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ekokardiyografi yapılmasından sonraki diyalizde yapılan ultrafiltrasyon (UF) ile sol ventrikül sistol ve diastol sonu çapı ve hacim indeksleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. İnterventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı ile cTnT arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo-15).

Diyaliz grubunda ekokardiyografik ölçümler ile demografik veriler incelendiğinde sol atrium çapı, sol atrium hacmi ve sol atrium hacim indeksi ile hemoglobin ve albumin arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (Tablo-16).

Serum PTH düzeyi ile ekokardiyografik ölçümler arasındaki ilişki incelendiğinde sol atrium çapı, sol atrium hacmi, sol atrium hacim indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksi, sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu çapı ve sol ventrikül hacim indeksi ile PTH arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu çapı, sol ventrikül hacim indeksi ve sol ventrikül kitle indeksi ile serum Ca- P çarpımı arasında PTH'da olduğu gibi anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca yaş ile İVRT arasında anlamlı pozitif korelasyon, PTH ile interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo-16).

Diyaliz grubunda lipid parametreleri ile ekokardiyografik ölçümler arasındaki ilişkiye bakıldığında trigliserid ile sol atrium volüm indeksi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,421$ $p=0,003$). Serum normal crp ve homa-r ile ekokardiyografik ölçümler arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo-16: Diyaliz grubunda demografik veriler ile ekokardiyografik parametreler arasında korelasyonu

	Yaş	Hb	Albumin	Ürik asit	PTH	Ca x P
LA çapı	r= 0,229 p= 0,113	r= -0,322* p= 0,024	r= -0,458** p= 0,001	r= 0,097 p= 0,509	r= 0,448** p= 0,001	r= 0,175 p= 0,230
LA volümü	r= 0,124 p= 0,397	r= -0,350* p= 0,014	r= -0,445** p= 0,001	r= 0,055 p= 0,709	r= 0,397** p= 0,005	r= 0,148 p= 0,310
LA volüm indeksi	r= 0,108 p= 0,460	r= -0,386* p= 0,006	r= -0,457** p= 0,001	r= -0,114 p= 0,436	r= 0,298* p= 0,038	r= 0,189 p= 0,194
LV kitle	r= 0,063 p= 0,666	r= -0,072 p= 0,623	r= -0,106 p= 0,467	r= 0,065 p= 0,656	r= 0,301* p= 0,035	r= 0,225 p= 0,120
LV kitle indeksi	r= 0,126 p= 0,388	r= -0,134 p= 0,359	r= -0,153 p= 0,294	r= -0,166 p= 0,254	r= 0,387** p= 0,006	r= 0,294* p= 0,040
LV sistol sonu çapı	r= -0,108 p= 0,459	r= 0,029 p= 0,843	r= 0,121 p= 0,406	r= 0,070 p= 0,633	r= 0,383** p= 0,007	r= 0,293* p= 0,041
LV diastol sonu çapı	r= -0,130 p= 0,372	r= 0,125 p= 0,390	r= 0,056 p= 0,702	r= 0,099 p= 0,498	r= 0,289* p= 0,044	r= 0,401** p= 0,004
LV hacim indeksi	r= -0,155 p= 0,289	r= 0,143 p= 0,326	r= 0,028 p= 0,850	r= -0,108 p= 0,462	r= 0,400** p= 0,004	r= 0,485** p= 0,000
EF	r= 0,117 p= 0,422	r= 0,026 p= 0,858	r= -0,182 p= 0,210	r= -0,036 p= 0,804	r= 0,032 p= 0,826	r= -0,068 p= 0,655
İVRT	r= 0,343* p= 0,016	r= -0,111 p= 0,448	r= -0,163 p= 0,265	r= 0,147 p= 0,314	r= -0,110 p= 0,450	r= -0,097 p= 0,508
İVS	r= 0,146 p= 0,318	r= -0,183 p= 0,208	r= -0,174 p= 0,232	r= 0,033 p= 0,821	r= 0,412 p= 0,003	r= 0,043 p= 0,767
LV arka duvar	r= 0,215 p= 0,138	r= -0,053 p= 0,717	r= -0,051 p= 0,726	r= -0,073 p= 0,616	r= 0,504** p= 0,000	r= -0,014 p= 0,922

Diyaliz grubunda NT-proBNP ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon, NT-proBNP ile albumin arasında ise anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Hs-CRP ile ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Beyaz küre sayısı ile NT-proBNP arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Total kolesterol ve LDL değeri ile NT-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken; hs-CRP ile HDL arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Serum PTH düzeyi ile cTnT düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo-17).

Diyaliz grubunda nabız basıncı ile cTnT arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,337$ $p=0,018$) saptanırken nabız basıncı ile NT-proBNP ve hs-CRP arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo-17: Diyaliz grubunda cTnT, NT-proBNP ve hs-CRP'nin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

	Troponin	NT-proBNP	Hs-CRP
Yaş	$r= 0,091$ $p= 0,534$	$r= -0,404^{**}$ $p= 0,004$	$r= 0,059$ $p= 0,686$
BK	$r= 0,007$ $p= 0,963$	$r= 0,359^*$ $p= 0,011$	$r= -0,005$ $p= 0,974$
Hb	$r= -0,079$ $p= 0,588$	$r= 0,148$ $p= 0,309$	$r= 0,048$ $p= 0,744$
Htc	$r= -,0171$ $p= 0,240$	$r= 0,039$ $p= 0,792$	$r= 0,128$ $p= 0,379$
Kreatinin	$r= -0,129$ $p= 0,376$	$r= -0,002$ $p= 0,987$	$r= 0,230$ $p= 0,112$
AKŞ	$r= 0,074$ $p= 0,615$	$r= -0,058$ $p= 0,693$	$r= -0,185$ $p= 0,203$
Albumin	$r= -0,238$ $p= 0,100$	$r= 0,354^*$ $p= 0,013$	$r= -0,088$ $p= 0,549$
Ürik asit	$r= -0,142$ $p= 0,332$	$r= 0,104$ $p= 0,479$	$r= 0,294^*$ $p= 0,040$
CRP	$r= 0,106$ $p= 0,470$	$r= -0,170$ $p= 0,244$	$r= -0,048$ $p= 0,746$

Tablo-17'nin devamı: Diyaliz grubunda cTnT, NT-proBNP ve hs-CRP'nin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

	Troponin	NT-proBNP	Hs-CRP
T kol	r= -0,057 p= 0,699	r= 0,285* p= 0,047	r= -0,109 p= 0,456
LDL	r= 0,013 p= 0,929	r= 0,347* p= 0,014	r= -0,046 p= 0,755
TG	r= -0,080 p= 0,586	r= 0,030 p= 0,838	r= 0,055 p= 0,709
HDL	r= -0,076 p= 0,605	r= -0,176 p= 0,226	r= -0,305* p= 0,033
PTH	r= 0,603** p= 0,000	r= -0,114 p= 0,436	r= -0,244 p= 0,091
ALP	r= 0,167 p= 0,253	r= -0,048 p= 0,744	r= -0,239 p= 0,098
HCO3	r= 0,081 p= 0,579	r= -0,122 p= 0,404	r= 0,040 p= 0,787
Ferritin	r= -0,030 p= 0,838	r= -0,191 p= 0,189	r= -0,103 p= 0,481
Homa_r	r= 0,074 p= 0,614	r= -0,061 p= 0,676	r= 0,061 p= 0,675
Ca X P	r= 0,100 p= 0,493	r= -0,116 p= 0,429	r= -0,124 p= 0,395
VKI	r= -0,175 p= 0,228	r= 0,067 p= 0,645	r= 0,119 p= 0,416
MAP	r= 0,049 p= 0,736	r= -0,134 p= 0,357	r= 0,049 p= 0,740
UF	r= -0,161 p= 0,340	r= 0,055 p= 0,746	r= 0,039 p= 0,818
Troponin T	-	r= 0,176 p= 0,226	r= 0,127 p= 0,385
NT-proBNP	r= 0,176 p= 0,226	-	r= 0,111 p= 0,447
hs-CRP	r= 0,127 p= 0,385	r= 0,111 p= 0,447	-

TARTIŞMA

Kronik diyaliz veya böbrek transplantasyonu gerektiren son dönem böbrek yetmezliği tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Kronik böbrek hastalığı artan kardiyovasküler hastalık riski yüzünden morbiditesi ve mortalitesi ile ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği erken evresinde bile kardiyovasküler olay insidansını diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak arttırmaktadır (102,103).

Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörlerine baktığımızda karşımıza geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri çıkmaktadır. Üremiden bağımsız olarak kardiyovasküler etkileri olan geleneksel risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, DM, HT, düşük HDL kolesterol, artmış LDL kolesterol, sigara, fiziksel inaktivite, aile öyküsü ve kadınlar için menapoz sayılabilir. Üremi ile ilişkili geleneksel olmayan risk faktörlerine baktığımızda ise albüminüri, homosisteinemi, lipoprotein (a), anemi, oksidatif stres, nitrik oksit-endotelin dengesinde değişim, anormal kalsiyum fosfor metabolizması, inflamasyon, malnütrisyon, ekstrasellüler volüm artışı sayılabilir (20,21).

Bu risk faktörlerinin neden olduğu kardiyovasküler hastalıklar, kardiyak yapı ve fonksiyon bozuklukları ile vasküler sistem hastalıklarından oluşmaktadır. Böbrek hastalığının kalp fonksiyonlarını bozması veya kalp yetmezliğinin böbrek fonksiyonunu etkilemesi sonucu kalp ve böbrek hastalıkları birlikte görülebilir. Son yıllarda bu birlikteliğe dikkat çekmek için "kardiyorenal sendrom" terimi kullanılmaya başlanmıştır (78,79). Kardiyorenal sendrom 5 farklı grup olarak incelenmektedir. Bu gruplardan tip 4 kardiyorenal sendrom diğer ismiyle kronik renokardiyak sendrom; kronik böbrek hastalığına bağlı kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon bozukluğu ve artmış kardiyovasküler risk gibi sorunların ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda üremenin başlı başına kardiyovasküler etkilerini araştırmayı hedeflediğimiz için kontrol grubu geleneksel risk faktörlerini taşıyan ancak renal fonksiyon bozukluğu olmayan bir grup olarak özellikle seçilmiştir. Bu çalışmada henüz diyaliz aşamasına ulaşmamış prediyaliz dönemindeki kronik böbrek yetmezliği hastaları ile kronik hemodiyaliz hastalarında kardiyak belirteç olarak serum NT-proBNP, troponin T ile inflamatuvar belirteç olarak hs-CRP'nin ve diğer konvansiyonel laboratuvar parametrelerinin ekokardiyografik olarak diyastolik ve sistolik disfonksiyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bizim çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği etiolojisinde ilk sırayı hipertansiyon almaktadır. Ülkemizde kronik böbrek yetmezliği etiolojisi incelendiğinde ilk sırayı diyabetes mellitus ikinci sırayı hipertansiyon almaktadır (1). Çalışmamızda diyabet aterosklerotik hastalık açısından mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları nedeniyle bir risk faktörü oluşturduğu için çalışma dışında bırakıldığından hipertansiyon ilk sırayı almıştır.

Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyak değişiklik erken dönemde başlamaktadır. İlk yıllardan itibaren sol ventrikülün hem volümünde hem de kitlesinde değişiklikler başlamaktadır (104). Bu sol ventrikül geometrisinde değişiklik kronik böbrek yetmezliği sürecinde normal sol ventrikül volümünün eşlik ettiği konsantrik sol ventrikül hipertrofisinden dilate sol ventrikül ile seyreden eksantrik sol ventrikül hipertrofisine doğru ilerlemektedir. Bu sürecin sonunda da sistolik disfonksiyonun eşlik ettiği ciddi sol ventrikül dilatasyonu gelişmektedir (105).

Çalışmamızda sol ventrikül kitlesi açısından baktığımızda kontrol grubunun en düşük sol ventrikül kitlesine sahip olduğu, prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve diyaliz grubunda ise sol ventrikül kitlesinin anlamlı en yüksek değere ulaştığı gözlenmiştir. Sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edilen kitle indeksi de benzer özellik göstermektedir.

Çalışmamızda sol ventrikül kitlesindeki artış ile paralel şekilde sol ventrikül arka duvar kalınlığında ve interventriküler septum kalınlığında anlamlı artış görülmüştür.

Sol ventriküldeki bu kitle artışı kronik böbrek yetmezliği hastalarında erken dönemde artmış ventrikül basıncına adaptasyon olarak konsantrik hipertrofi şeklinde başlar. Bunu interventriküler septum kalınlığında ve sol ventrikül arka duvar kalınlığında artış ile sağlar. Sol ventrikül kitle artışına rağmen sol ventrikül volümünün bu dönemde belirgin şekilde artmaması sol ventrikül diyastol sonu çapında artış olmamasına bağlıdır (106,107).

Çalışmamızda sol ventrikül hacim indeksinin hem prediyaliz hem de diyaliz grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Diyaliz grubunda prediyaliz grubundan daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,078$). Kronik böbrek yetmezliğinin ilerleyen dönemlerinde artmış basınç yükünün yanına volüm yükünde eklenmesi sonrası eksantrik sol ventrikül hipertrofisi gelişmektedir. Burada ana unsur artmış volüm yüküdür. Bu sürece sempatik aktivitede artış ve katekolamin seviyelerindeki yükselme eşlik etmektedir. Gelişen eksantrik hipertrofi sonrasında sol ventrikül kitle artışı ile birlikte sol ventrikül çap ve hacim artışı izlenmektedir (110).

Çalışmamızda sol atriyum çapı kontrol grubunda en düşük, diyaliz grubunda ise en yüksek ölçülmüştür. Uzun ve kısa eksen sol atriyum ölçümleri ile hesaplanan sol atriyum volümü, sol atriyum çap ölçümlerine benzer şekilde diyaliz grubunda en yüksek, kontrol grubunda ise en düşük bulunmuştur. Sol atriyum volümünün vücut yüzey alanına bölünmesi ile hesaplanan volüm indeksini ele aldığımızda hem diyaliz hem de prediyaliz grubunda kontrol grubuna göre sol atriyum çapında anlamlı artış olduğu bulunmuştur. Diyaliz grubunda sol atriyum volüm indeksi prediyaliz grubundan daha fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,068$). Ekokardiyografik olarak sol ventrikül ölçümleri kadar atriyal ölçümler de kardiyak fonksiyon hakkında bilgi vermektedir. Özellikle sol atriyum çapı ve volümü

son dönem böbrek yetmezliği hastalarında prognostik öneme sahiptir. Hastanın artmış volüm yükü ile birlikte erken dönemde diyastolik disfonksiyonu hakkında bilgi verir (108). Sol atriyum ölçümleri diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hastanın volüm durumu ve ayarlanması konusunda önemli bir ekokardiyografik ölçümdür. Hem diyastolik disfonksiyon hem de sistolik disfonksiyon sol atriyum volümü ile yakın ilişkilidir. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sol atriyum volümünün önemi gözardı edilmemelidir.

Ayrıca sol atriyum ölçümleri hastanın ekstrasellüler volümündeki akut değişiklikler hakkında bilgi vermesi açısından da diğer parametrelere göre daha erken dönemde bilgi verir (108). Sol atriyum volümünde artış aynı zamanda bazı riskleri de beraberinde getirmektedir. Bunlar arasında özellikle atriyal fibrilasyon dikkat çekmektedir. Bunun dışında sol atriyum volümünde artışa bağlı gelişebilecek kan akımında staza yatkınlık ve bunun sonucunda da trombus ve emboli riskinde artış saptanmaktadır. Bu mortalite ve morbidite riskinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle ekokardiyografide erken dönemde saptanmış sol atrium değerlerindeki artış dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızda diyastolik disfonksiyon açısından incelendiğinde hem grade 1 hem de grade 2 diyastolik disfonksiyon kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Normal miyokard dokusunun %25 ni interstisyum oluşturmaktadır. Burada normal sellüler, vasküler ve bağ dokusu elemanları bulunmaktadır. İnterstisyel fibrozisin gelişmesi bu alanda artan fibroblast proliferasyonuna bağlıdır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılan otopsi çalışmalarında interstisyel fibrozis önemli oranda saptanmaktadır (109). Sol ventrikül kitle artışı ile birlikte miyokardiyal fibrozisde gelişmektedir. Sol ventrikülde artan basınç ve volüm yükü sonrası ventrikül kitlesinde artış, ve sonrasında gelişen miyokardiyal fibrozis sonucunda diyastolik disfonksiyon görülmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde diyastolik disfonksiyon normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir (110).

Çalışmamızda gruplar arasında ejeksiyon fraksiyonları (EF)'na baktığımızda daha önceden bilinen kardiyak disfonksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmediğinden dolayı her üç grubunda EF ortalamaları düşük bulunmamıştır. Diyaliz grubunda göreceli olarak en düşük EF ortalaması bulunmuştur. Kontrol grubunda prediyaliz grubuna göre EF değeri daha yüksek bulunmuş olsa da aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha önceden kardiyak problemi olmayan son dönem böbrek hastalığı olan olgularda sistolik fonksiyon genellikle normal düzeylerde tutulur ya da sol ventrikülün doluş basıncında artış, sempatik aktivitede artış, sodyum pompasının inhibisyonu, miyosit kontraksiyon artışı gibi birçok mekanizmaya bağlı olarak hafif artmış bulunabilir. Bu olaylar, miyosit gevşemesi ve diyastolik dolumu azaltan miyosit kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır (111).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında rezidüel renal fonksiyonda kayıp, diürezin azalması veya tamamen kaybolması sonucunda gelişen hipervolemi ve hipertansiyonunda eşlik etmesi nedeniyle ejeksiyon fraksiyonunda azalma görülmektedir. Basınç ve volüm yükünün oluşturacağı *remodellinge* bağlı olarak sol ventrikül çapında ve volümünde, septumun kalınlığında artış görülmektedir. Beklenildiği gibi, çalışmamızda da interventriküler septum kalınlığı diyaliz ve prediyaliz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda sol ventrikül arka duvar kalınlığında da diyaliz ve prediyaliz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmuştur. Bu anlamlı yükseklik hipervolemisi olan ve EF değeri düşmeye başlayan kronik böbrek yetmezliği hastalarında sol ventrikül hipertrofisinin habercisidir.

Kronik böbrek yetmezliği hasta sayısı gün geçtikçe giderek artmaktadır. Bu hasta popülasyonunda hem mortalite hemde morbidite de en önemli sebep kardiyovasküler olaylar olması nedeniyle kardiyak disfonksiyonun daha kolay yöntemlerle ve erken dönemde saptanabilmesi istenen bir sonuçtur. Biyokimyasal olarak ideal kardiyovasküler belirteç kolay ölçülebilir olmalı, hastalık ile birlikte yükselip sağlıklı bireylerde bu artış eşlik etmemeli ve en önemlisi hastalık henüz saptanabilir aşamaya gelmeden ve organ disfonksiyonu gelişmeden erken dönemde

saptanabilir olmalıdır. Bu bağlamda natriüretik peptidler miyokardiyal disfonksiyon tanısı koymak için sık kullanılmaya başlanmıştır (112).

BNP nin yoğun olarak ventrikül miyokardında bulunduğu ve BNP salınımı için asıl uyarının miyokard üzerindeki duvar gerilimi olduğu belirtilmektedir (24). Kardiyoloji üniteleri tarafından yapılmış ve BNP ile akut koroner sendrom, kalp yetmezliği arasındaki ilişkiyi gösteren bir çok çalışma mevcuttur ve klinik pratikte akut koroner sendrom ayırımında kullanılmaya başlanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında kesinleşmiş olmamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda genel olarak natriüretik peptidlerde artış bilinmektedir. Bu artış öncelikle ekstrasellüler volüm artışı, birlikte olan ventriküler volüm artışından kaynaklanmaktadır (113,114). Natriüretiklerde artışın aynı zamanda renal klirensdeki azalmayla ilişkisi olduğu belirtilmektedir (115).

Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda diyaliz grubunda NT-proBNP düzeyi hem kontrol hemde prediyaliz grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Prediyaliz grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmuştur. NT-proBNP ve BNP uyarı sonucunda serumda benzer düzeyde salınmasına rağmen BNP'nin yarı ömrü 22 dakika iken NT-proBNP yarı ömrü 1-2 saattir (84). Ayrıca NT-proBNP böbrekten aktif klirens ile atılmasına rağmen diğer formların atılımı net değildir (85). Bu nedenle çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyak disfonksiyonu henüz hastanın asemptomatik olduğu dönemde gösterebilmek amacıyla serum NT-proBNP düzeyini incelemenin daha uygun olacağına karar verilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği olanlarda konjestif kalp yetmezliği açısından natriüretik peptidlerin korelasyonuna bakılan bir çalışmada BNP ile zayıf ilişki saptanmıştır. Ancak BNP'nin inaktif metaboliti olan NT-proBNP değerinin renal yetmezliği olan hastalarda daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir (116).

Bu inaktif metabolit serumda BNP ile bire bir oranda olup kandan renal yolla temizlenir ve son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hemodiyaliz ile çok küçük değişikliklere uğrar (117). Januzzi ve ark. (118)'nin yaptığı bir çalışmada acil servise dispne ile başvuran hastaların ejeksiyon fraksiyonu ile BNP, NT-proBNP arasındaki ilişki incelenmiş ve akut kalp yetmezliği açısından BNP'nin yanlış negatiflik oranı %20 bulunurken bu oran NT-proBNP de sadece %9 da kalmıştır. Januzzi ve ark. (119)'nin yaptığı başka bir çalışmada bu kez acil servise dispne ile başvuran kreatinin klirensi düşük hastalarda dispne araştırmasında konjestif kalp yetmezliği açısından NT-proBNP'nin tanısal olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda NT-proBNP ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiye baktığımızda prediyaliz grubunda sol ventrikül sistol sonu hacim indeksi ve sol ventrikül diastol sonu hacim indekslerinde artışa paralel NT-proBNP düzeyinde anlamlı artış görülmüştür. Bu anlamlı ilişki ventriküllerden natriüretiklerin salınımında büyük rol oynayan volüm yükü ve ventriküler duvar gerilimine bağlı olduğu düşünülmüştür (83). Diyaliz grubunda NT-proBNP ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiye baktığımızda ise ventrikül parametreleri ile anlamlı ilişki saptanmazken sol atrium çapında, sol atrium volümünde ve sol atrium volüm indeksinde artışla birlikte serum NT-proBNP düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu bulgu volüm yüklenmesine bağlı olabileceği gibi diyastolik disfonksiyonun da bir göstergesi olabilir. Ancak diyaliz grubunda ilginç olarak yapılan UF ile NT-proBNP arasında ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda prediyaliz grubunda sol atrium volüm indeksindeki artış ile NT-proBNP düzeyinde yükselme saptanmış olmasına rağmen bu anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Diyaliz grubunda ise anlamlı negatif ilişkinin bulunması literatür ile çelişkili görünmekle birlikte diyaliz grubunda daha çok natriüretik peptidler ile ventrikül parametreleri arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar mevcuttur (120,121). Ancak Tagore ve ark.(124)'nin stabil evre 3-5 kronik böbrek yetmezliği hastalarında BNP ve NT-proBNP serum düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bakılan sol atrium volüm indeksi ile NT-proBNP arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir

($r=0,32$ $p=0,0001$). Çalışmamızda diyaliz grubunda ayrıca yaş ile negatif korelasyon, albümin ile pozitif korelasyonu olması literatürde benzer bulgu olmamakla birlikte diyaliz hastalarında NT-proBNP'nin inflamasyonun göstergesi olarak negatif bir akut faz reaktanı gibi hareket ediyor olabileceğini düşündürmektedir.

Hemodiyalize giren stabil son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılan NT-proBNP ile sol ventrikül disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada 62 hasta üzerinden sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda olmayanlara göre NT-proBNP düzeyi anlamlı yüksek saptanmış. Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ile NT-proBNP düzeyinde anlamlı artış bulunmuştur (121).

Çalışmamızda ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile NT-proBNP arasındaki ilişki incelendiğinde hem prediyaliz hem de diyaliz gruplarında EF düşüşü ile NT-proBNP serum düzeyinde artış olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Günlük uygulamalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonunun göstergesi olarak en sık ejeksiyon fraksiyonu kullanılır. Madsen ve ark. (122) yaptığı bir çalışmada serum NT-proBNP düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında ters ilişki, sol ventrikül kitlesi ile de doğru ilişki içinde olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda ejeksiyon fraksiyonu ile NT-proBNP arasında ters ilişki olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması dahil edilen hastaların önceden sistolik yada diyastolik disfonksiyon tanısı almamış hastalardan seçilmesinden dolayı EF ortalamasının düşük olmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda prediyaliz grubunda yaşlanma ile NT-proBNP değerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Ancak diyaliz grubunda tam tersine yaş ile negatif korelasyon gösteriyor olması çelişkilidir. Normal böbrek fonksiyonlu bireylerde yaşlanma ile BNP düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Yaşa bağlı BNP düzeylerindeki artışın, yaşlanmayla azalan miyokard fonksiyonuna ve/veya yaşa bağlı BNP metabolizma hızındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (123). Benzer şekilde kronik böbrek yetmezliği hastalarında hem BNP hem de NT-proBNP düzeylerinin

yaşlanma ile artış gösterdiği belirtilmektedir (124). Bizim çalışmamızda diyaliz grubunda yaş ile birlikte NT-proBNP düzeyinin düşüyor olması yine negatif akut faz reaktanı gibi hareket eden bir inflamatuvar parametre olup olmadığını aklı getirmektedir. Ancak bu konu daha fazla araştırılmalıdır.

Bizim çalışmamızda prediyaliz grubunda GFD azalması ile NT-proBNP serum düzeyinde artış görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Natriüretik peptitlerin hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında önemli ölçüde yükseldiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Ancak GFD ile korelasyonuna bakıldığında McCullough ve ark.(125) yaptığı çalışmada BNP ile GFR arasında zayıf bir korelasyon olduğunu belirtmiştir. Ancak Tagore ve ark (124). yaptığı bir çalışmada ise BNP ile zayıf, NT-proBNP ile arasında ise güçlü bir ters ilişki gösterilmiştir (sırasıyla $r=-0,17$ $p=0,047$, $r=-0,48$ $p<0,0001$). 75 prediyaliz hastanın ele aldığı bir başka çalışmada ise NT-proBNP ile anlamlı ilişki gösterilemezken çalışma esnasında kardiyak disfonksiyon saptanan hastalar kendi arasında değerlendirildiğinde GFD azalması ile NT-proBNP düzeyinde anlamlı artış bulunmuştur (126). Bu nedenle kronik böbrek yetmezliği hastalarında NT-proBNP artışının sadece GFD azalmasına bağlı olmadığı ve GFD azalması yanında kardiyak disfonksiyonun da bu artış üzerine etkisi olduğu söylenebilir.

Koroner arter hastalığında minör kardiyak hasarın belirlenmesinde kardiyak troponinler oldukça yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (127). Kardiyak troponinlerin yüksek düzeylerinin son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda da kronik minör kardiyak hasarın bir göstergesi oldukları düşünülmektedir (128).

Çalışmamızda bakılan cTnT değeri diyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Prediyaliz grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Bazal cTnT düzeyi yüksekliği ile belirlenen kronik minör kardiyak hasarın hemodiyaliz hastalarında gelecekteki kardiyovasküler olay geçirme riskinin bir habercisi olabileceği bilinmektedir (129). Kardiyak troponinlerin yüksek düzeylerinin tüm nedenlere bağlı ölümün habercisi

olup olmadığı araştırılmış ancak çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Khan ve ark. (130) kronik hemodiyaliz programında olan 126 hastayı 2 yıl boyunca takip etmiş ve cTnI'nın hasta grubunda ne total mortaliteyi ne de major KVH'ları öngörmediği sonucu elde edilmiştir. Bu çalışmanın aksine, Apple ve ark. (131) tarafından 733 kronik hemodiyaliz hastasında yapılan bir diğer çalışmada ise cTnT ve cTnI'nın 3 yıllık takip sonunda total mortaliteyi öngörmeye başarılı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamız ise hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarının izlemi şeklinde planlanmamıştır. Kronik böbrek yetmezliğinde cTnT serum düzeyinde bu anlamlı artışın ekokardiyografi olarak kardiyak disfonksiyonun belirleyici olup olmayacağını belirlemek amacıyla ekokardiyografik ölçümler ile ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

Çalışmamızda prediyaliz grubunda cTnT ile ekokardiyografik bulguların ilişkisi incelendiğinde sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi artmış olanlarda anlamlı şekilde cTnT serum düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Hemodiyalize giren SDBY hastalarında cTnT düzeyinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin sessiz iskemik hasar yada apopitoz sürecine bağlı olduğu belirtilmiştir (128). Bu cTnT'deki artış üremik kardiyomyozit ile ilişkili olabileceği gibi azalmış klirens de bağlı olabilir (95). Ayrıca sol ventrikül kitlesindeki artış oksijen ihtiyacının artmasına neden olur. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında görülen sol ventrikül kitle artışı, büyük bir çoğunluğu anemik olan bu hastaların ventrikülün oksijen ihtiyacını karşılamasını daha da imkansız hale getirmektedir. Artmış oksijen ihtiyacının karşılanmaması sonucunda hipoksinin artması ve cTnT düzeyinde artış beklenen bir sonuçtur (132).

Çalışmamızda prediyaliz grubunda sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları arttığında cTnT serum düzeyinin de anlamlı şekilde yükseldiği saptanmıştır. Sol ventrikül çaplarındaki artışla uyumlu şekilde sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu hacim indekslerindeki artış ile cTnT serum düzeyinde anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Sol ventrikül çap ve hacim artışları ile cTnT düzeyinin anlamlı şekilde artması artmış miyokard duvar gerilimi ile açıklanabileceği gibi volüm yükünün

artması sonucunda artan miyokard iş yükü ve bunun doğurduğu artmış oksijen ihtiyacı ve hipoksi sonucunda gelişen iskemik miyokardiyal hasara bağlı olduğu söylenebilir (132).

Sol ventrikül hacim indeksleri ile cTnT gibi NT-proBNP arasında da anlamlı ilişki bulunduğunu daha önce belirtmiştik. Her iki biyokimyasal parametrenin sol ventrikül hacim indeksi arasında ilişki olması nedeniyle cTnT ile NT-proBNP arasındaki ilişki incelendiğinde pozitif korelasyon olduğu ancak anlamlı değere ulaşmadığı görülmüştür. Bu sebeple kronik böbrek yetmezliği hastalarında kardiyak disfonksiyonun araştırılmasında NT-proBNP ile cTnT nin birlikte değerlendirilmesi daha anlamlı olabilir.

Çalışmamızda diyaliz grubunda cTnT ile ekokardiyografik bulguların ilişkisi incelendiğinde prediyaliz grubuna benzer şekilde sol ventrikül kitle ve kitle indeksindeki artış ile anlamlı yüksek serum cTnT düzeyleri saptanmıştır. Sol ventrikül arka duvar kalınlığı ve interventriküler septum kalınlığındaki artmış hastalarda cTnT anlamlı yüksek saptanmıştır. Kardiyak Troponin T serum düzeyindeki bu artış ventriküler hipertrofi sonucunda gelişen artmış oksijen ihtiyacına bağlıdır. Artmış oksijen ihtiyacı yanında ventrikül duvar gerilimide cTnT yükselmesinde etkilidir (132). Ayrıca sol atriyum çapındaki artış ile troponin T seviyesinin artış gösteriyor olması hipervolemisi olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığına dair bilgi verebilir (108).

Çalışmamızda diğer kardiyovasküler risk parametrelerine bakıldığında, prediyaliz grubunda artmış ürik asit seviyesi ile cTnT arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Ürik asit ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasındaki ilişki uzun bir zaman boyunca araştırma konusu olmuştur. İlk yapılan çalışmalarda yüksek serum ürik asit düzeylerinin hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı ve böbrek hastalığı gibi koroner arter hastalığı risk faktörlerinin basit bir belirteci olduğu düşünülmüştür (133). Fakat daha sonraları yapılan bir çok çalışmada elde edilen

kanıtlarla yüksek serum ürik asit seviyelerinin total ve kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir (134).

Diyaliz grubunda ise cTnT serum düzeyinde artış ile serum PTH düzeyi arasında anlamlı pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Bu durumun serum fosfor düzeyindeki yükseklik ve sekonder hiperparatiroidi nedeniyle doku kalsifikasyonu ve gelişen ateroskleroz ve miyokardiyal fibrozise bağlı olduğu düşünülebilir (50).

Çalışmamızda ekokardiyografik ölçümler dışında cTnT serum düzeyinde artış ile prediyaliz grubunda yaş anlamlı yüksek saptanmıştır. Artan yaş ile miyokard fonksiyonunda giderek azalma ve aterosklerotik değişiklikler sonucunda hipoksi nedeniyle cTnT düzeyindeki artış beklenen bir sonuçtur. Ayrıca cTnT düzeyindeki artış ile beyaz küre sayısı arasında anlamlı yükseklik saptanmıştır. Kronik inflamasyon nedeniyle kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış kardiyovasküler risk mevcuttur. 959 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada tüm nedenlere bağlı, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ve enfeksiyona bağlı ölümlerde serum beyaz küre sayısı ile ilişki bulunmuştur (135).

Beş farklı hemodiyaliz merkezinden alınan toplam 224 iskemik kardiyak hastalık öyküsü olmayan son dönem böbrek yetmezliği hastasının alındığı bir çalışmada cTnT ve CRP düzeylerine bakılmış. Tüm kardiyak nedenli ölümlerin yaklaşık yarısında (%49) cTnT ve CRP düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür (136).

Diyaliz hastalarında kronik inflamasyon prevalansı yüksektir. Bu, artmış mortalite riski ile ilişkilidir fakat kronik inflamasyonun kökeni net değildir. Diyalizle ilişkili bağışıklık sisteminde değişiklik olması, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artması, diyalizde kullanılan membranın tipi ve hemodiyaliz işleminin kendisi de inflamasyon artışından sorumlu olabilir. Bazı çalışmalarda hemodiyaliz prosedürüne bağlı olarak artmış inflamatuvar yanıt olduğu gösterilmiştir. Malaponte ve ark.'nın

(137) yaptığı bir çalışmada diyaliz sonundaki sitokin konsantrasyonlarının, diyaliz başlangıcına göre arttığı bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada periton diyalizi yapılan hastalarda da yüksek CRP seviyeleri olanlarda artmış mortalite mevcuttur. Bu inflamasyondan tek başına hemodiyalizin sorumlu olmayabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda hem CRP hem de hs-CRP değerleri kullanılmıştır. Normal serum CRP düzeyine bakıldığında diyaliz grubunda hem kontrol ve hem de prediyaliz grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır. Prediyaliz grubunda kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte anlamlılık sınırında ulaşmadığı görülmüştür. Hs-CRP ise diyaliz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Prediyaliz grubunda kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte anlamlılık sınırında olmadığı görülmüştür. Diyaliz grubunda prediyaliz grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamamıştır. Renal yetmezlik ile CRP ve hs-CRP serum düzeyinde artış olmasına rağmen ekokardiyografik parametreler ile ilişki incelendiğinde her iki grupta da hem CRP hem de hs-CRP açısından anlamlı sonuç bulunamaması nedeniyle ekokardiyografik düzeydeki değişiklikleri belirlemede hassas bir parametre olmadığı düşünülebilir.

Klasik risk faktörlerine ek olarak SDBY hastalarında endotel işlev bozukluğunun ve dolayısı ile ateroskleroz gelişiminin, proinflamatuvar sitokin ve diğer inflamatuvar faktörlerin yüksekliğine bağlı olabileceği ve bu durumun üremi ve diyalize ilişkisi olduğu öne sürülmüştür. Wanner ve ark. (138) 280 stabil HD hastasında yaptıkları bir çalışmada; 4 yıllık izlem sonunda hastaların %44'ünün öldüğünü, bu ölümlerin de %60'ının kardiyovasküler nedenlerden kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda, hs-CRP düzeyi ile ölüm arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (138).

Prediyaliz grubunda diyastolik disfonksiyon derecesindeki artış ile cTnT ve hs-CRP düzeyinde yükselme saptanmıştır. Ancak bu yükselmenin anlamlı düzeye

ulaşmadığı görülmüştür. Diyaliz grubunda ise cTnT düzeyi en yüksek grade 2 diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda görülmesine rağmen kontrol ve prediyaliz grubuna göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Chambers ve ark.(139) tarafından İngiltere’de yapılan çalışmada, 35–60 yaşları arasında 1025 sağlıklı erkek olgu incelenmiştir. Bu çalışmada, inflamatuvar belirleyici olarak CRP düzeylerine ve bunun geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte koroner kalp hastalığı ile olan ilişkisine bakılmıştır. Bu olguların ilk alınan serum değerlerinde CRP düzeyleri ile abdominal obezite ve insülin direnci arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (139). Aterosklerotik kalp hastalığı hs-CRP arasındaki ilişkiye benzer ilişki sol ventrikül hipertrofisi ile hs-CRP arasında da gösterilmiştir. Diyaliz hastalarında yapılan ve uzun süreli izlemi olan bu çalışmada CRP düzeyleri ile ekokardiyografik sol ventrikül kitle indeksi ve sağkalım arasında ilişki bildirilmiştir.

Hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık olmamasına rağmen kilo, vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümlerine bakıldığında diyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz grubuna göre anlamlı düşüklük olduğu görülmüştür. Bu düşüklük kronik böbrek yetmezliğinde görülen malnütrisyon lehine bir bulgudur. Malnütrisyon ve yetersiz beslenme kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Malnütrisyonu destekleyen diğer bulguların en başında serum albumin düzeyi gelmektedir (62,63).

Çalışmamızda serum albümin düzeyi anlamlı şekilde diyaliz grubunda en düşük değerde saptanmıştır. Prediyaliz grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Bu anlamlı düşüklüğün ekokardiyografik bulgular ile ilişkisi incelendiğinde prediyaliz grubunda albumin değerinde düşüşle intraventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığının anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır. Diyaliz grubunda sol ventrikül kitle ve kitle indeksi ile albümin arasında anlamlı negatif yönde ilişki saptanmıştır. Bu iki parametrenin artışı sol ventrikülün

konsantrik hipertrofi döneminde artmaya başlamaktadır. Diyaliz grubunda albümin değerindeki düşüşle sol atrium çapında, sol atrium volümünde ve sol atrium volüm indeksinde anlamlı artış saptanmıştır. Albumin düşüklüğü hemodiyaliz hastalarında malnütrisyona bağlı olarak beklenen bir sonuçtur. Ayrıca hipoalbuminemi ile kardiyak disfonksiyon ve kardiyak nedenli ölümler arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (63)

Serum total kolesterol ve LDL düzeyleri diyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Prediyaliz grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Bu malnütrisyonu desteklemekte ve birlikte artan kardiyovasküler riski göstermektedir. Normal popülasyondaki kardiyovasküler risk faktörleri ile karşılaştırıldığında klinik sonuçlara göre kronik böbrek yetmezliği hastalarında ters ilişki bulunur. Bu ters ilişki "ters epidemiyoloji" olarak bilinmektedir (140).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda beslenmeyi etkileyen başlıca faktörler içinde; metabolik asidoz, yetersiz diyaliz, diyaliz işlemi sırasında olan kayıplar, biyouyumsuzluk, hormonal değişiklikler (insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroidizm) ve anemi sayılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen hormonal değişikliklerin de malnutrisyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. En çok üstünde durulan değişiklikler; insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroididir (141).

Çalışmamızda insülin direncini göstermek amaçlı bakılan Homa-R değeri hesaplanmıştır. Diyaliz grubunda kontrol ve prediyaliz gruplarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu anlamlı yüksekliğin ekokardiyografik parametreler ile korelasyonuna bakıldığında ise hem prediyaliz hem de diyaliz gruplarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca hem prediyaliz hemde diyaliz gruplarında kardiyak ve inflamasyon markeri olarak bakılan NT-proBNP, cTnT ve hs-CRP ile Homa-R arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İnsülin direncinin böbrek yetmezliğinde

mevcut olduğu gösterilmiştir (142). Non-diyabetik üremik hastalarda glomerüler filtrasyon hızının 50 ml/dk altına inmesi ile insülin direncinin başladığı bilinmektedir (143).

Bizim çalışmamızda da serum fosfor, Ca- P çarpımı ve PTH düzeyi prediyaliz grubunda kontrol grubundan, diyaliz grubunda hem kontrol hem de prediyaliz grubundan literatür ile uyumlu şekilde anlamlı yüksek bulunmuştur. Ekokardiyografik bulgular ile ilişkilerine bakıldığında prediyaliz grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diyaliz grubunda ise serum Ca-P çarpımındaki yükselme ile sol ventrikül sistol sonu çapı ve diyastol çapı ile sol ventrikül hacim indeksinde anlamlı artış olduğu saptanmamıştır. Serum Ca-P çarpımındaki yükselme ile sol ventrikül kitle indeksinde anlamlı artış olduğu görölmüştür. Serum PTH düzeyindeki yükselme ile sol ventrikül arka duvar kalınlığı, intraventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül kitle ve kitle indeksinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Ayrıca serum PTH düzeyindeki yükselme ile sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu çapı sol ventrikül hacim indeksinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu anlamlı artış sol atrium çapı, sol atriyum volümü ve sol atrium volüm indeksi ile de gösterilmiştir.

Renal yetersizliğin erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkan kalsiyum-fosfor metabolizması değişiklikleri kardiyovasküler sistemi olumsuz yönde etkiler ve üremik kardiyomiyopatiye neden olur (144). Böbreklerden yeterli fosfat atılamamasıyla ortaya çıkan hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidi patogenezinde asıl rolü oynar. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımının (Cax P) yüksekliği ile birlikte hiperfosfatemi, plazma ve doku pH değişiklikleri ve sekonder hiperparatiroidi, kronik böbrek yetersizliğinde doku kalsifikasyonu oluşumunda en önemli risk faktörleridir (48). Ek olarak, hiperfosfatemi ve artmış CaxP değerı hemodiyaliz hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (49). Yüksek PTH seviyeleri olan hastalarda mortalite artmıştır. Böbrek yetmezliğinde hiperfosfateminin yeterli şekilde kontrol edilmesi mortalitenin azaltılması açısından önemlidir (145). Kalsifikasyon koroner arterlerde periferik arterlerde, miyokard dokusunda ve kalp kapaklarında da gelişebilir (50). Hiperfosfateminin

düzeltilmesinde ilk adım diyetdeki fosfor alımını azaltmaktır. Fakat, birçok hastada kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat gibi fosfor bağlayıcı ajanların kullanılması gerekir. Yeterli tedaviye rağmen paratiroid hormon düzeyi ve kalsiyum fosfor çarpımı düşürülemeyen hastalarda paratiroidektomiye gereksinim gelişebilir (146).

Çalışmamızda anemi açısından hemoglobin ve hematokrit değerlerine bakılmıştır. Diyaliz grubunda hem kontrol hem de prediyaliz grubuna göre hemoglobin değerinde azalma saptanmıştır. Prediyaliz hastalarında da kontrol grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur. Hemoglobin değerinin prediyaliz grubunda ekokardiyografik bulgularla ilişkisine baktığımızda hemoglobin değerinde azalma karşısında sol atrium hacim indeksi ve sol ventrikül hacim indeksinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Hemoglobin değerinin diyaliz grubunda ekokardiyografik bulgularla ilişkisine baktığımızda ise hemoglobin değerinde azalma karşısında sol atrium çapı hacmi ve hacim indeksinde artış saptanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında anemi önemli sorunlardan birisidir. Eritrosit yaşam ömründe kısalma, gastrointestinal demir emiliminde azalma, diyaliz esnasında kayıp, kronik enflamasyon ve sekonder hiperparatiroidi gibi birçok nedene bağlı anemi bu hastalarda kaçınılmaz süreçtir. Aneminin neden olduğu oksijen taşınmasında azalma nedeniyle kompensatuvar mekanizma olarak kardiyak debi artacaktır. Kalp üzerinde artan bu iş yükü nedeniyle kronik böbrek yetmezliği hastalarında sol ventrikül hipertrofisinde aneminin önemli bir yeri vardır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği hastalarında anemi ile birlikte artan bir kardiyovasküler risk mevcuttur. Bu risk artışı yapılan bir çok çalışma ile de gösterilmiştir (147,148).

Hemoglobin değeri ile NT-proBNP arasındaki ilişkiye baktığımızda prediyaliz grubunda hemoglobin değerinde azalma karşısında anlamlı bir şekilde NT-prBNP değerinde artış saptanmıştır. NT-proBNP değerindeki artış derinleşen anemi sonucunda dokulara yeterli oksijen taşınması için kardiyak iş yükünün artışı ve buna bağlı gelişen sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir. Ayrıca natriüretik peptidlerin en yoğun bulunduğu yer olan ventrikül miyokardındaki artış sonucunda NT-proBNP düzeyinin artması beklenen bir durumdur (83). Diyaliz grubunda ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Diyaliz grubunda bu anlamlılığın bulunmaması çelişkili olmakla

birlikte diyaliz grubunda NT-proBNP değeri anlamlı yüksek olmakla birlikte hemoglobin değeri anlamlı düşük bulunmuştur.

Bu risk faktörlerine ek olarak anemi de kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler riski arttıran nedenlerdir (40,50). Prediyaliz grubunda hemoglobin ve hematokrit değeriyle NT-proBNP arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Kardiyak risk faktörü olan aneminin derinleşmesi ile NT-proBNP değerinin arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda prediyaliz grubunda bulunan sonuçların aksine diyaliz grubunda sol atriyum çapındaki artış ile görülen NT-proBNP düzeyinde düşme olması, ileri yaş ile NT-proBNP arasındaki anlamlı ters yönde ilişki olması ve albümin değerinde artış ile NT-proBNP düzeyinde anlamlı pozitif ilişkinin bulunmuş olması bu sonuçların "ters epidemiyoloji" ile ilgisi olup olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle daha fazla hasta sayısının olduğu ayrıca tanı almış kardiyak disfonksiyonu olan hastaların da bir grup olarak alınıp karşılaştırıldığı ileri bir çalışma yapılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda renal yetmezliği olan ancak henüz diyaliz aşamasında olmayan hastalar ile kronik hemodiyalize giren hastalarda hem sol ventrikül kitle ve volüm ölçümlerinde, hem de sol atriyum ölçümlerinde üremik olmayan kontrollere göre artış olduğu bulunmuştur. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık nedeniyle morbidite ve mortalite oranları çok yüksek olduğundan asemptomatik dönemde saptanabilmesi ve önlem alınması gerekliliği kaçınılmazdır. Bu çalışmada kardiyak disfonksiyon belirteci olarak incelediğimiz NT-proBNP ve Troponin T düzeyinin hem prediyaliz hem de diyaliz grubunda yüksek olduğu ve, ayrıca sol ventrikül diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve de sol atriyal dilatasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyorenal sendrom açısından yüksek risk taşıyan bu grupta söz konusu belirteçler ekokardiyografik olarak kardiyak disfonksiyonun varlığına işaret edebilir ve prognostik açıdan takipte önem arz edebilir.

SONUÇLAR

1. Sol ventrikül kitlesinde ve sol ventrikül hacminde hem prediyaliz hem de diyaliz grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrollere göre artış saptanmıştır.
2. Diyastolik disfonksiyon renal yetmezliği olan hastalarda olmayanlara göre daha fazla saptanmıştır.
3. Diyastolik disfonksiyon lehine erken bulgu olan sol atriyum çapı ve volümünde prediyaliz ve diyaliz gruplarında renal yetmezliği olmayan kontrollere göre artış saptanmıştır.
4. Kardiyak belirteç olarak bakılan NT-proBNP ve Troponin T düzeyleri renal yetmezliği olanlarda olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.
5. İnflamasyon belirteci olarak bakılan hs-CRP renal yetmezliği olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır.
6. NT-proBNP ile prediyaliz grubunda sol ventrikül kitlesi arasında pozitif ilişki diyaliz grubunda ise sol atriyum çapı ile negatif ilişki bulunmuştur.
7. Troponin T ile prediyaliz grubunda sol ventrikül kitlesi, sistol ve diyastol sonu çapı ile ayrıca sol ventrikül hacim indeksi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir.
8. Troponin T ile diyaliz grubunda sol atriyum çapı, sol ventrikül kitle indeksi, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı arasında anlamlı pozitif yönde ilişki olduğu bulunmuştur.
9. Hs-CRP renal yetmezliği olanlarda artış göstermiş olsa da ekokardiyografik parametreler ile anlamlı korelasyon elde edilemedi.
10. Prediyaliz grubunda NT-proBNP ve Troponin T ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Troponin T ile beyaz küre arasında anlamlı pozitif, NT-proBNP ile hemoglobin arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Kardiyorenal Sendromun Belirlenmesinde Natriüretik Peptid NT-ProBNP, Kardiyak Troponin T ve İnflamasyonun Yeri

Dr. Mehmet Hilmi DOĞU

Kronik böbrek yetmezliğinde morbidite ve mortalitenin en büyük nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve renal yetmezliğin erken evrelerinden itibaren başlar. Son çalışmalar kronik böbrek yetmezliğinde gelişen major kardiyovasküler olayların sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ile sol ventrikül hipertrofinin olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada prediyaliz ve diyaliz hastalarında kardiyak belirteç olarak kullanılan NT-proBNP ve cTnT düzeyleri ile hs-CRP ile belirlenen inflamasyonun ve üremiye özgü diğer kardiyak risk faktörlerinin ekokardiyografik olarak gösterilen kardiyak disfonksiyon ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışma 50 diyabetik olmayan evre 3-5 kronik böbrek yetmezliği hastası, 49 diyabetik olmayan kronik hemodiyaliz hastası ve 50 böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol üzerinde yapılmıştır. Serum NT-proBNP ve hs-CRP düzeyleri ELISA yöntemiyle, Troponin T ise immunoassay yöntemiyle ölçüldü. Diğer metabolik parametrelerin ölçümü yapıldı. Tüm ekokardiyografik ölçümler Vivid 7 marka cihaz ile yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül volümü ile sol atriyum ölçümleri 2-5MHz probe M mode ile yapıldı. Diyastolik ölçümler için mitral akımlar pulse doppler ile ölçüldü.

Serum NT-proBNP (pg/ml) düzeyi diyaliz (1069±763) ve prediyaliz (632±748) gruplarında kontrol (379±722) grubundan daha yüksekti (sırasıyla p=0,000; p=0,000). Troponin T (ng/ml) düzeyi diyaliz (0,024±0,045) ve prediyaliz (0,005±0,019) grubunda kontrol (0) grubundan daha yüksekti (sırasıyla p=0,000; p=0,002). Benzer şekilde Hs-crp (mg/L) düzeyi diyaliz (6,5±3,8) ve prediyaliz

(5,1±3,9) grubunda kontrol (4,4±3,2) grubundan daha yüksekti. Sadece kontrol ile diyaliz grubu arasında fark mevcuttu (p=0,005).

Ekokardiyografik ölçümlerde ise sol atriyum volüm indeksi diyaliz (23,7±7,9) ve prediyaliz (21±8,3) grubunda kontrol (17,4±5,5) grubundan daha yüksekti (sırasıyla p=0,000; p=0,016). Benzer şekilde sol ventrikül volüm indeksi diyaliz (72,3±16) ve prediyaliz (67±13,5) grubunda kontrol (60,5±14,4) grubundan daha yüksekti (sırasıyla p=0,000; p=0,028) . Sol ventrikül kitle indeksi diyaliz (132,4±43) ve prediyaliz (111,9±42,3) grubunda kontrol (87,5±33,4) grubundan daha yüksekti (sırasıyla p=0,000; p=0,003). Prediyaliz hastalarında NT-proBNP düzeyi ile sol ventrikül volüm indeksi arasında pozitif korelasyon, kardiyak Troponin T ile sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül volüm indeksi ve sol ventrikül diyastol sonu çapı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Diyaliz hastalarında ise NT-proBNP düzeyi ile sol atriyum volüm indeksi arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Prediyaliz hastalarında kardiyak Troponin T düzeyi ile sol atriyum çapı, sol ventrikül kitle indeksi, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Prediyaliz grubunda hs-CRP düzeyi ile IVS arasında pozitif korelasyon bulunmuştur

Bu çalışmada kardiyak disfonksiyon belirteci olarak incelediğimiz NT-proBNP ve Troponin T düzeyinin hem prediyaliz hem de diyaliz grubunda yüksek olduğu ve, ayrıca hem sol ventrikül diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül hipertrofisi hem de sol atriyal dilatasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyorenal sendrom açısından yüksek risk taşıyan bu grupta söz konusu belirteçler ekokardiyografik olarak kardiyak disfonksiyonun varlığına işaret edebilir ve prognostik açıdan takipte önem arz edebilir.

SUMMARY

The Roles of Natriuretic Peptid Nt-ProBNP, Cardiac Troponin T and Inflammation in Determination of Cardiorenal Syndrome in Chronic Renal Failure Patients.

Dr. Mehmet Hilmi DOĞU

Cardiovascular diseases remain the main cause of morbidity and mortality in patients with chronic renal failure starting from the very early stages of the disease. Recent studies have shown that left ventricular systolic and diastolic dysfunctions, left ventricular hypertrophy are major cardiovascular events in chronic kidney disease. The purpose of this study was to assess the relationship between echocardiographically determined cardiac dysfunction and hs-CRP as a marker of inflammation and natriuretic peptid NT-proBNP as well as cardiac troponin T as cardiac biomarkers along with other uremia related cardiac risk factors.

The study was performed on 50 nondiabetic patients with stage 3-5 chronic renal failure, 49 nondiabetic hemodialysis patients and 50 non-uremic controls. Serum N-terminal natriuretic peptid and high sensitive C reactive protein were measured by ELISA assay. Cardiac troponin T was measured by immunoassay and other metabolic parameters were determined. All echocardiographic measurements were performed with Vivid 7 dimension ultrasound equipment. Left ventricular ejection fraction, left ventricular mass and volume diameters, left atrial diameters were measured by 2-5MHz probe M mode and diastolic fillings was measured by pulsed doppler mitral flow for diastolic dysfunction.

Serum NT-proBNP (pg/ml) levels were higher in dialysis (1069 ± 763) and predialysis (632 ± 748) patients than control (379 ± 722) patients ($p=0,000$ and $p=0,000$, respectively) Similarly, Troponin T (ng/ml) levels were higher in dialysis ($0,024\pm 0,045$) and predialysis ($0,005\pm 0,019$) patients than controls (0) ($p=0,000$ and $p=0,002$ respectively). Hs-crp (mg/L) levels were higher in dialysis ($6,5\pm 3,8$) and

predialysis ($5,1\pm 3,9$) patients than controls ($4,4\pm 3,2$) but only significantly different between control and dialysis patients ($p=0,005$).

As for the echocardiographic measurements, LA volume index was higher in dialysis ($23,7\pm 7,9$) and predialysis ($21\pm 8,3$) patients than control ($17,4\pm 5,5$) patients ($p=0,000$ and $p=0,016$ respectively). Similarly, LV volume index was higher in dialysis ($72,3\pm 16$) and predialysis ($67\pm 13,5$) patients than control ($60,5\pm 14,4$) patients ($p=0,000$ and $p=0,028$, respectively). LV mass index was higher in dialysis ($132,4\pm 43$ and predialysis ($111,9\pm 42,3$) patients than control ($87,5\pm 33,4$) patients ($p=0,000$ and $0,003$ respectively). In predialysis patients, NT-proBNP levels showed positive correlations with LV volume index, and Troponin T levels showed positive correlations with LV mass, LV volume index and LV end diastolic diameter. In dialysis patients, NT-proBNP levels showed negative correlations with LA volume index, and Troponin T levels showed positive correlations with LA diameter LV mass index, IVS and LVPW. Hs-CRP levels showed positive correlation with only IVS in predialysis patients.

This study shows that NT-proBNP, Troponin T levels were increased in both predialytic and dialytic stages of chronic renal failure and were related to left ventricular diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy and left atrial dilatation. These cardiac biomarkers may indicate to the presence of echocardiographically determined cardiac dysfunction in these groups of patients with increased risk of cardiorenal syndrome and may have prognostic value in the follow up of these patients.

KAYNAKLAR

1. Altıparmak MR, Seyahi N, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Türkiye’de renal replaman tedavilerinin güncel durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 yılı Özet Raporu: <http://www.tsn.org.tr> (10/02/2011)
2. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol.* 1998; 11: 239-245.
3. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 7-35.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 16-23.
5. Drüeke TB. Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. *Nephron.* 2000; 85: 9-14.
6. Maeda K, Takayoshi T, Wada A, Hisanaga T, Kimoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-832.
7. Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients: Influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1201-1208.

8. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): A new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 287-296.
9. DeFilippi CR, Tocchi M, Parmar RJ, Rosanio S, Abreo G, Potter MA, et al. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1827-1834.
10. Van Lente F, McErlean ES, DeLuca SA, Peacock WF, Rao JS, Nissen SE. Ability of troponins to predict adverse outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes: a case-matched study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 471-478.
11. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941-2945.
12. Deegan PB, Lafferty ME, Blumsohn A, Henderson IS, McGregor E. Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. *Kidney Int* 2001; 60: 2399-2405.
13. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000; 102: 1964-1969.
14. Bloembergen WE, Port FK. A comparison of cause of death between patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 6: 184-191.

15. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 2004; 50: 2279-2285.
16. Lewey AS, Eckardt KU, Isukamoto Y, Levin A. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney International 2005; 67: 2089–2100.
17. El Nahas M. Chronic renal failure and uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson RJ, Freehally J (8eds). In *Comprehensive Clinical Nephrology*. Masby (Elsevier Limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, USA; 2003: 843-856.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 1–266.
19. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–1065.
20. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003; 85: 105-110.

21. Qiang Y, Filho RP, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and Non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 405-416.
22. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 2001; 21: 146-156.
23. Pastan SO, Mitch WE. The heart and kidney disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 2305-2316.
24. Levey AS. Clinical Practice. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 1505-1511.
25. Grabe DW. UpDate on clinical practise recommendations and new therapeuticmodalities for treating anemia in patients with chronic kidney disease. *Am J Health Sys Pharm* 2007; 64: 8-14.
26. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 92-96.
27. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 142-156.
28. Dursun B, Dursun E, Caprac I, Ozben T, Apaydın A, Suleymanlar G. Are uremia, diabetes and atherosclerosis linked with impaired antioxidant mechanisms? *J Investig Med*. 2008; 56: 545-552.

29. Lowrie EG, Lew NL. Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationships among them and to death risk. *Semin Nephrol.* 1992; 12: 276-283.
30. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition; inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55: 1899-1911.
31. Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K, Maekawa K, et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2187-2192.
32. Bengt Fellström. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *BioDrugs* 2001; 15: 261-278.
33. Causes of death. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 81-88.
34. Orth SA, Stockmann A, Conrads O et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926-931.
35. London GM, Parfrey PS: Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 4: 194-211.
36. Van Duijnhoven EC, Cheriex EC, Tordoir JH, Kooman JP, van Hooff JP. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 368-372.

37. Akinlolu O. Ojo. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603-611.
38. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003; 325: 209-213.
39. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999; 354: 407-413.
40. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003; 85: 105-110.
41. Mustafa Arıcı and John Walls. End-Stage Renal Disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney International*. 2001; 59: 407-414.
42. Blacher J et al: Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end stage renal disease. *Hypertension*. 2001; 38: 938-942.
43. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A crosssectional study. *Lancet* 2003; 361: 827–833.
44. Paul JL. Influence of uremia on polymorphonuclear leukocytes oxidative metabolism in end-stage renal disease and dialyzed patients. *Nephron* 1991; 57: 428-432.

45. Hörl WH, Riegel W, Steinhauer HB, et al. Granulocyte activation during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1986; 26: 30-34.
46. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-1016.
47. Stenvinkel P: Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001; 10: 53-61.
48. Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 96-99.
49. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.
50. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002; 22: 459-73.
51. Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, Carpenter JP, Golden M, Khalapyan T, et al. 3rd: Bone formation in carotid plaques: A clinicopathological study. 2002; 33: 1214-1219.
52. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 218-223.

53. Foley RN, Parfrey PS, Harnet JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 728-736.
54. Grimm RH, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. *Kidney Int.* 1997; 63: 10-14.
55. Keane WF, Eknoyan G, NKF PC. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 1004-1010.
56. Anavekar NS, Gans DJ, Berl T, Rohde RD, Cooper W, Bhaumik A, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: A case for albuminuria. *Kidney Int.* 2004; 66: 50-55.
57. Avram M, Sreedhara R, Fein P. Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 77-80.
58. Dwyer J, Larive B, Leung J. Nutritional status affects quality of life in Hemodialysis (HEMO) Study patients at baseline. *J Ren Nutr* 2002; 12: 213–223.
59. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-482.
60. Devereux RB, Casale PN, Eisenberg RR, Miller DH, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using

echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference standard: Comparison of Standard criteria, computer diagnosis and physician interpretation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 82-87.

61. Sezer S, Arat Z, Özdemir FN. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malnutrisyon. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2000; 3: 125-129.

62. Fleischmann E, Teal N, Dudley J. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560-1567.

63. Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patients: Why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 343-379.

64. Kalantar-Zadeh K, Block G. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.

65. Kalantar-Zadeh K, Fouque D, Kopple JD, Outcome research, nutrition, and reverse epidemiology in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr*.2004; 14: 64-71.

66. Dwyer JT, Larive B, Leung J, Rocco V, Grene T. For the HEMO Study Group. Are nutritional status indicators associated with mortality in the Hemodialysis (HEMO) Study? *Kidney Int* 2005; 68: 1766-1776.

67. Clarkson RM, Brenner MB. *The Kidney*. 2007; 28: 489-504.

68. London MG. Cardiovascular disease in chronic renal failure pathophysiologic aspects. *Seminars in dialysis*. 2003; 16: 85-94.

69. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savale DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-352.
70. Foley RN, Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: Left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease and cardiac failure. *Semin Dial* 2003; 16: 111-117.
71. Unger P, Wissing KM, de Pauw L, Neubauer J, van de Borne P. Reduction of left ventricular diameter and mass after surgical arteriovenous closure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 73-79.
72. Amman K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther.* 1997; 4: 212-224.
73. De Lima JJ, Vieira ML, Viviani LF, Medeiros CJ, Ianhez LE, Kopel L, et al. Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 645-651.
74. Amman K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4: 1814-1819.
75. Fujimoto S, Kagoshima T, Hashimoto T, Nakajima T, Dohi K. Left ventricular diastolic function in patients on maintenance hemodialysis: comparison with hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Nephrol.* 1994; 42: 109-116.

76. Ritz E, Rambašek M, Mall G, Ruffman K, Mandelbaum A. Cardiac changes in uremia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1990; 5: 93-97.
77. Eren N. Diyastolik kalp yetersizliği. *T Klin J Cardiol* 2004; 17: 16-25.
78. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R, Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1527-1539.
79. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al; for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative(ADQI). *Eur Heart J*. 2010; 31: 703-711.
80. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61-67.
81. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136-141.
82. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007; 13: 422-430.

83. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92: 843-849.
84. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-2368.
85. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008; 101: 3-8.
86. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clinica Chimica Acta* 2004; 341: 41-48.
87. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.
88. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puchendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39: 571-588.
89. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 35-44.
90. Osajima A, Okazaki M, Kato H, Anai H, Tsuda Y, Segawa K, et al. Clinical Significance of natriuretic peptides and cyclic GMP in haemodialysis patients with coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2001; 21: 112-119.

91. Locatelli F, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Burger HU, et al. Value of N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with CKD: results from the CREATE study. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 2543-2552.
92. Haug C, Metzle A, Steffgen J, Grunert A. Changes in brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations during hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Horm Metab Res* 1994; 26: 246-249.
93. Dastoor H, Bernieh B, Boobes Y, Abouchacra S, Eltayeb E, Kazzam E, et al. Plasma BNP in patients on maintenance hemodialysis: A guide to management? *J of Hypertension* 2005; 23: 23-28.
94. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA et al. CREED Investigators. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1508-1515.
95. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Biochemist Rev* 2001; 23: 52-65.
96. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001; 27: 959-961.
97. Gerhart W, Ljungdahl L. Troponin T: A sensitive and specific diagnostic and prognostic marker of myocardial damage. *Clin Chim Acta* 1999; 272: 47-57.
98. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement

for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.

99. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-2951.

100. Sattar N, Graw A, Scherbakova O. Metabolic syndrome with and without c-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419.

101. Angela Yee-Moon Wang, Mei Wang, Jean Woo, Christopher Wai-Kei Lam, Siu-Fai Lui. Inflammation, Residual Kidney Function, and Cardiac Hypertrophy Are Interrelated and Combine Adversely to Enhance Mortality and Cardiovascular Death Risk of Peritoneal Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2186-2194.

102. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, et al., Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407.

103. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55.

104. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1720-1725.

105. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 912-916.

106. Heng MK, Janz RF, Jobin J: Estimation of regional stress in the left ventricular septum and free wall: An echocardiographic study suggesting a mechanism for asymmetric septal hypertrophy. *Am heart J* 1985; 110: 84-89.
107. Bernardi D, Bernini L, Cini C, Ghione S, Bonechi I. Asymmetric septal hypertrophy and sympathetic overactivity in normotensive hemodialyzed patients *Am heart J* 1985; 109: 539-545.
108. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zocalli C. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *Journal of hypertension* 2006; 24: 1173-1180.
109. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intercardiomyocytic fibrosis in uraemic patients *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39-44.
110. Clarkson RM, Brenner MB. *The Kidney*. 2007;28: 1697-1727.
111. Periyasamy SM, Chen J, Cooney D, Carter P, Orman E, Tian J, et al. Effects of uremic serum on isolated cardiac myocyte calcium cycling and contractile function. *Kidney Int* 2001; 60: 2367-2376.
112. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Antman EM: The search for a biomarker of cardiac ischemia. *Clin Chem* 2003; 49: 537-539.
113. Corboyc JC, Walker RJ, Simmonds MB, Wilkins GT, Richards AM, Espiner EA. Plasma natriuretic peptides and cardiac volume during acute changes in intravascular volume in haemodialysis patients. *Clin Sci* 1994; 87: 679-684.

114. Vesely DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 167-177.
115. Buckley MG, Sethi D, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, MacGregor GA: Plasma concentrations and comparisons of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in normal subjects, cardiac transplant recipients and patients with dialysis-independent or dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Sci* 1992; 83: 437-444.
116. McCullough PA, Sandberg KR. B-Type natriuretic peptides and renal disease. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 355-358.
117. Rosner MH. Measuring risk in end-stage renal disease: is N-terminal pro brain natriuretic peptide useful marker? *Kidney Int* 2007; 71: 481-483.
118. Januzzi JL, O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, Anwaruddin S, Krauser DG, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Card Fail.* 2005; 11: 9-14.
119. Januzzi JL, Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser DG, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 91-97.
120. Park S, Cho GY, Kim SY, Hwang Y, Kang HR, Jang SH, et al. Brain natriuretic peptide levels have diagnostic and prognostic capability for cardio-renal syndrome type 4 in intensive care unit patients *Critical care* 2009; 13: R70.

121. David S, Kümpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1370-1377.
122. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrand PR, Ator D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 548-554.
123. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 976-982.
124. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1644-1651.
125. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-579.
126. Ortega O, Gallar P, Munoz M, Rodriguez I, Carreno A, Ortiz M. et al. Association between C-Reactive Protein Levels and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Pre-Dialysis Patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 97: 125-130.
127. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology for redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.

128. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: Review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2065-2071.
129. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Naumann KH, et al. Cardiac Troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000; 102: 1964-1969.
130. Khan IA, Wattanasuwan N, Metha NJ, Tun A, Singh N, Vasavada BC, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long-term hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 991-998.
131. Apple FS, Murakami MA, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941-2945.
132. Satyan S, Light RP, Agarwal R. Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients *Am J Kidney Dis*. 2007; 50: 1009-1019.
133. Alderman M, Aiyer KJV. Uric acid: role in cardiovascular disease and effect of losartan. *Current medical research and opinions* 2004; 20: 369-379.
134. Alderman M. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 126-130.
135. Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, Yen TH, Chen KH. White blood cell count predicts all-cause, cardiovascular disease-cause and infection-cause one-year

mortality of maintenance hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2010; 14: 552-559.

136. DeFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003; 290: 353-359.

137. Malaponte G, Bevelacqua V, Fatuzzo P, Rapisarda F, Emmanuele G, Travali S, et al. IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1964-1970.

138. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2002; 80: 99-102.

139. Chambers JC, Eda S, Bosset P, Karim Y. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom Compared with European whites. *Circulation* 2001; 104: 145-150.

140. Coresh J, Longenecker JC, Miller ER. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 24-30.

141. İközler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 343-357.

142. Manolescu B, Stoian I, Atanasiu V, Busu C, Lupescu O. Review article: The role of adipose tissue in uraemia-related insulin resistance. *Nephrology (Carlton).* 2008; 13: 622-628.

143. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 275-280.
144. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003; 325: 209-213.
145. Aman K, Gross ML, London GM. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2085-2087.
146. Tomson C. Vascular calcification in chronic renal failure. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: 124-130.
147. Bhatti S, Hakeem A, Dillie KS, Cook JR, Chang SM. Prevalence, prognosis, and therapeutic implications of unrecognized left ventricular systolic dysfunction in patients with anemia and chronic kidney disease. *Congest Heart Fail.* 2010; 16: 271-277.
148. Kimura H, Hiramitsu S, Miyagishima K, Mori K, Yoda R, Kato S, et al. Cardiorenal interaction: impact of renal function and anemia on the outcome of chronic heart failure *Heart Vessels.* 2010; 25: 306-312.
149. Capomolla S, Ceresa M, Pinna G. Echo-Doppler and clinical evaluations to define hemodynamic profile in patients with chronic heart failure: accuracy and influence on therapeutic management. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 624–630