



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DİYALİZİN KARDİYOVASKÜLER BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. RAHİLE ARSLAN
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR-2016



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

DİYALİZİN KARDİYOVASKÜLER BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. RAHİLE ARSLAN
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**Prof. Dr. LEYLA ÇOLPAN
(TEZ DANIŞMANI)**

DİYARBAKIR-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Leyla ÇOLPAN’a,

Başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Nuriye METE olmak üzere bölümümüzdeki tüm saygıdeğer hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca maddi manevi bana verdiği destekten ötürü hocam sayın Prof. Dr. Fatma Birgül IŞIK’a,

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum Uzm. Dr. Cemal POLAT’a, Uzm. Dr. Murat AR’a, Uzm. Dr. Cahit TEKİN’e ve değerli asistan arkadaşlarım Dr. İsmail GASER ve Dr. Baver AKCAN DUMAN’a,

Bu tez çalışmamda her türlü destek ve bilgi donanımıyla yanımda olan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM’a,

Burada ismini tek tek sayamadığım birbirinden değerli tüm laboratuvar çalışanlarımıza,

Güçlerini her zaman arkamda hissettiğim, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili anneme, babama, kardeşime

TEŞEKKÜR EDERİM.

Sevgili aileme en derin sevgilerimle...

Dr. Rahile ARSLAN

Diyarbakır/2016

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek parankiminde kronik inflamatuvar ve dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı bir hastalık grubudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ise, kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesiyle ortaya çıkan bir tablodur. KBY tedavisinde konservatif tedavi ve renal replasman tedavilerinden faydalanılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), KBH'nın tüm evrelerinde ve renal replasman tedavisi alan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çalışmamızda; hemodiyaliz (HD) öncesi ve sonrası plazma NT-proBNP, TnI, CK-MB düzeylerini değerlendirerek tek bir HD seansının sık kullanılan kardiyovasküler belirteçler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya 78 hemodiyaliz hastası ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce hastaların demografik verileri ve diyaliz bilgileri kaydedildi. Tüm katılımcılar için kan örnekleri lityum heparinli tüpe alındı ve plazma NT-proBNP, TnI, CK-MB düzeyleri immünassay yöntemlerle ölçüldü.

Hasta ile kontrol grubu arasında demografik veriler açısından anlamlı fark saptanmadı. Plazma NT-proBNP, TnI, CK-MB düzeyleri kontrol grubunda sırasıyla ($\bar{x} \pm SD$) 80.40 ± 24.92 ng/L, 0.005 ± 0.06 ng/ml, 2.21 ± 1.24 ng/ml olarak bulundu. Hasta grubunda diyaliz öncesi plazma NT-proBNP, TnI, CK-MB düzeyleri sırasıyla 10765.71 ± 8525.20 ng/l, 0.0142 ± 0.0174 ng/ml, 2.21 ± 1.24 ng/ml olarak bulunurken; diyaliz sonrasında sırasıyla 8816.58 ± 7715.65 ng/l, 0.0278 ± 0.0304 ng/ml, 2.41 ± 1.69 ng/ml olarak bulundu. Plazma NT-proBNP ve TnI düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$) Plazma CK-MB düzeylerinde kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Diyaliz sonrasında diyaliz öncesine göre; plazma NT-proBNP düzeylerinde anlamlı azalma ($p < 0,05$), TnI düzeylerinde anlamlı artış bulunurken ($p < 0,05$), CK-MB konsantrasyonlarında anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç olarak, hemodiyaliz işleminin; miyokardın perfüzyonunda azalmaya neden olarak, mikroinfarktlar oluşmasına ve kardiyak troponin seviyelerinin yüksek seyretmesine neden olduğunu düşünmekteyiz. HD sonrası, öncesine göre TnI değeri yükselen özellikle KVH için ek risk faktörüne sahip olan hastaların yakın ve uzun dönem KVH açısından daha sıkı takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Kronik Böbrek Yetmezliği, Kardiyovasküler Hastalık, NT-proBNP, TnI, CK-MB

ABSTRACT

Chronic kidney disease, is a group of diseases that occur chronic inflammatory and degenerative changes in the renal parenchyma. Chronic renal failure is a table resulting from the progression of chronic kidney disease. Conservative treatment and renal replacement therapy is applied in patients with chronic renal failure. Cardiovascular disease (CVD) is the most important cause of morbidity and mortality in patients in all stages of chronic kidney disease and receiving renal replacement therapy. In this study; we aimed to investigate the effect of a single HD session on cardiovascular markers used frequently, by evaluating plasma levels of NT-proBNP, TnI, CK-MB before and after hemodialysis.

78 hemodialysis patients and 30 healthy controls were enrolled into the study. Demographic and dialysis datas of patients were recorded before study. Samples were taken in lithium heparin tube for all participants and plasma NT-proBNP, TnI, CK-MB concentrations were measured by immunoassay.

There were no significant differences in demographic datas between patients and control group. In the control group, plasma NT-proBNP, TnI, CK-MB concentrations were ($\bar{x} \pm SD$) 80.40 ± 24.92 ng/l, 0.005 ± 0.06 ng/ml, 2.21 ± 1.24 ng/ml respectively. Plasma NT-proBNP, TnI, CK-MB concentrations were 10765.71 ± 8525.20 ng/L, 0.0142 ± 0.0174 ng/ml, 2.21 ± 1.24 ng/ml before hemodialysis and 8816.58 ± 7715.65 ng/l, 0.0278 ± 0.0304 ng/ml, 2.41 ± 1.69 ng/ml after hemodialysis respectively. Plasma NT-proBNP and TnI concentrations were significantly higher in patients compared to the control group ($p < 0.05$). After hemodialysis; there was a significant decrease in plasma concentration of NT-proBNP ($p < 0.05$), and a significant increase in plasma TnI concentration ($p < 0.05$). There were no significant changes in plasma CK-MB concentrations between all groups ($p > 0.05$).

In conclusion; we belived that, an intra-dialysis rise in cTnI is associated with an decreased myocardial perfussion and this shows that the hemodialysis procedure itself, causes microinfarcts in myocardium and elevated cardiac troponin levels. We suggest that; these patients should be followed more closely for CVD in terms of close and long-term.

Key Words: Chronic kidney disease, Cardiovascular disease, NT-proBNP, TnI, CK-MB

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	3
2.1.1. Tanım ve evreleme.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etyoloji.....	6
2.1.4. Fizyopatoloji	8
2.1.5. Klinik semptom ve belirtiler	10
2.1.6. Kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar	12
2.1.7. Etyoloji ve risk faktörleri	14
2.1.8. Tedavi seçenekleri.....	19
2.2. Myokard Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri	24
2.2.1. Myoglobin	25
2.2.2. Kreatin kinaz (CK).....	25
2.2.3. Troponinler.....	26
2.2.4. Natriüretik peptitler.....	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Gereçler ve Kimyasal Maddeler.....	42
3.1.1. Gereçler	42
3.1.2. Kimyasal Maddeler	42
3.2. Hasta ve Kontrol Grubu	42
3.3. Hemodiyaliz İşlemi	43
3.4. Örneklerin Toplanması ve İşlenmesi	44
3.5. Yöntemler.....	45
3.5.1. İmmünassay yöntemler	45
3.4. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
7. KAYNAKLAR	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANP	Atrial Natriuretik Peptid
BNP	Brain Natriuretik Peptid
CK	Kreatin kinaz
CNP	C-Tipi Natriuretik Peptid
DM	Diyabetes Mellitus
DNP	Dendroaspis Natriuretik Peptid
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	Hemodiyaliz
PD	Periton Diyalizi
TX	Transplantasyon
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
KY	Kalp Yetmezliği
MI	Miyokard İnfarktüsü
NEP	Nötral Endopeptidaz
NPR	Natriüretik Peptid Reseptörü

NT-proBNP	N-Terminal pro-Brain Natriuretik Peptid
RAAS	Renin Anjiotensin Aldestoron Sistemi
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TN	Troponin
TND	Türk Nefroloji Derneği



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi.	4
Tablo 2. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedenleri.	7
Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığının Başlangıç ve Progresyonu’nu Etkileyen Faktörler.	9
Tablo 4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Bulgu ve Semptomları.	11
Tablo 5. Kardiyovasküler Risk Faktörleri.	14
Tablo 6. Natriüretik Peptitlerin Reseptör Afiniteleri.	37
Tablo 7. Natriüretik Peptidlerin Özellikleri.	38
Tablo 8. Natriüretik Peptidlerin Arttığı ve Azaldığı Durumlar.	40
Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri.	51
Tablo 10. Vakaların Etiyolojik Dağılımı.	52
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubu için NT-ProBNP, TnI, CK-MB, Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı Seviyelerinin İstatistiksel Verileri.	53
Tablo 12. Kontrol Grubu Değerlerinin Normal Dağılıma Uygunluk Testi Sonuçları.	55
Tablo 13. Hasta Grubu Değerlerinin Normal Dağılıma Uygunluk Testi Sonuçları.	56
Tablo 14. Kontrol Grubu, Diyaliz Öncesi ve Diyaliz Sonrası Grubu Düzeylerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi.	57
Tablo 15. Diyaliz Öncesi Plazma NT-ProBNP, TnI, CK-MB Düzeylerinin SDBY’nin Etiyolojik Sebeplerine Göre Gruplandırarak Karşılaştırılması.	59
Tablo 16. Diyaliz Sonrası Plazma NT-ProBNP, TnI, CK-MB Düzeylerindeki Değişimlerin, SDBY’nin Etiyolojik Sebeplerine Göre Gruplandırarak Karşılaştırılması.	59
Tablo 17. Normal Dağılmayan Diyaliz Öncesi Plazma Nt-ProBNP, TnI, CK-MB Düzeylerinin Birbirleriyle ve Klinik Parametrelerle Spearman Analizi ile Korelasyon Durumu.	61
Tablo 18. Normal Dağılmayan Diyaliz Sonrası Plazma NT-ProBNP, TnI, CK-MB’nin Herbirinin Düzeylerindeki Değişimlerin Birbirleriyle ve Klinik Parametrelerle Spearman Analizi İle Korelasyon Durumu.	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kas Dokusundaki Troponinler.....	27
Şekil 2. Troponinlerin Dolaşıma Geçişleri	28
Şekil 3. Natriüretik Peptid Ailesinin Moleküler Yapıları.	33
Şekil 4. ANP'nin Sentezi, Depolanması ve Sekresyonu.	34
Şekil 5. BNP' nin Sentez ve Sekresyonu.	35
Şekil 6. BNP' nin Fizyolojik Etkileri.....	39
Şekil 7. AQT 90 FLEX (Radiometer Medical ApS, Denmark).....	45
Şekil 8. Sandwich immünassay.	46
Şekil 9. NT-proBNP ölçüm prensibi.....	46
Şekil 10. ACCESS-2 Cihazı (Beckmann Coulter,U.S.A).....	47
Şekil 11. Troponin I ölçüm prensibi.	48
Şekil 12. ACCESS-2 Cihazı (Beckmann Coulter,U.S.A).....	49
Şekil 13. Kontrol Grubu, Diyaliz Öncesi ve Sonrası Hasta Grubu NT-Probnp Düzeylerinin Sütun Grafiği.	63
Şekil 14. Kontrol Grubu, Diyaliz Öncesi ve Sonrası Hasta Grubu TnI Düzeylerinin Sütun Grafiği.....	63
Şekil 15. Kontrol Grubu, Diyaliz Öncesi ve Sonrası Hasta Grubu CK-MB Düzeylerinin Sütun Grafiği.	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek parankiminde kronik inflamatuvar ve dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı bir hastalık grubudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ise, kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesiyle ortaya çıkan tablonun adıdır (1). KBY; asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar değişen geniş bir klinik spektrum içerir, evrelerinin keskin ve net sınırlarla ayrılması neredeyse imkansızdır. Ancak bu evreleme klinik ve tedavi planlamasında yol göstericidir (2). KBH' ın evrelendirilmesinde ve izleminde esas ölçüt GFR' dır ve < 15 ml/dk olması Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) olarak kabul edilmiştir (3).

İnsidansı ve prevalansı farklılıklar göstermekle birlikte SDBY'nin en sık sebepleri diyabet, hipertansiyon, kronik glomerülonefritler, kronik interstisyel nefrit, herediter/konjenital hastalıklar ve malignitelerdir (4).

KBY hastalarına, hastalığın ilerleme sürecini durdurmak ve hasta yaşam kalitesini düzeltmek amacı ile konservatif tedaviler uygulanmaktadır (5). SDBY ortaya çıktığında ise konservatif tedaviler yetersiz kaldığı için böbreğin görevini üstlenecek tedavilerden, yani renal replasman tedavilerinden (RRT) faydalanılmaktadır. Bu amaçla periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplantasyon uygulanmaktadır(6).

KBH'ın tüm evrelerinde, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini oluşturmaktadır. KBY'de en sık görülen KVH'lar hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, perikardit ve aritmilerdir (7, 8).

KVH'lar, renal replasman tedavisi alan hastalarda da en önemli morbidite ve mortalite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam yatışların %20'sinden sorumludur (9).

Diyaliz öncesi kalp yetmezliği (KY), koroner arter hastalığı (KAH) ve miyokard infarktüsü (MI) öyküsü olan hastalarda diyaliz tedavisi altındaki süreçte mortalite 2-3 kat artmaktadır. Bütün bu bulgular aslında KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren KVH riskinin bulunduğunu ve RRT ile de bu riskin devam ettiğini göstermektedir (7, 8).

KBY populasyonunda morbidite ve mortalite de en önemli sebep olan KVH'ların tanınması için elektrokardiyografi, ekokardiyografi gibi yöntemlerin yanı sıra, kardiyak disfonksiyonun asemptomatik dönemde saptanabilmesi ve önlem alınması için daha erken dönemde ve kolay yöntemlerle biyokimyasal parametrelerle saptanabilmesi istenen bir sonuçtur.

Biyokimyasal olarak ideal kardiyovasküler belirteç; sadece miyokard hasarında yükselme, kolay ve ucuz ölçülebilme, en önemlisi hastalık henüz saptanabilir aşamaya gelmeden ve organ disfonksiyonu gelişmeden hasar derecesi ile orantılı miktarda salınıp erken dönemde hastalığı tespit edebilme özelliklerine sahip olmalıdır (10).

Bu bakış açısıyla natriüretik peptidlerden biri olan N-Terminal pro-Brain Natriüretik Peptid (NT-proBNP), troponin kompleksinin bir alt ünitesi olan TnI ve kreatin kinaz'ın bir izoenzimi olan CK-MB miyokardiyal disfonksiyon tanısı koymak için günümüzde sıklıkla kullanılan parametrelerdir.

Diyaliz kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine uzun dönem etkileri iyi bilinmesine rağmen, tek bir diyaliz seansının kardiyovasküler hastalıklar ve belirteçleri üzerindeki etkisi konusundaki çalışmalar sınırlıdır ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Biz de çalışmamızda; hemodiyalize giren SDBY hastalarında, hemodiyaliz öncesi ve sonrası plazma NT-proBNP, TnI, CK-MB düzeylerini değerlendirerek tek bir hemodiyaliz seansının sık kullanılan kardiyovasküler belirteçler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Tanım ve evreleme

Kronik böbrek hastalığı (KBH) , böbrek parankiminde farklı etyolojilere bağlı olarak kronik inflamatuvar ve dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı bir hastalık grubudur. Kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesiyle ortaya çıkan tablo ise kronik böbrek yetmezliği (KBY) olarak adlandırılır.

National Kidney Foundation (NKF-K/DOQI) tarafından, 2002 yılında KBY'nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre kronik böbrek yetersizliği tanı kriterleri:

1. GFR'de azalma olsun ya da olmasın aşağıdaki kriterlerin en az 3 ay boyunca yer aldığı böbreğin;
 - a. Yapısal ve fonksiyonel bozuklukları,
 - b. Patolojik bozukluklar veya kan ya da idrar kompozisyon bozuklukları veya görüntüleme yöntemleri ile saptanan bozukluklar,
2. Böbrek hasarı bulunsun ya da bulunmasın GFR'nin en az 3 ay süre ile 60ml/dak/1.73m²'den düşük seyretmesi olarak belirlenmiştir (1).

KBY'nin evrelerine ilişkin kılavuz National Kidney Foundation (NKF-K/DOQI) tarafından 2002 yılında yayınlanmış olup; evrelemesinde ve izleminde esas ölçü olarak GFR kullanılmıştır. (NKF-K/DOQI) kılavuzlarına göre KBY'nin evreleri ve bu evrelerdeki klinik yaklaşım Tablo 1'de belirtilmiştir (11).

Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi.

EVRE	TANIM	ŞİDDET (GFR ml/dk)	SINIFLAN- DIRMA	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

Klinik semptomları açısından KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar değişen geniş bir spektrumdur ve evrelerinin net sınırlarla ayrılması neredeyse imkansızdır. Ancak bu evreleme klinik ve tedavi planlamasında yol gösterici olarak önemli bir rol oynar (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

KBH, dünyada ve ülkemizde görülen önemli sağlık sorunlarından biridir. Hastalığın farkındalığının düşük olması, giderek artan sıklığı, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemesi, yüksek morbidite ve mortalite oranları ve tedavi için gereken renal replasman tedavilerinin yüksek maliyetleri olması nedeniyle toplumsal yükü yüksek olan bir hastalıktır.

Dünyada Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) insidansında; Meksika' nın Morelos ve Jalisco eyaletleri 1. ve 2. sırada, Amerika Birleşik Devleti (ABD) 3. sırada, Türkiye 6. Sırada bulunurken, prevalansında ise; Tayvan 1. sırada, Japonya 2. sırada, ABD 3. sırada, Türkiye 31. sırada bulunmaktadır (12).

Chronic Renal Disease in Turkey (CREDİT)'in yaptığı prevalans çalışmasında KBH evrelerine göre ayrılarak incelenmiştir. Çalışmaya gönüllü katılan 18 yaş üzeri 10,748 kişi örneklem grubunu oluşturarak, yetişkin Türkiye nüfusunu (46.543.409 kişiyi) temsil etmiştir. Çalışma sonucuna göre ülkemizde KBH genel oranı % 15.7 olarak tespit edilirken; yetişkin popülasyonunun % 5.43' ü evre 1, % 5.15' i evre 2, % 4.67' si evre 3, % 0.27'si evre 4, % 0.15' i evre 5 olarak tespit edilmiştir. Diğer bir ifadeyle yetişkin nüfusta her 6-7 kişiden birinde KBH bulunmaktadır (13).

Türk Nefroloji Derneği (TND), 1990 yılında ülkemizde Ulusal Böbrek Kayıt Sistemi'ni başlattı ve verilerini 'Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıtları (Registry) adıyla düzenli olarak yıllık rapor kitapları halinde yayınlanmaktadır. En güncel veriler 2014 yılına aittir. Türk Nefroloji Derneği 2014 Registry kayıtlarına göre Türkiye'de 1026 merkezden alınan bilgiler ışığında SDBY nedeniyle renal replasman tedavisi (RRT) prevelansları incelendiğinde; düzenli hemodiyaliz programında olan hasta sayısı 55.890, düzenli periton diyalizi programında olan hasta sayısı 4.306, böbrek nakli olan hasta sayısı 11.122 olarak tespit edilmiştir (14).

Yine TND 2014 Registry kayıtlarına göre hemodiyaliz (HD) hastalarında en sık rastlanan ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olduğu belirlenmiştir (% 51.2). Bu durum renal ve kardiyovasküler patolojiler arasındaki ilişkinin bir sonucu olarak kabul edilebilir. KVH'ı serebrovasküler hastalık, malignite ve enfeksiyonlar takip etmektedir.

Periton diyalizi (PD) hastalarındaki en önemli ölüm nedeni de KVH olup, bunu enfeksiyonlar ve serebrovasküler hastalıklar takip etmektedir.

Böbrek nakli olan hastalarda en önemli ölüm nedeninin enfeksiyonlar (% 43.2) olduğu tespit edilmiştir. Bunu kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar izlemektedir (14).

KBH, diğer nedenlerin yanı sıra tedavi maliyeti nedeniyle de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde yapılan bir maliyet çalışmasında hasta başına yıllık harcamanın PD için 20028 dolar, HD için 20.217 dolar ve böbrek transplantasyonu (TX) ilk yıl için 23.393 dolar (rejeksiyon epizodu olmayan ve pretransplant indüksiyon terapisi almayan hastalarda sadece 20806 dolar) ve 2. yıl için 8.687dolar olduğu belirlenmiştir. Toplam 1 yıllık RRT gideri ülkemiz için 615.959.117 dolar olarak belirlenmiş ve bu miktarın Türkiye'nin toplam sağlık harcamasının yaklaşık %5.5'ine karşılık geldiği tespit edilmiştir. HD harcamalarının büyük kısmının diyaliz makinesi, PD harcamalarının büyük kısmının diyalizat ve personel ücretleri ve TX'in harcamalarının en büyük kısmının başlıca immunsupresif tedavi harcamaları olduğu belirlenmiştir (15) .

2.1.3. Etiyoloji

Son yıllarda SDBY insidansında tüm dünyada artış gözlemlenmektedir. İnsidansı ve prevalansı etnik farklılıklar, coğrafya ve sosyoekonomik koşullara göre değişmekle birlikte SDBY'nin en sık sebepleri sıklık sırasına göre diyabet, hipertansiyon, kronik glomerulonefritler, kronik interstisyel nefrit, herediter/konjenital hastalıklar ve malignitelerdir (Tablo 2) (4).

Tablo 2. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedenleri.

HASTALIK	TÜRKİYE*	İNGİLTERE**	ABD***
Diyabetes Mellitus	23.7	18.1	46.8
Hipertansiyon	22.9	10.4	28.6
Glomerulonefit	8.7	12.2	8.1
Kronik Tubulointerstisyel Nefrit	-	8.1	-
Kistik Böbrek Hastalığı	5.8	5.9	2.5
Veziko Ureteral Reflü	-	-	-
Ürolojik Nedenler	6.2	-	2.1
Diğer Nedenler	14.9	18.2	12.2
Etyolojisi Bilinmeyenler	17.8	25.2	4.6

* : Türk Nefroloji Derneği (TND) 2007

** : European Dialysis and Transplant Association (EDTA) 2005

***: The United States Renal Data System (USRDS) 2007

SDBY'nin etyolojisinde diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve kronik glomerulonefrit ilk üç sırada yer alıp, hastalığın etyolojisinin yaklaşık %80' inden sorumlu tutulmaktadırlar. TND 2007 Registry kayıtlarına göre ülkemizdeki verilerde buna paraleldir (16). Geçmişteki en sık sebep glomerulonefritler iken; günümüzde en sık sebeplerin diyabetik ve hipertansif nefropatiler olmasında glomerulonefritlerden korunma ve etkin tedavi, DM ve HT hastalarında azalmış mortalitenin önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Bunun dışında kistik böbrek hastalıkları, herediter böbrek hastalıkları, vezikoüreteral reflü, amiloidoz, multipl myeloma böbreği, ürolojik problemler vs... SDBY neden olabilen diğer

hastalıklardır. Hastaların yaklaşık %10-20'sinde ise etiyolojik neden bulunamamaktadır (17).

2.1.4. Fizyopatoloji

KBY de esas patoloji ilerleyici nefron kaybı sonucunda, böbrek fonksiyonlarının kalan sağlam nefronlar tarafından yürütülmeye çalışılmasıdır. Vücuttan her gün atılması gereken yaklaşık 600 mOsm/gün sabit bir metabolik atık madde yükü vardır. Sağlıklı insanlarda yaklaşık 2 milyon nefron tarafından bu yük vücut dışına atılır. Böbrekte herhangi bir hastalığa bağlı olarak parankim kaybı meydana geldiğinde skleroza uğramış glomerüller devreden çıkacak ve böylece hastalıktan hiç etkilenmemiş sağlam nefronların iş yükü artacaktır. Sağlam nefronlarda, salınan sitokinler, vazoaktif moleküller ve büyüme faktörleri ile oluşan hipertrofi, hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyon başlangıçta böbrek fonksiyonlarının devamı açısından faydalı olsa da, ilerleyen zamanlarda böbrek dokusunun yerini fibröz dokunun alması böbrek işlev bozukluğunun temel nedenini oluşturmaktadır. Çalışmalarda glomerüler sklerozun gelişiminde ilk evrede endotel hasarı ve inflamasyon, ikinci evrede mezengial proliferasyon ve nihayet üçüncü evrede ise glomerüler skleroz ve fibrozis meydana geldiği gösterilmiştir.

Glomerüloskleroz gelişiminde, glomerüllerde hücre ve matriks artışının önemli katkısı vardır. Bu durum, pek çok sitokin, hormon, büyüme faktörleri, vazoaktif maddeler ve lipidlerin etkisiyle ortaya çıkar. KBY hastalarının hemen tamamında renin anjiyotensin-aldesteron sistem (RAAS) aktivasyonu vardır. Bu aktivasyon sonucunda artan anjiyotensin (AT)- II glomerüllerde bulunan endotelial ve mezangial hücrelerin proliferasyonunu artırır ve glomerüllerin skleroza gitmesine yol açar. Bu yolla primer hastalıktan bağımsız olarak böbrek yetersizliği ilerler. Böbrek dokusunun yerini fibröz doku aldığı için primer böbrek hastalığına yol açan nedenler yok edilse bile böbrek fonksiyonlarındaki kayıp ilerlemeye devam eder (18). Glomerüldeki sklerozun ilerlemesini hızlandıran çeşitli faktörler bulunmaktadır (Tablo 3). Bu faktörlerin hastanın takibi esnasında etkili bir şekilde kontrolü böbrek yetmezliğin ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Sistemik hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, yüksek protein ve fosforlu diyet önde gelen risk faktörleridir (19).

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığının Başlangıç ve Progresyonu’nu Etkileyen Faktörler.

Başlangıç markerları ve faktörleri	Progresyon Marker ve Faktörleri	
	<i>Modifiye edilemeyen faktörler</i>	<i>Modifiye edilebilir faktörler</i>
Obezite	Yaş	HT
Dislipidemi	Cinsiyet	Proteinüri
Sigara	İrk	Lipidler
HT	Genetik	Glisemi
	Renal kitle kaybı	Obezite
		Hiperürisemi
		Sigara, Alkol, Kafein,
		Analjezik ve NSAII

Primer hastalığın ilerleme hızına göre bir süre sonra böbrek fonksiyonlarının giderek azalması sonucu azotlu maddeler kanda birikmeye başlar (azotemi) ve ilerleyen dönemlerinde multi organ tutulumuna bağlı bulguların görüldüğü üremik sendrom meydana gelir. Üremik sendromdan yağ ve karbonhidratların son ürünlerinin karbondioksit ve su olarak deri ve akciğer yoluyla atılmasından dolayı başlıca aminoasit ve protein metabolizmasının son ürünleri sorumlu tutulmaktadır. Klinik belirtiler maddelerin kandaki düzeyleri ile zayıf ilişki göstermektedir. Bunun nedeni olarak üremide, üre ve toksik metabolit birikiminin yanı sıra böbreğin diğer endokrin ve metabolik işlev bozuklukları (asit-baz dengesinde bozulma vb. gibi) gösterilebilir (6).

2.1.5. Klinik semptom ve belirtiler

Böbreğin fonksiyonel adaptasyon yeteneği nedeniyle böbrek dokusunda % 75 oranında kayıp geliştiğinde, glomerül filtrasyonunda, ancak yarı yarıya bir azalma meydana gelir. Böbrek rezervinde ileri derecede azalma meydana gelmesiyle birlikte, böbrek fonksiyonunda ölçülebilir bir düşme söz konusu olur.

KBH'nın erken teşhisi, böbrek yetmezliğinin hem ilerlemesini geciktirir hem de komplikasyonlarından korur (özellikle artmış kardiyovasküler komplikasyonlardan). Kronik böbrek hastaları evre 1-3'te (GFR >30 ml/dk) sıklıkla asemptomatikler ve metabolik-endokrin bozukluklar, sıvı-elektrolit bozuklukları bu evrelerde görülmez. Bu bozukluklar sıklıkla evre 4-5 (GFR <30 ml/dk) hastalarda gelişir. Evre 5 KBH'da görülen üremik belirtiler toksinlerin birikimiyle gelişir. KBH'nın erken dönemlerinde primer böbrek hastalığına göre nefrotik sendrom, nefritik sendrom, poliüri, noktüri, hematüri gelişebilir. Böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulması sonucu noktüri sıklıkla görülür. Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, mental kapasitede azalma üreminin erken dönem belirtilerindendir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR<15 ml/dk olan diyabetik hastalar, GFR <10 ml/dk diyabetik olmayan hastalar) nöromusküler semptomlar (sensoryal ve motor nöropatiler, kas krampları, kas seğirmeleri, hiperrefleksi) görülebilir. Cilt sarı, kahverengi görünümde olabilir. Bulantı, kusma, kilo kaybı, stomatit, ağızda kötü tat görülebilir. İleri KBH'da, GİS ülserasyonu ve kanama sıklıkla görülür. Kardiyomiyopati (hipertansif, iskemik) ve renal sodyum-su retansiyonu ödem ve kalp yetmezliğine neden olabilmektedir.

Böbrek fonksiyonlarını belirlemek için birçok laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılsa da böbreğin ekskresyon fonksiyonunu en iyi gösteren parametre glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH). Renal sintigrafi gibi yöntemlerle daha doğru ölçülebilirse de, pratikte GFH; kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault formülü ve MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) formülü gibi basit ve güvenilir yöntemlerle ölçülerek böbrek fonksiyonları değerlendirilerek evrelere ayrılır. Endojen kreatinin klirensinin ortalama ideal değeri 90-125 ml/dk olarak kabul edilir (3). GFH normalin %20-35'nin altına düştüğünde azotemi ve normalin % 5-10'unun altına indiğinde indiğinde, üremik sendrom (Evre5; SDBY) tablosu meydana gelir

(20). Üremide görülen tüm belirtiler sistemlere göre gruplandırılarak tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Bulgu ve Semptomları.

SİSTEM	BULGU
Sıvı-Elektrolit Bozuklukları	Hipo/Hipervolemi, Hipo/Hipernatremi, Hipo/Hiperpotasemi, Hipokalsemi, Hiperfosfatemi, Hipermağnezemi, Metabolik Asidoz
Gastrointestinal Sistem	İştahsızlık, Bulantı, Kusma, Hıçkırık, Parotit, Gastrit, Stomatit, Pankreatit, Ülser, Gastrointestinal Kanama, Kronik Hepatit, Motilite Bozuklukları, Özafajit (kandida, herpes...), İntestinal Obstrüksiyon, Perforasyon, Asit
Sinir Sistemi	Yorgunluk, Sersemlik, Konuşma Bozuklukları, Uyku Bozuklukları, Konvülsiyon, Polinöropati, Baş ağrısı, İrritabilite, Kramp, Konsantrasyon Bozuklukları, Demans, Stupor, Koma, Meningism, Huzursuz Bacak (restless leg) Sendromu, Tik, Tremor, Myoklonus, Ruhsal Bozukluklar
Hematoloji İmmünoloji	Normokrom-Normositer Anemi, Eritrosit Frajilitesinde Artış, Mikrositik Anemi (alüminyuma bağlı), Kanama, Enfeksiyonlara Yatkınlık, Lenfopeni, Kanser, Aşıyla Sağlanan İmmünitede Azalma, Tüberkülin gibi tanısız

	testlerde bozulma
Kardiyovasküler Sistem	Ödem, Perikardit, HT, Kardiyomiyopati, Hızlandırılmış Atheroskleroz, Aritmi, Kapak Hastalığı
Pulmoner Sistem	Plevral Sıvı, Pulmoner Ödem, Üremik Akciğer
Cilt	Solukluk, Kaşıntı, Gecikmiş Yara İyileşmesi, Tırnak Atrofisi, Hiperpigmentasyon, Üremik Döküntü, Ülserasyon, Nekroz
Metabolik-Endokrin Sistem	Malnütrisyon, Glukoz İntoleransı, Hiperlipidemi, Hiperparatiroidi, Büyüme Geriliği, Hipogonadizm, İmpotans, Libido Azalması, Hiperürisemi, Hiperprolaktinemi
Kemik	Üremik Kemik Hastalığı, D Vitamini Metabolizması Bozuklukları, Hiperparatiroidi, Amiloidoz (beta2-mikroglobülin), Artrit
Diğer	Noktüri, Susuzluk, Üremik Ağız Kokusu, Kilo Kaybı, Hipotermi, Miyopati, Yumuşak Doku Kalsifikasyonu, Akkiz Renal Kistik Hastalık, Karpal Tünel Sendromu

2.1.6. Kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar

KVH, KBH'ın tüm evrelerinde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini oluşturmaktadır. KBY'de en sık görülen kardiyovasküler hastalıklar; hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, perikardit

ve aritmiler olarak sıralabilir. Genel popülasyonda koroner arter hastalığı (KAH) ve kalp yetmezliği (KY) prevalansı %5-12 arasında görülmekte iken, SDBY hastalarında KAH ve KY sıklığı %40, sol ventrikül hipertrofi sıklığı %75 dolaylarındadır. KBY'nin erken dönemlerinden itibaren miyokard infarktüsü (MI) sıklığı normal popülasyondan daha yüksektir (7, 8).

Renal replasman tedavisi (RRT) altında olan hastalarda da KVH, en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. RRT alan hastalarda KVH tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve hastane yatışlarının %20'sinden sorumludur. RRT' deki tüm gelişmelere rağmen bu hasta grubunda, KVH riski genel populasyondan yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır (9).

Diyaliz tedavisi sürecinde; diyaliz öncesi KY, KAH ve MI öyküsü olanlarda mortalite 2-3 kat artmaktadır. Bütün bu bulgular KVH riskinin KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren olduğunu ve RRT ile de bu riskin devam ettiğini göstermektedir (7, 8).

NKF bünyesindeki bir çalışma grubu, 1999 yılında KBH'nda artan KVH riskini değerlendiren bir rapor yayınlamışlardır. Bu raporda; KBH'nın KVH açısından en yüksek risk sınıfı grubunda değerlendirilmesi ve tedavi önerilerinin bu konu göz önünde bulundurularak yapılması gerektiği belirtilmiştir (21).

SDBY hastalarında KVH riskinin bu kadar yüksek olmasının nedeni, bilinen geleneksel risk faktörlerinin (yaş, DM, sigara, HT vb.) bu hasta grubunda sık görülüyor olması olarak gösterilebilir ancak birçok çalışma SDBY hastalarındaki KVH riskini ortaya koymak için geleneksel risk faktörlerinin yetersizliğini göstermiştir. Bunun yanında KVH sıklığının bu belirgin artışında KBY oluşumu ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri etkilidir. Bu risk faktörleri: sıvı fazlalığı, anemi, üremik toksinler, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, hiperparatiroidizm, proteinüri, malnutrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, lipid metabolizma bozuklukları, hiperhomosisteinemi, ve damar kalsifikasyonu şeklinde sıralanabilir (22, 23). Fakat tüm bu faktörler KBH popülasyonundaki artmış KVH riskinin ancak yarısını izah edebilmektedir. SDBY hastalarında, bilinen klasik kardiyovasküler risk faktörleri erken ateroskleroz gelişiminin izahında yetersiz

kalmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda erken ateroskleroz gelişimine etki eden diğer faktörlerin ortaya konması gerekmektedir.

2.1.7. Etiyoloji ve risk faktörleri

KBY’de KVVH için risk faktörlerine bakıldığında zaman üremiden bağımsız olarak kardiyovasküler etkileri olan geleneksel risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara, fiziksel inaktivite, aile öyküsü, DM, HT, düşük HDL kolesterol, artmış LDL kolesterol ve kadınlar için menapozu sayabiliriz. Üremi ile ilişkili geleneksel olmayan risk faktörlerine baktığımızda ise anemi, ekstrasellüler volüm artışı, sol ventrikül hipertrofisi, anormal kalsiyum fosfor metabolizması, malnütrisyon, albüminüri, inflamasyon, oksidatif stres, nitrik oksit - endotelin dengesinde değişim, homosisteinemi, lipoprotein (a) sayılabilir. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri ve Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kardiyovasküler Risk Faktörleri.

Geleneksel Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri	Üremi Spesifik Risk Faktörleri
Erkek Cinsiyet	İnflamasyon	Volum Yüklenmesi
Sigara	Endotel Disfonksiyonu	Hiperhomosisteinemi
Diyabetes Mellitus	Oksidatif Stres	Üremik Toksinler
Hipertansiyon	Sempatik Aktivasyon	Vasküler Klasifikasyon
Sol Ventrikül Hipertrofisi	İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (AGEs)	Hiperparatiroidizm
İnsülin Rezistansı		Anemi
Dislipidemi		Fosfat retansiyonu

2.1.7.1. Geleneksel risk faktörleri

2.1.7.1.1. Sigara

KBH’da sigaranın; endotel hücre hasarına, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna, glomerüller kapiller hipertansiyona, proteinüride artışa ve direk tübülotoksik etkisi ile hastalığın ilerlemesine katkıda bulunarak etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerle KBH’nın ilerlemesini durdurma amaçlı tedavi yöntemlerinden bir tanesinin de sigaranın bırakılması olduğu kabul edilmektedir (24).

2.1.7.1.2. Diyabet

DM, SDBY’ nin en önemli nedenidir ve kardiyovasküler komplikasyonların prognozu bu hasta grubunda daha kötü seyreder. SDBY’ndeki diyabetik hastalar hipertansiyon, dislipidemi, inflamasyon, artmış oksidatif stres gibi birçok KVH risk faktörüne sahiptirler. Diyabetik olmayanlara göre diyabetik olan diyaliz hastalarında; MI, KY gibi kardiyak hastalıklar ve bu hastalıklara bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (25).

2.1.7.1.3. Hipertansiyon

KBY’de HT sıklığı %60-100 arasında bulunmaktadır. HT patogenezinde rol oynayan en önemli etkenler arasında artmış intravasküler sıvı, sempatik hiperaktivite ve buna bağlı renin-anjiyotensin aktivitesindeki artmanın neden olduğu vazokonstriksiyon bulunmaktadır. Sodyum retansiyonu, intravasküler volüm artışına yol açarak kardiyak atım volümünün artmasına neden olur. Anemi de kardiyak atım volümünün artmasına katkıda bulunur. Ayrıca sekonder hiperparatiroidizm de hipertansiyon patogenezinde rol oynar (26).

2.1.7.1.4. Sol ventrikül hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi HD hastalarında yaşam süresi üzerinde etkili olan parametrelerden biridir ve kardiyak olaylar, diyaliz hipotansiyonu, aritmilerle ve erken ölümle ilişkilidir. HD hastalarında sol ventrikül fonksiyon bozukluğu; intravasküler sıvı birikimi, anemi, HT, KAH, arteriyovenöz fistül, miyokardiyal kalsifikasyon, üremi gibi nedenlerle gelişir (27).

2.1.7.1.5. İnsülin rezistansı

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında, farklı böbrek fonksiyon düzeyleri olan hastalarda metabolik sendromun, inflamasyon ile ilişkili olduğunu öne sürülmüştür (28).

2.1.7.1.6. Dislipidemi

Hiperlipidemi sıklığı KBH'da genel nüfustan daha yüksektir. Lipid metabolizmasında ki anormallikler GFH 50 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde ortaya çıkmaya başlar (29). SDBY hastalarında en sık gözlenen lipid anormalliği hipertrigliseridemi ile birlikte düşük HDL düzeyidir. KBY hastalarıyla yapılan çalışmalarda, hiperkolesterolemi ile KVH arasındaki bağlantı net ortaya konamamıştır. En yüksek mortalite düşük kolesterol ile ilişkili bulunmuştur (30). Düşük kolesterolün malnütrisyon, inflamasyon ve düşük albümin seviyeleri ile bağlantılı olarak mortaliteyi arttırdığı belirtilmiştir. Lipoprotein (a) ise, LDL ve total kolesterolün aksine bağımsız olarak iskemik kalp hastalığı ve ölümle ilişkili bulunmuştur (31).

2.1.7.1.7. Yeni risk faktörleri

a. İnflamasyon

Üremik hastalarda inflamasyon ve oksidatif stresin birlikte arttığı bildirilmiştir. Evre 3-5 KBY hastalarında inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin sağlıklı insanlara göre artmış olduğunu gösterilmiştir (32). Bu durum vasküler kalsifikasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi aterojenik süreçlere neden olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışına neden olabilir. SDBY hastalarında artmış inflamasyon göstergelerinin (özellikle IL-6 ve hs-CRP) gelişecek olan kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız ve güçlü prediktörler olduğunu gösteren çalışmalar vardır (33).

b. Endotel disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu KBH'nın önemli bir özelliğidir. KBH'da endotel disfonksiyonun nedenleri arasında; inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, asimetrik dimetilarginin (ADMA) retansiyonu, hiperhomosisteinemi sayılabilir (34).

KBY ile ilişkili endotelial disfonksiyonda en önemli rolü nitrik oksit (NO) düzeyindeki azalma oynamaktadır. ADMA, NO sentazın endojen bir inhibitörüdür ve KBY’ de birikerek NO düzeyinde azalmaya sebep olur. (35).

c. Oksidatif stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan koruyucu sistemler arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Vasküler duvarda reaktif oksijen türlerinin bulunması aterosklerozun karakteristik özelliklerinden biridir. Böbrek ve böbrek dışı yapılan çalışmalarda, artmış oksidatif stresin aterogenez, aterosklerotik kardiyovasküler olaylar ve diğer SDBY komplikasyonları ile ilişkili olabildiğini göstermiştir (36).

d.İleri glikolizasyon son ürünleri (AGEs)

AGEs, proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonunun yanı sıra oksidatif reaksiyonlar sonucunda da oluşmaktadır. KBH’da Pentozidin, N-carboxymethyl-lysine (CML) ve diğer ileri glikolizasyon son ürünleri birikmektedir. Ancak ne yükselmiş Pentozidin ne de CML seviyeleri KBH’da mortaliteyi tahmin ettirmemektedir. Diğer ileri glikozilasyon son ürünlerinin böbrek hastalarındaki rolü tam belli değildir (37).

e.Üremi spesifik risk faktörleri

i. Volüm yüklenmesi

Bu grup hastalarda volüm yüklenmesi sonucu sol ventrikül diyastol sonu çapı artmış olup genellikle normal sınırların üstündedir. Su ve tuz retansiyonuna, arteriyovenöz şantlara ve anemiye bağlı olarak ventrikül genişlemesi gelişir. Volüm yüklenmesi sol ventrikül hipertrofisi oluşumunu hızlandırır (38).

ii. Homosistein

Metionin metabolizmasının son ürünüdür ve sülfidril grubu içerir. Homosistein, aterojenik bir aminoasit olup artmış iskemik kalp hastalığı riski ile ilişkilidir. KBY hastalarında plazma homosistein düzeyleri genellikle yüksektir ve bu yüksekliğin kardiyovasküler risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (39). Homosistein aracılıklı vasküler hasarda direkt endotel hasarının yanı sıra trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki fonksiyonel bozukluklar rol almaktadır (40). Renal

fonksiyon bozukluğunda homosistein artışında rol oynayan faktörün klirensinde azalma olduğu belirtilmişse de henüz kanıtlanamamıştır (41).

iii. Vasküler kalsifikasyon

Kalsiyum fosfat depolanması, vasküler kalsifikasyonun özelliğidir ve bu depolanma damarlar, miyokard ve kalp kapakçıklarında olabilir. Kalsifiye katmanlar damarlarda tabakaların arasında bulunur ve bulunduğu yer altta yatan patolojiyle ilişkilidir. Örneğin aterosklerotik lezyonlarda intimal kalsifikasyon görülürken (42); yaşlılık, diyabet ve SDBY ilişkili aterosklerozda mediyal kalsifikasyon görülür. Medial kalsifikasyon arteriyel sertliğe neden olarak nabız basıncı artırır. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisine ve artmış kardiyovasküler mortaliteye neden olur (43).

iv. Sekonder hiperparatiroidizm ve fosfat retansiyonu

Sekonder hiperparatiroidi patogeneğinde, KBH' da erken dönemlerden itibaren yeterli fosfat atılamamasıyla oluşan hiperfosfatemi rol alır ve bu durum kardiyovasküler sistemi olumsuz yönde etkiler. KBY'de doku kalsifikasyonu oluşumunda serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımının ($Ca \times P$) yüksekliği ile birlikte hiperfosfatemi, plazma ve doku pH değişiklikleri ve sekonder hiperparatiroidi önde gelen risk faktörleridir (44). Ayrıca, hiperfosfatemi ve artmış $Ca \times P$ değeri hemodiyaliz hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (45). Yüksek PTH seviyeleri olan hastalarda mortalite artmıştır ve KBH'da hiperfosfateminin etkili şekilde kontrol edilmesi mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynar (41).

v. Anemi

KBH'nda demir eksikliği ve eritropoietin yetersizliğine bağlı olarak sıklıkla anemi meydana gelir. Aneminin; hipoksi nedeni ile böbrek hasarını arttırdığı, sempatik aktivasyona neden olduğu, serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olarak glomerüloskleroza katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (46).

Anemi, iskemik kalp yetmezliğine neden olmanın yanı sıra bundan bağımsız olarak de novo KY ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Anemi, SDBY'de sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu için önemli nedenlerdendir. Hemoglobinde ki her 1

gr/dl'lik düşme sol ventrikül kitle indeksinde 10 gr/m² lik artışla sonuçlanmaktadır (47).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, evre 2-4 KBH'da aneminin düzeltilmesinin çalışma kapasitesini, yaşam kalitesini artırdığı, böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı, kardiyak fonksiyonları olumlu etkilediği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (48).

2.1.8.Tedavi seçenekleri

KBY hastalarında, hastalığın ilerleme sürecini durdurmak ve hastanın yaşam kalitesini düzeltmek amacı ile konservatif tedaviler uygulanmaktadır. Ayrıca son dönemdeki hastalarda ise konservatif yaklaşımların yanı sıra RRT'ye gerek duyulmaktadır. KBY sürecindeki bir hastaya klinik yaklaşımda aşağıdaki unsurlar uygulanmaktadır:

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervinin belirlenmesi
3. Reversibl faktörlerin düzeltilmesi
4. İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
5. Üremik komplikasyonların önlenmesi
6. Altta yatan hastalığın tedavisi

Pratikte GFR'yi hesaplamak için kreatinin klirensi kullanılır. Kreatinin klirensi böbreğin fonksiyonel rezervi hakkında bilgi verir. Ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, KY, HT, renal arter darlığı, üriner tıkanma, reflü, nefrotoksik ilaç kullanımı, enfeksiyonlar, hiperürisemi ve hiperkalsemi gibi faktörler araştırılıp tedavi edilmelidir. Böbrek hasarını azaltmak amacıyla kan basıncı kontrol altına alınmalı, proteinden kısıtlı diyet uygulanmalı ve hiperlipidemi düzeltilmelidir. KBY'de yaşamsal önemi olan komplikasyonlara neden sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması tedavide temel yaklaşım olmaktadır. Hastaların aldığı-çıkardığı sıvı takibi yapılmalı ve solüt birikiminin önlenmesi için hidrasyon uygulanmalıdır.

Üremik kanamalarda anemi düzeltilmelidir. Koagülatif bozukluklarda desmopressin, kriyopresipitat veya östrojen kullanılabilir. Hiperürisemi, kan ürik asit düzeyi 13 mg/dl'yi geçtiğinde tedavi edilmelidir. Hipermagnezemi ve karbonhidrat intoleransı için genellikle tedavi gerekmemektedir (5).

SDBY ortaya çıktığında konservatif tedaviler yetersiz kaldığı için böbreğin görevini üstlenecek tedavilere, yani RRT'ye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla PD, HD ve renal transplantasyon uygulanmaktadır (6). SDBY hastaları, zaman içerisinde her üç tedaviden de yararlanmak durumunda kalabilirler. RRT seçimine hastanın olanak ve gereksinimlerine göre hasta ve klinisyen birlikte karar vermelidir (49) .

2.1.8.1 Renal replasman tedavileri

2.1.8.1 1. Diyaliz

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığıyla hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini esas alan bir tedavi yöntemidir (50) . Sıvı-solüt değişimi difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibe dayanmaktadır. Difüzyon; yarı geçirgen membranla ayrılmış, iki farklı sıvı kompartmanındaki moleküllerin konsantrasyon farkına bağlı olarak çok yoğun olduğu ortamdaki az yoğun olduğu ortama geçişidir. Ultrafiltrasyon ise, suyun ve su içindeki solütlerin hidrostatik basınç farkı ile membranın diğer tarafına geçişi olarak tanımlanmaktadır (51).

Deneyisel ilk diyaliz uygulamaları 1913 yılında John Jacob Abel ve ark. tarafından yaşayan hayvanlarda difüzyon esasına dayalı molekül taşınmasını uyguladıkları çalışmadır. Bu çalışmadan sonra 1924 yılında Almanya'da Georg Haas tarafından insan diyaliz çalışmaları yapılmıştır. İnsanda, ilk klinik hemodiyaliz uygulamaları 1945 yılında Hollanda'lı hekim olan Kolff tarafından gerçekleştirilmiştir. (52).

a. Diyaliz endikasyonları

- Akut böbrek yetersizliği
- Kronik böbrek yetersizliği
- Yüksek doz ilaç alımı ve zehirlenmelerde
- Aşırı ve tedaviye dirençli ödem
- İleri derecede sıvı-sodyum dengesizliği
- Hiperpotasemi ($>6.5-7$ mEq/l)
- Metabolik asidoz (kan pH <7.15)
- Kan üre değerinin 250-300mg'dan yüksek olması

- Kan üresinin günde 100mg veya kan potasyum değerinin günde 1mEq/l'den fazla yükseldiği katabolik durumlar
- Medikal tedaviye yanıt vermeyen hiperfosfatemi, hiperkalsemi, hiperürisemi
- Metabolik alkaloz(49, 53, 54)

b. Diyalizin kontrendikasyonları

Diyaliz tedavi şeklinin mutlak kontrendikasyonu olmamakla birlikte, böbrek yetersizliğine eşlik eden rölatif kontrendikasyonları vardır. Bunlar:

- Alzheimer hastalığı
- Multi-enfarkt demans
- Hepatorenal sendrom
- Ensefalopati ile ilerlemiş siroz
- İlerlemiş tümörün varlığıdır (55).

c. Diyaliz yöntemleri

i. Periton diyalizi

SDBY hastalarında böbrek fonksiyonlarını kesintisiz, doğal bir membranla herhangi bir alete veya kuvvete gerek duymadan yerine koyma düşüncesi ile PD geliştirilmiştir (56).

PD işleminde, periton boşluğuna yerleştirilmiş katater aracılığıyla vucüt ısısına kadar ısıtılmış ortalama 1-3 litre diyaliz solüsyonu (diyalizat) yaklaşık 10 dakika gibi bir sürede periton boşluğuna verilir. Diyaliz tipine göre değişen bir sürede solüsyonlar periton boşluğunda bekletilir. Bekleme süresinden sonra yaklaşık 20 dakika içerisinde diyalizat periton boşluğundan geri alınır ve yeni bir diyalizat tekrar periton boşluğuna verilir.

Periton boşluğunda bekleme süresinde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremik toksinler difüzyon ile diyalizata geçerler. Ultrafiltrasyon diyalizat içindeki glukoz gibi osmotik maddelerin oluşturduğu osmotik basınç farkı sayesinde gerçekleşir. Osmotik eşitlik sağlanıncaya dek kapillerlerdeki kandan periton boşluğuna su geçişi olur.

PD işlemi genel olarak günde 4 kez, haftanın 7 günü uygulanır (56, 57).

i.a. Periton diyalizinin avantajları

- Kolay uygulanabilirlik ve taşınabilirlik
- Kardiyovasküler problemi olanlarda daha iyi kan basıncı ve sıvı kontrolü sağlanması
- Rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunması
- Sürekli antikoagülasyona ihtiyaç duyulmaması
- Aneminin görülme sıklığı ve derinliğinin daha az olması
- Kan biyokimyasının yavaş ama etkili düzelmesi
- Çocuklar, yaşlılar, diyabetik hastalar gibi damar problemi bulunan hastalarda kolay uygulanabilmesi
- Hepatit bulaşma riskinin az olması
- Daha serbest diyet ve sıvı alımı (49, 58, 59).

i.b. Periton diyalizinin dezavantajları

- Artmış enfeksiyon riski (özellikle peritonit)
- Yetersiz diyaliz riski
- Potansiyel protein kaybı ve malnutrisyon oluşması
- Katater yerleştirilmesine bağlı psikolojik problemler
- Özellikle yaşlı hastalarda ve çocuklarda sürekli uygulamaya bağlı bıkkınlık (49, 58, 59).

ii. Hemodiyaliz

İlk HD; 1946 yılında Willem Koff tarafından başlangıçta akut böbrek yetmezliğin tedavisinde, 1960'lerden itibaren KBY tedavisinde uygulanmaya başlandı (54).

HD; hastadan alınan kanın antikoagülasyonla, vucüt dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı-solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. Hemodiyaliz için yeterli kan akımı sağlanmalıdır (erişkinde genellikle dakikada 200-600 ml). Yeterli kan akımı sağlanması için geçici ve kalıcı vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu sağlanması için günümüzde en yaygın yöntem kataterin femoral, subklaviyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise

arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Genellikle distalden başlayarak ön kol ve kol kullanılır (49, 54).

Hemodiyaliz işleminin üç ana birleşeni vardır:

- Diyalizör (filtre)
- Pompa yardımıyla kan diyalizat dolaşımını sağlayan sistem
- Solüt klirensi için belirli bir kimyasal kompozisyonda sıvı (diyalizat) (54).

Membrandaki diffüzyonla, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddeler konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak kan tarafından diyalizat tarafına hareket ederler. Benzer şekilde bikarbonat kan tarafına difuze olur. Su ve sodyum klörür fazlalığının uzaklaştırılması ise membran boyunca olan hidrostatik basınca bağlı olarak ultrafiltrasyonla gerçekleşir. Hemodiyaliz hastasının genel olarak haftada ortalama üç kez, dört saat diyalize girmesi gerekmektedir (49, 60).

ii.a. Hemodiyalizin avantajları

- Atık maddeler vücuttan hızla ve başarı ile uzaklaştırılır.
- Diyaliz ortamı hastanın diğer hastalar ile ilişki kurmasını sağlar.
- Hergün değil, haftada iki veya üç kez uygulanır.
- Malnütrisyon ile daha az karşılaşılır.
- Hastaneye yatma gereksinimi daha az olur.
- Karına ait komplikasyonlarla karşılaşılmaz.

ii.b. Hemodiyalizin dezavantajları

- Tedavi seansları arasında sıvı-elektolit ve metabolik değişime bağlı olarak diyaliz sonrası hastanın kendini iyi hissetmesi, ancak sonraki seansa kadar yavaş yavaş tekrar kötüleşmesi sonucu oluşan rahatsızlık hissedilmektedir.
- Çeşitli sıvı ve gıdaların alınmasında kısıtlanmalar vardır.
- Fistül için minor cerrahi bir girişim gerekmektedir.
- Her hemodiyaliz seansı için heparine ihtiyaç vardır,
- Sıvı çekilmesi ile hipotansiyon gelişebilir,
- Kan basıncının kontrolü zordur,
- Diyet ve tedaviye uyumun iyi olmasını gerektirir (61).

iii. Transplantasyon

Renal transplantasyon, SDBY'nin seçkin tedavisidir. Transplantasyon yapılan hastalarda diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarının bir kısmı değil tamamı yerine getirilir ve yaşam kalitesi artar. Ayrıca transplantasyon yapılan hastaların sağ kalım süresi diyaliz hastalarından daha iyidir. Ömür boyu immunsupresyon gereği, infeksiyon riskinde artış, ilaçlara ait organ toksisitesi ve maligniteye yatkınlık böbrek naklinin önemli dezavantajlarıdır (62, 63).

2.2. Myokard Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri

Myokardiyal hücreler nekroza uğradıkları zaman membran bütünlüğü kaybolur; hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma diffüze olurlar. Bu bölgeden de mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler(64). Bunlara 'serum kardiyak belirteçleri' denir. İdeal bir özgünlük için bir kardiyak belirteç şu özellikleri taşımalıdır:

1. Sadece myokard hasarında yükselmeli,
2. Hafif myokard hasarında dahi düzeyi yükselmeli,
3. Hasardan hemen sonra salınabilmeli,
4. Hasar derecesi ile orantılı miktarda salınmalı,
5. Kanda uzun dönem yüksek kalmalı,
6. Tekrarlayan hasarı göstermeli,
7. Kolay ve ucuz ölçülebilmeli,
8. Test istek-sonuç alma süresi (turnaround time, TAT) kısa olmalı (10) .

Myokard dokusu hasarını hafiften şiddetliye doğru sırasıyla; doku hasarının bulunmadığı stabil anjina, unstabil anjina, Q dalgasız AMI ve nihayet şiddetli doku hasarının söz konusu olduğu Q dalgalı AMI sayılabilir. Günümüzde halen kullanılması önerilen myokardiyal hasar belirteçleri; myoglobin, kreatin kinaz ve troponinlerdir.

2.2.1. Myoglobin

Myoglobin, kaslarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı myokard hücrelerinden salınır, AMI'nın başlamasından 1/2-2 saat sonra kanda tespit edilebilir, serumda bulunma süresi 12-18 saat kadardır. İdrarla atılır. İskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğu için kalbe spesifik değildir, AMI tanısında payı sınırlıdır. Göğüs ağrısından sonraki ilk 4-8 saati içerisinde myoglobinin yüksekliği diğer myokardial belirteçlerle kombine edilmedikçe, MI lehine yorumlanmamalıdır. Ancak düşük moleküler ağırlığı ve AMI sırasında hızla yükselmesi nedeniyle AMI'nın erken tanısında önemini hala korumaktadır. Çalışmalarda, myoglobin düzeylerinin myokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ile beraber değerlendirilmesinin, AMI'nın erken dışlanması için yararlı olduğu gösterilmiştir (10, 65).

2.2.2. Kreatin kinaz (CK)

CK, ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eden kas metabolizmasının temel bir enzimidir. Kreatin kinazın izoenzimleri olan CK-MM, CK-MB, CK-BB; B ve M zincirlerinin birleşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir.

BB formu esas olarak beyin ve böbreklerde bulunur. İskelet kasları %1-2 oranında MB formunu içermekle beraber predominant olarak MM formunu bulundurur (66, 67). Kalp kasında ise; hem MB, hem de MM formu bulunur. CK-MB, myokard total CK aktivitesinin %20'sini oluşturur (68, 69). CK-MB, prostat, dalak, iskelet kasında %5'ten fazla oranlara kadar bulunabilir.

CK-MB, AMI sonrası etkilenen bölgeden yaklaşık 2-4. saatte salınmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 36-72 saat sonra normale döner. CK-MB molekülü bir dimer olarak bulunur ve hızla en az iki forma dönüşür: CKMB1 ve CK-MB2.

Yapılan araştırmalarda AMI erken tanısında CK-MB1/CK-MB2 oranının etkinliğini analiz etmişlerdir. Araştırmacılar, CK-MB2'nin 1 IU/L'den büyük olması veya CKMB2/CK-MB1 > 1.5 olması halinde ilk 4 saatte %46.4'lük ve ilk 6 saatte %91.5'lik sensitiviteyle AMI teşhisi konulabileceğini göstermişlerdir (66, 67, 70).

CK-MB, aynı zamanda trombolitik tedavi sonrası reperfüzyonun etkinliğini tespit etmede de yardımcı olur. CK-MB iskelet kası hasarında da artar. Ancak bu artış myokard hasarındaki kadar karakteristik değildir (66, 71).

CK-MB tayininde, aktivite veya kütle ölçümü gerçekleştirilir. CK-MB aktivite ölçümü, immunoinhibisyon tekniği ile yapılmaktadır. Bu ölçüm, M subunitinin inhibisyonu ile B aktivitesinin ölçümünün değerlendirilmesine olanak sağladığı için özellikle mide-barsak sistemi ve beyin malignitelerinde artan B aktivitesinden dolayı CK-MB aktivite ölçümünde yanlış yüksekliğine neden olmaktadır. Öyle ki, immunoinhibisyon tekniğiyle CK-MB aktivitesi serum total CK aktivitesinden yüksek bulunabilmektedir. Ayrıca adenilat kinazın hemoliz gibi yükseldiği durumlar ve izoenzimlerin immunglobulinlerle kompleks yapması ile meydana gelebilen atipik CK formlarının yani makro CK varlığı da, CK-MB aktivitesinin yanlışlıkla yüksek ölçülmesine neden olmaktadır (72, 73).

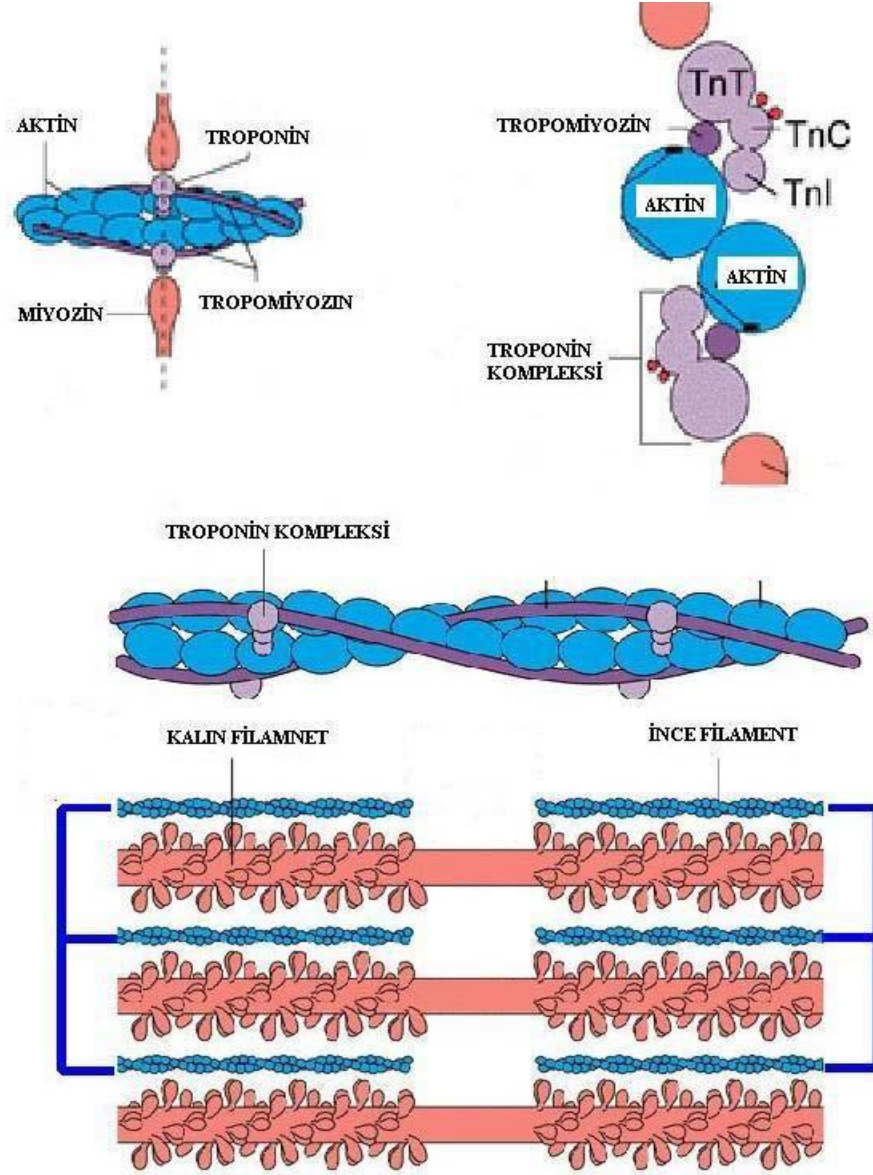
Günümüzde immunokimyasal yöntemlerle CK-MB'nin tayini kütle ölçümü ng/ml olarak yapılabilir. Bu durumda yukarda bahseilen CK-BB, makro CK ve adenilat kinaza bağlı meydana gelen interferanslar oluşmamaktadır (74, 75).

2.2.3. Troponinler

Troponinler; aktin ve miyozinin kalsiyum aracılığı ile etkileşimini sağlayan, iskelet ve kalp kası kasılmasının düzenlenmesinde tropomiyozin ile birlikte rol alan yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi ince filamentlerde yer almaktadır ve bu kompleks;

- 1 Troponin C (TnC-kalsiyum bağlayıcı alt ünite) (18 kDa),
- 2 Troponin T (TnT-tropomiyozin bağlayıcı alt ünite) (37 kDa)
- 3 Troponin I (TnI-inhibitör alt ünite) (24 kDa)'yı içermektedir (76).

Troponin C, dört adet metal bağlayıcı bölge içeren kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Hücre içi kalsiyumu bağlayarak kontraksiyon olayını başlatır. Troponin I aktini bağlar. İstirahat sırasında aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. Troponin T ise troponin kompleksinin tropomiyozine bağlanmasını sağlar böylece kalsiyum tarafından indüklenen konfomasyonel değişiklikleri kasın ince filamentine iletilmesinde rol oynar (Şekil 1) (77).



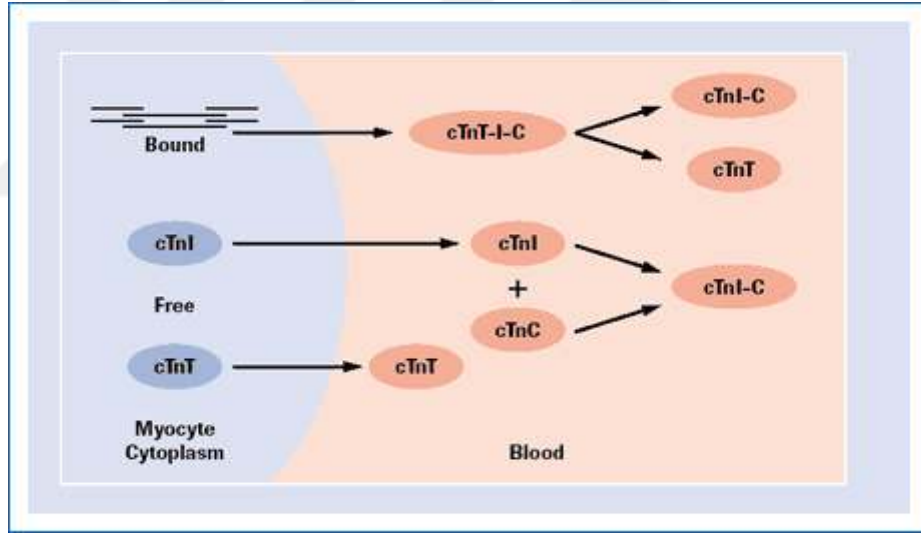
Şekil 1. Kas Dokusundaki Troponinler.

İskelet ve kalp kasında TnC alt ünitesini kodlayan genler aynıdır. Bundan dolayı aralarında herhangi bir yapısal fark bulunmamaktadır. Yavaş, hızlı seyreden iskelet kası ve kalp kasında TnT ve TnI 3 farklı gen tarafından kodlanırlar dolayısıyla farklı aminoasit dizilimine sahiptirler(78).

Kalbe özgü TnI ve TnT miyokartta açığa çıkarlar ve kardiyak TnI (cTnI) ve kardiyak TnT (cTnT) olarak adlandırılırlar. Kardiyak troponinler, myosit hücresinde iki ayrı kompartmanda bulunurlar. Sitozolde serbest olarak bulundukları havuzla birlikte (%4-6), kardiyak Tn'nin çoğu kontraktıl aparatta yer almaktadır (79). Miyokart hasarlanmasından sonra, öncelikle serbest sitozolik havuzda bulunan Tn'ler

plazmaya salınır. Bu birinci havuz cTnT'nin %6-8 ve cTnI'nın %3-4'ünü içerir (80). Sitozoldeki miktar az olduğundan erken dönemde plazmaya geçen miktar da azdır. Buna karşılık kontraktıl yapıda bulunan ikinci havuz, daha fazla miktarda Tn içerir ve bu Tn'i daha yavaş olarak plazmaya bırakır. Bu ikinci havuz sebebiyle, kardiyak hasardan sonra Tn düzeyleri uzun dönem yüksek kalır. Sitozolik komponentin salınımı erken dönemde ki sensitiviteyi artırırken, kontraktıl komponentin salınımı geç dönemde ki sensitiviteyi artırır (81). cTnT myokard hasarını izleyen 3-12. saatte, cTnI ise 6-12. saatte yükselmeye başlar, her iki kardiyak troponin de zirve değerlerine yaklaşık 24. saatte ulaşır. cTnI yaklaşık 10. güne, cTnT ise 14. güne kadar yüksek kalır(52,53).

Troponinler, dolaşımda değişen oranlarda serbest, ikili (cTnIC), üçlü kompleksler (cTnTIC), ya da proteolitik fragmanlar halinde bulunmaktadır (Şekil 2) (82).



Şekil 2. Troponinlerin Dolaşıma Geçişleri

Kardiyak troponinler kalp kası hasarının duyarlı ve özgül belirteçleridir çünkü her iki troponin de CK-MB'nin aksine normalde kanda mevcut değildir. Bundan dolayı analitik nedenler dışında saptanan tüm değerler miyokard hasarını göstermesi açısından önemlidir (83).

Kardiyak troponinler 2000 yılında düzenlenen European Society of Cardiology/American College of Cardiology (ESC/ACC) tarafından akut miyokard infarktüsü tanısı için erken belirteç olarak kabul edilirken, aynı yıl kararsız anjina

pektoris tanı ve takibinde ACC/American Heart Association (AHA) tarafından standard belirteç olarak kabul edilmişlerdir (84). Yine 2013 yılında güncellenen Üçüncü Evrensel MI Sınıflama Grubu'na göre yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı nedeniyle tercih edilen belirteçler kardiyak troponinlerdir (85).

Troponin ölçümlerinin tanımlanması ilk olarak Cummins ve ark. tarafından cTnI'ya karşı poliklonal antikor kullanılarak yapılmıştır (86). cTnI ve cTnT'ye karşı monoklonal antikor kullanılması ise birkaç yıl sonra gerçekleşmiştir. Ölçümler daha sonra otomatize edilmiştir (87).

TnT ve TnI hem kalp hem de iskelet kasında bulunmasına rağmen kalpte bulunanla iskelet kasında bulunanın farklı genler tarafından kodlanması, bu troponin tiplerine karşı farklı antikorların oluşturulabilmesi ve immünoassayler ile çapraz reaksiyon vermeden birbirlerinden ayrılması imkânını ortaya koymuştur. Bu da kalbe spesifik TnT ve TnI'nın plazmadan ölçülebilmesini mümkün kılmıştır (11).

2.2.3.1. Troponin T (TnT)

Troponin-T iskelet ve kalp kasında bulunan düzenleyici bir proteindir. Troponin I ve C ile birlikte troponin kompleksinin bir parçasıdır (88). TnT'nin iskelet kasında (hızlı, yavaş) ve kalp kasında olan izoformları vardır. Serumda bu izoformlar immünolojik tekniklerle birbirinden ayrılabilir (89).

Kardiyak TnT'nin dolaşıma salınımı myokardiyal hücre hasarının hassas ve spesifik belirleyicilerinden biridir. Akut myokard infarktüsünde tanısal etkinliği %98'dir (89). İnfarktüsün başladıktan sonra TnT düzeyi ortalama 4-6 saat sonra artmaya başlar, 11. saatte (10-24 saat arası) pik yapar ve 10 gün veya daha uzun sürede referans değerine döner (90).

cTnT için geliştirilmiş olan üç farklı kantitatif ve iki farklı kalitatif yöntem bulunmaktadır (91). Yöntemlerin tümünde, üretici firmanın aynı olması nedeni ile aynı kalibratör ve benzer antikorlar kullanılmakta, yöntem standardizasyonunda bir sorun ile karşılaşılmamaktadır (92).

1.2.3.2. Troponin I

Troponin-I iskelet ve kalp kasında bulunan düzenleyici bir proteindir. Troponin T ve C ile birlikte troponin kompleksinin bir parçasını oluşturur (88). İskelet kasında (hızlı, yavaş) ve kalp kasında olan izoformları vardır.

TnI'nın kardiyak ve iskelet formları arasında farklılıklar vardır (93). Kardiyak TnI, fast troponin I ile % 52, slow troponin I ile % 54 aminoasit homolojisi gösterir. İskelet kası stimulasyona yanıt verirken, cTnI eksprese etmez (94). Bu sebeplerden dolayı cTnI; iskelet kası hasarlanması sırasında oluşan kas yıkımını, AMI sırasında oluşan kas yıkımından ayırmaya yardımcı olur. İnfarktüsün başlangıcından sonra TnI düzeyi ortalama 3-4 saat sonra artmaya başlar, 12-16 saat sonra pik yapar. AMI sonrası 4-9 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir (95).

TnI tayini için geliştirilmiş olan ondan fazla kantitatif ve dörtten fazla kalitatif yöntem bulunmaktadır. TnI analizini etkileyebilecek temel faktörler şu şekilde sıralanabilir :

cTn-I proteolize duyarlı olan bir proteindir ve proteolizi sonucunda, stabiliteleri farklı, çeşitli peptidler oluşmaktadır. cTn-I'nın C- ve N-terminal bölgeleri proteazlar ile yıkıma uğrarken, 30-110 aminoasitler arasında yer alan bölge, büyük olasılıkla cTn-C ile korunmuş olmasına bağlı olarak stabil kalır ve immunoreaktivitesini korur (84, 96).

cTn-I, cAMP bağımlı protein kinazlar ve Ca^{+2} -fosfolipid bağımlı protein kinazlar aracılığıyla çeşitli bölgelerinden fosforile edilmekte ve bu fosforilasyon molekülün şeklini değiştirmekte, çeşitli monoklonal antikorlar ile etkileşimini bozabilmektedir. cTn-I'nın dolaşıma fosforile ya da defosforile formda mı geçtiği ise henüz kesin olarak bilinmemektedir (84, 97).

cTn-I iki adet sistein rezidü içermekte olup, bu rezidülerde ki sülfidril gruplarının oksidasyonu, cTn-I, cTn-C ve cTn-T'nin birbiri ile olan etkileşimini ve cTnI'nın monoklonal antikorlara bağlanmasını etkileyebilmektedir.

Ayrıca spesifik immun testlerle de gösterildiği üzere, AMI' dan sonra dolaşımdaki cTnI'nın çoğunluğu ikili cTnI-TnC (IC) kompleksiyle birlikte çok az kısmı serbest cTnI şeklinde bulunur. cTn-I'nın redükteokside, fosforile-defosforile formlarının bulunması ve bu tür değişikliklerin troponin şeklini değiştirmesi, cTn-I

analizi için sunulan yöntemlerde antikor seçimini güçleştirmektedir (84, 91, 96, 98-100) .

cTnI tayin yöntemleri için uluslararası referans materyalleri belirlemek ve yöntemler arası farklılıkları ortadan kaldırmak amacıyla bir standardizasyon komitesi kurulmuştur. Standart referans maddesinin (SRM 2921) geliştirilmesi, cTnI ölçümleri arasındaki farklılıkları azaltmıştır (98) . Ancak ortak bir kalibratör kullanılması, plazmada çeşitli formlarda bulunabilen cTnI için farklı antikorların kullanımından kaynaklanan sorunlara kesin çözüm getirmemiştir. Kesin çözüm, cTnI analizinde serbest ve kompleks halindeki cTnI'yı eşit derecede tanıyabilecek bir antikor geliştirilmesidir (101).

2.2.3.3. Kronik böbrek yetmezliği ve kardiyak troponinler

KBY'de yüksek troponin düzeylerinin önemi hala tartışmalı bir konudur. Klinikte belirgin myokard hasarı bulunmamasına rağmen böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda da troponin düzeylerinin yüksek olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Yüksek troponin düzeylerinin üremik iskelet kası miyopatisine sekonder olabileceği ileri sürülmüştür (84). Ancak geliştirilen sadece kardiyak kaynaklı TnT'ye bağlanan ikinci ve üçüncü kuşak TnT antikorları sonrasında iskelet kası miyopatisi geliştiği bilinen hastalar ile cTn-T arasında bir ilişki bulunmamış ve bu hipotez zayıflamıştır. Diğer yandan bu durumun böbrek yetmezliğinde troponinin klirensinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu yüksekliğin sebebini sadece böbrek klirensindeki azalmaya bağlamak da mümkün değildir. Çünkü serbest ve bağlı TnT, albümine benzer şekilde büyük moleküllerdir ve bu özellikleri nedeniyle klirenslerinin büyük ölçüde böbrek tarafından sağlanmadığını düşündürmektedir. Üstelik böbrek transplantasyonu sonrası iyileşmiş böbrek fonksiyonlarının bile troponin düzeyini etkilemediği görülmüştür (102). Ayrıca, SDBY hastalar ile normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalar arasında MI sonrası cTnI yarı ömründe anlamlı fark bulunmamıştır (103).

Tüm bu çalışmalar ışığında KBY' li hastalarda gözlenen yüksek troponin seviyelerinin minimal miyokardiyal hasar ve kardiyovasküler anormalliklerin göstergesi olması daha muhtemeldir (84, 104). Aynı zamanda büyük çoğunluğu

anemik olan SDBY hastalarında sık görülen sol ventrikül hipertrofisinin etkisiyle artmış oksijen ihtiyacının karşılanamamasından dolayı artmış cTn düzeyleri ile ilişkili olduğu öne sürülüp araştırılmıştır (105) ve SDBY hastalarında sık görülen sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ile artmış cTn-T değerleri arasında anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır.

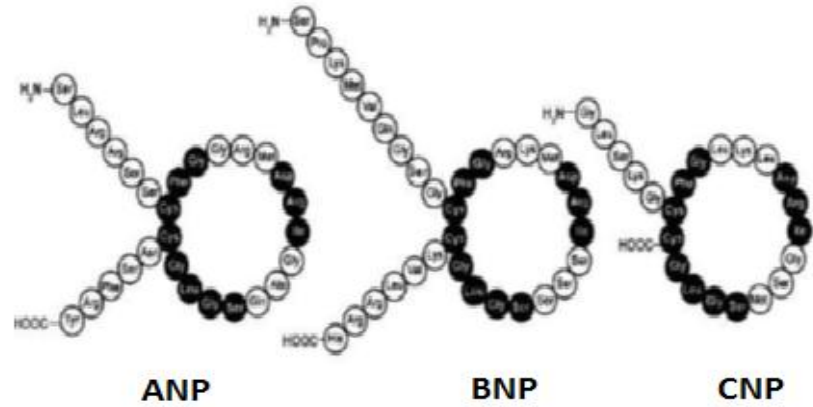
Bu açıdan, özellikle hipervolemik diyaliz hastalarında sık görülen SVH gibi kardiyovasküler anormalliklerin troponin düzeyi ile ilişkisinin araştırılması bu hastalarda gelişebilecek KVH'nın erken tanısında ve KVH kaynaklı mortalitenin azaltılmasında yararlı olabilir (105).

2.2.4. Natriüretik peptitler

1981 yılında De Bold ve ark. yaptıkları çalışmada, sıçanlarda atriyal ekstrelerin intravenöz uygulamalarının sodyum atılımında belirgin artışa neden olduğunu tespit ettiler. De Bold'un raporları kalbin endokrin rolüne yönelik araştırmaları başlattı ve bu araştırmalar; yapısal olarak benzer, fakat genetik olarak ayrı peptidler olan natriüretik peptidler ailesinin karakterizasyonuna yol açtı (106).

Natriüretik peptid (NP) ailesi, benzer biyokimyasal yapıları olan atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP), dendroaspis natriüretik peptid (DNP)'i içerir. Her biri için öncü hormon, ayrı bir gen tarafından kodlanmaktadır (107).

NP'ler iki sistein kalıntısı arasında oluşan bir disulfid bağı ile meydana gelen ortak bir halka yapısına sahiptirler (şekil 3). Bu ortak yapı hepsinde aynıdır ve 17 aminoasidi kapsar, reseptorlere bağlanan kısım bu bölgedir. Farklı yan peptid yapıları ise NP'nin farklılıklarını ve özelliklerini sağlarlar (Şekil 3) (108).



Şekil 3. Natriüretik Peptid Ailesinin Moleküler Yapıları.

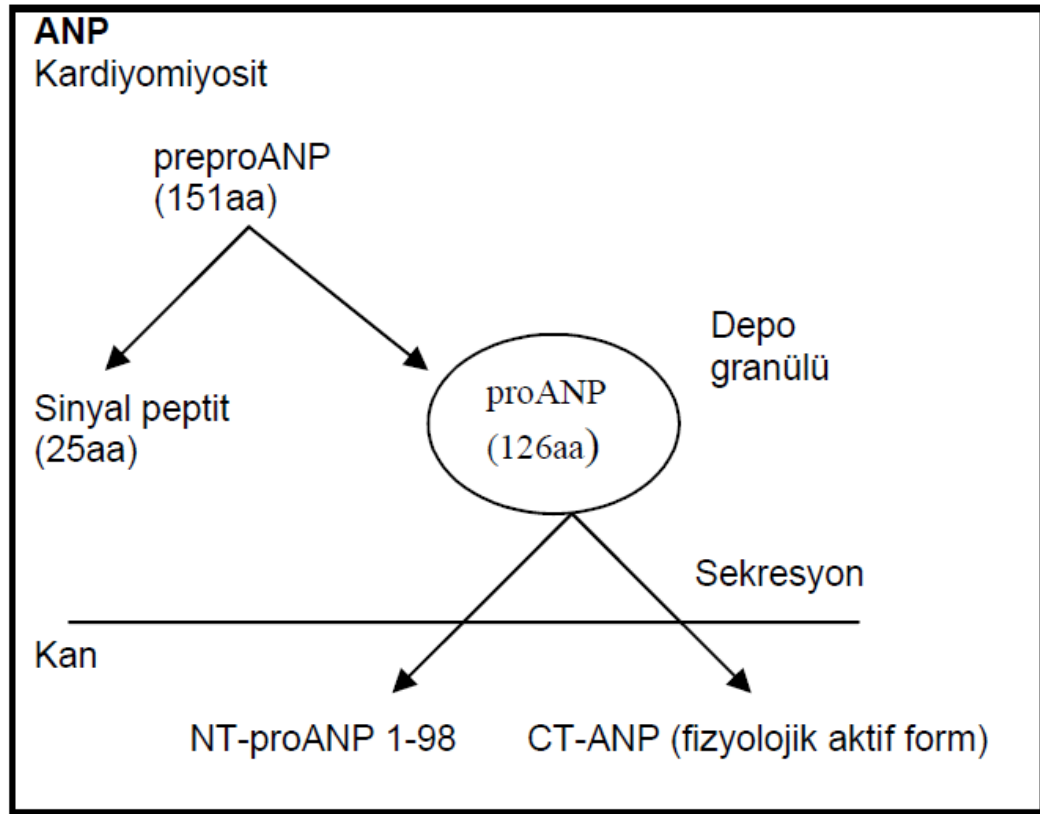
ANP, daha çok atriyal dokuda üretilmekle beraber, az miktarda ventrikül, beyin, hipofiz anterior lobu, akciğer ve böbreklerden de salınmaktadır. Ayrıca fetal, neonatal ve hipertrofik ventriküllerde de tespit edilmiştir(107, 109). BNP ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiği için BNP olarak isimlendirilmiştir ama bu ismi yanıltıcıdır. Çünkü bu peptidin en yüksek konsantrasyonları ventrikül myokardında bulunur (110). BNP ventrikül myokardının yanı sıra beyinde ve amniyonda da sentezlenir. CNP ise, vasküler endotel hücrelerinde, hipofiz anterior lobunda ve böbreklerden salınmaktadır (107, 109).

ANP ve BNP dolaşımdaki kardiyak hormonlardır. CNP ise vasküler yapılarda antiproliferatif ve vazorelaksan etkileri olan bir parakrin faktör olarak davranır. Yakın zamanda yeşil mamba yılanı zehirinden elde edilen ve bu ortak yapıyı içeren, ailenin yeni üyesi DNP bulunmuştur. Ama insanlarda DNP'nin varlığı kesin bilinmemektedir. Gastrointestinal sistemde su ve tuz transportundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (111).

2.2.4.1. ANP sekresyonu

ANP temel olarak kardiyak atriyumda üretilir. Ayrıca sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventrikül dokusundan da köken alır (112). Artmış intravasküler hacim sonucu artmış atrial duvar gerginliği ANP salınımı için temel uyarandır. Ayrıca, vazopressin, katekolaminler gibi bazı hormonlar ANP salınımını doğrudan uyarır. ANP, atrial kardiyomyositler içerisindeki granüllerde depolanır.

ANP salınımının düzenlenmesi hormon sekresyonunda olduğu gibidir. Sekresyondan sonra, 126 aminoasitten oluşan proatrial natriüretik peptid (pro-ANP) (prohormon kan basıncı düşüren, natriüretik, diüretik ve-veya kaliüretik etkileri olan kısımlara sahiptir.) membrana bağlı bir proteaz olan atriyopeptidaz tarafından 98 aminoasitten (N-terminal uc) ve 28 aminoasitten (C-terminal uc) oluşan iki fragmana ayrılır (Şekil 4). 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik olarak aktif hormon iken; yüksek molekül ağırlığına sahip olan N-terminal-proANP (NT-proANP)'nin natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir. Plazmada küçük parçalar halindeki NT-proANP varlığını bildiren yayınlar mevcuttur (113).

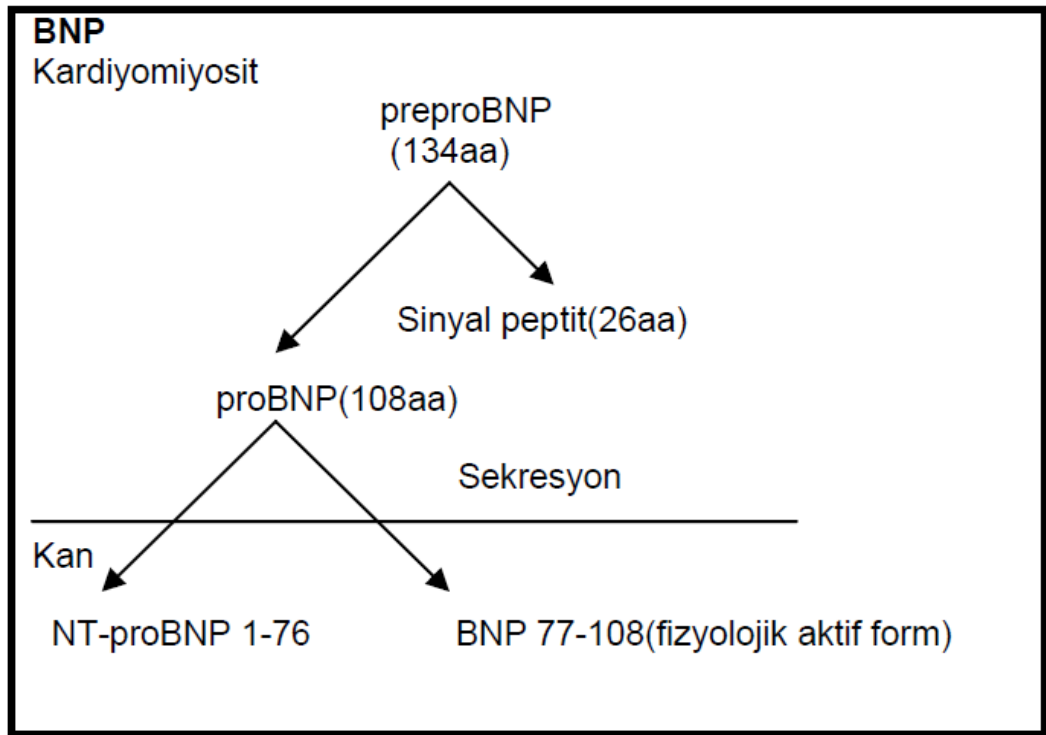


Şekil 4. ANP'nin Sentezi, Depolanması ve Sekresyonu.

2.2.4.2. BNP sekresyonu

BNP'nin temel sentez yeri ventriküllerdir. BNP salınımı için temel düzenleyici, ventriküler volüm genişlemesi ve basınç artışıdır.

Miyosit içinde sentezlenen 134 aminoasitlik prepro-BNP'den 26 aminoasitlik sinyal peptidi ayrılarak pro-BNP oluşturulur. ProBNP'nin aksine, 108 amino asitten oluşan proBNP granüllerde depolanmaz; bu yüzden BNP'nin sentez ve salgılanmasının akut düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde gerçekleşir. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, pro-BNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır (şekil 5) (114). Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (115, 116).



Şekil 5. BNP' nin Sentez ve Sekresyonu.

BNP ve NT-proBNP arasındaki farklar (91, 92):

- NT-proBNP değerleri pozisyonla değişmez.
- NT-proBNP yarı ömrü daha uzundur.
- NT-proBNP için daha az kan örneği gerekir ve oda sıcaklığında 3 gün sabit kalabilir.
- NT-proBNP kan konsantrasyonu BNP'ye göre 20-50 kat daha yüksektir.
- Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP > BNP (2-10 kat)

- NT-proBNP, BNP'ye göre GFR'den daha fazla etkilenir.

2.2.4.3. CNP sekresyonu

ANP ve BNP dolaşımdaki temel olarak kardiyak kökenli hormonlar iken; CNP esas olarak santral sinir sistemi ve vasküler dokularda sentezlenen, vasküler yapı üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir faktördür. CNP sentezinden sorumlu gen, CNP öncü peptidi olan pro-CNP'nin sentezini kodlar. Pro-CNP'den 22 aminoasitli CNP-22 ve 53 aminoasitli CNP-53 oluşur. CNP-22 çok miktarda sentezlenir ve CNP-53 peptidinden daha güçlüdür. CNP' nin plazma düzeyleri saptanamayacak kadar düşüktür (108).

2.2.4.4. DNP sekresyonu

En son bulunan natriüretik peptit olan Dendroaspis natriüretik peptit (DNP) 38 aminoasitten oluşur. İnsan kardiyak natriüretik peptitleri ile yapısal benzerlikler gösteren bu molekül yeşil Mamba (Dendroaspis angusticeps) venomundan izole edilmiştir. N- ve C- terminal bölgeleri farklı yapıda olan bu molekülün 17 aminoasitlik disülfid halkası diğer 3 natriüretik peptit ile ortaktır. DNP geni, hem yılan hem de memelilerden henüz klonlanmamıştır. Yakın zamanda, insan plazma ve atriyumdan 'DNP benzeri peptit' izole edilmiştir, ancak insandaki varlığı hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, DNP' nin, ANP ve BNP' ye dönüşen bir natriüretik peptit prekürsörü olduğunu ileri sürmektedirler (108, 117).

2.2.4.5. Np reseptörler ve natriüretik peptidlerin kandan temizlenmesi

NP'ler hedef dokulardaki etkilerini, transmembranöz yerleşim gösteren yüksek afiniteli reseptörler aracılığıyla gösterirler. Natriüretik peptid reseptörü (NPR); NPR-A, NPR-B ve NPR-C olmak üzere üç tane olup; bu reseptörlerin hepsi guanozintrifosfatı (GTP) siklik 3-5 guanozinmonofosfata (cGMP) çeviren guanil siklaz bağımlı transmembran reseptörleridir (108, 118).

NPR-A ve NPR-B yapısal olarak benzer reseptörlerdir. NPR-A, ANP ve BNP' yi bağlarken, NPR-B ise CNP' yi bağlar (Tablo 6). NPR-C ise peptidlerin klirensinde görev alır (119). NPR-A büyük kan damarların endotelinde, NPR-B ise beyinde özellikle pitüiter bezde baskın iken NPR-C reseptörü vasküler endotel, düz kas, kalp, adrenal bez ve böbrek olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar NPR-C'nin ANP, BNP ve CNP için klirens reseptörü olduğunu göstermiştir. NP'ler bu reseptöre bağlanıp internalize edilerek enzimatik olarak yıkılır, daha sonra C-reseptör hücre yüzeyine geri döner. Böbrekler ve vasküler dokudaki reseptörlerin %95'den fazlası klirens reseptörleridir (106, 108).

Tablo 6. Natriüretik Peptitlerin Reseptör Afiniteleri.

NPRs	ANP	BNP	CNP
NPR-A	+++++	++++	
NPR-B			+++++
NPR-C	+++++	+++	+++

+= afinite derecesi

NP' ler sadece NPR-C aracılığıyla değil, aynı zamanda özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunan nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılırlar. NP' lerin bu enzime afiniteleri sırasıyla CNP > ANP > BNP şeklindedir. Bu da BNP' nin yarı ömrünün uzun olmasına neden olur. Ayrıca nötral endopeptidaz aracılı bu enzimatik yıkımın, BNP' nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olduğu düşünülmektedir. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N-terminal-proANP 60 dakika, N-terminal-proBNP ise yaklaşık 120 dakikalık bir yarı ömre sahiptir (Tablo 7) (106).

Tablo 7. Natriüretik Peptidlerin Özellikleri.

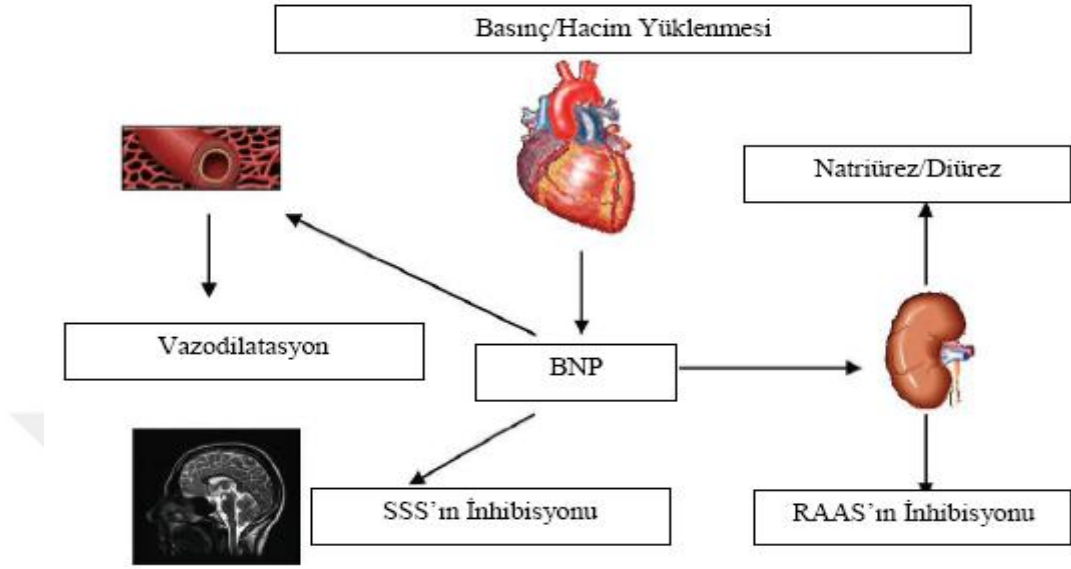
	ANP	BNP	NT-proBNP	CNP	DNP
Kromozomdaki yerleşim	1p36.2	1p36.2	1p36.2	2	Bilinmiyor
Bileşenleri	Ct - ANP (28 AA) Nt - ANP (98 AA)	BNP (32 AA)	NT parçası (1-76) NT- proBNP (1-108)	CNP - 22 CNP - 53	İnsandaki DNP benzeri peptit
Aktif hormon	Endokrin / parakrin	Endokrin / parakrin	–	parakrin	Bilinmiyor
Oluşum	proANP' nin bölünmesi ile	proBNP' nin bölünmesi ile	Ventriküler miyositlerden salınarak	proCNP' nin bölünmesi ile	Bilinmiyor
Yarı ömür	–	20 dak.	120 dak.	–	Bilinmiyor
Klirens Mekanizması	Nötral endopeptidaz Klirens Reseptörü NPR - C	Nötral endopeptidaz Klirens Reseptörü NPR - C	Renal klirens	Nötral endopeptidaz Klirens Reseptörü NPR - C	Bilinmiyor
KKY tanısı için üst sınır	Bilinmiyor	100 pg / ml	< 75yaş : 125 pg / ml > 75yaş : 450 pg / ml	–	–
Doku dağılımı	Kardiyak atriyum ve ventriküller	Kardiyak ventriküller	Kardiyak ventriküller	Beyin, over, uterus, testis, epididimis	Yılan venomu
Nakavt edilen farelerin temel fenotipi	Tuza duyarlı HT	Miyokardiyal fibrosis	Miyokardiyal fibrosis	Cücelik Erken ölüm	Bilinmiyor

2.2.4.6. Kardiyak natriüretik peptid sisteminin fizyolojisi

NP; vazodilatasyona, venöz kapasite artışına, renin-anjiyotensin–aldosteron sistemi, endotelin ve vazopressinde dahil olmak üzere birçok hormon sisteminin aktivitesinin inhibisyonuna yol açarlar. ANP ve BNP olasılıkla vagal afferentlerin stimülasyonu, santral sinir sisteminden sempatik dışa akımın inhibisyonu ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalmasına yol açarak refleks taşikardi oluşturmada kardiyak ön yükü azaltırlar. Ayrıca yapılan çalışmalarla NP'lerin koroner arterlerde direkt vazodilatasyon etkisi gösterilmiştir (118, 120).

NP'ler renal hemodinami ve fonksiyonlar üzerine de direkt etkiye sahiptirler. Afferent renal arteriollerde vazodilatasyon, efferent arteriollerde vazokonstriksiyon oluşturarak glomerüler kapillerde basınç artışı ve buna bağlı glomerüler filtrasyonda artışa yol açarlar. Ayrıca toplayıcı kanalda sodyum geri emilimini azaltıp, atılımını arttırarak natriüretik ve diüretik etki sağlarlar (108). Bu etkilerinin dışında ANP ve BNP, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)'nin antagonistleridir. Mineralokortikoidlerin ve tuzun uyardığı hipertansiyona ve plazma hacim genişlemesine karşı vazokonstriktör peptidlerin üretimini ve aktivitesini inhibe ederken; vazodilatasyonu aktive, sempatik akışı inhibe ederler (şekil 5). ANP ve

BNP üretiminin genetik kaybı veya NPR-A reseptörünün yıkımı, hipertansiyon ve ventriküler hipertrofi ile sonuçlanır (121).



Şekil 6. BNP' nin Fizyolojik Etkileri.

Her üç NP, özellikle de CNP, beyinde sentezlenebilir. Natriüretik peptidlerin beyindeki etkileri bu peptidlerin periferik etkilerini güçlendirir. Örneğin, su ve tuz alımının santral olarak azaltılması, renal diüretik etkiyi tamamlar özelliktedir (122). ANP ayrıca vazopressin ve kortikotropin salınımını inhibe etmekte ve beyin sapında sempatik tonusu azaltmaktadır (123).

Tablo 8. Natriüretik Peptidlerin Arttığı ve Azaldığı Durumlar.

Artmış natriüretik peptid nedenleri	Natriüretik peptidlerin beklenenden az olduğu durumlar
Sol ventrikül hipertrofisi	Obesite
Sol ventrikül disfonksiyonu	Ani pulmoner ödem
Kalp kapak hastalıkları	Mitral stenoz, mitral regürjitasyon
Kalp yetmezliği	Kardiyak tamponad
İleri yaş	Perikardiyal sıkışma
Akut koroner sendrom	
Akciğer hastalıkları	
Pulmoner emboli	
Yüksek outputlu durumlar (sepsis, siroz, hipertiroidizm)	
Atrial fibrilasyon	

Yapılan çalışmalarda yaşlılarda BNP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca kadınlarda BNP düzeylerinin biraz daha yüksek olduğu görülmüştür (113, 124).

2.2.4.7. Kronik böbrek yetmezliği ve natriüretik peptitler

KBH'nın tüm evrelerinde ve renal replasman tedavisi alan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni KVH'dır. En sık görülen KVH ise hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, perikardit ve aritmilerdir (7-9).

Yapılan pek çok çalışmada plazma NP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi SDBY'nde de artış gösterdiği bilinmektedir.

Böbrek fonksiyonları ile NP düzeyi ile arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. KBH'lı bireylerde izlenen BNP düzeylerindeki artışın, 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 olabileceği öne sürülmüştür(125).

Yapılan çalışmalar, GFD'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiği zaman BNP düzeylerinin yükselmeye başladığını gösterilmiştir. Bu GFD düzeyi konjesitif kalp yetmezliği vakalarının da artmaya başladığı düzeydir. Bu hastalarda artmış BNP aynı zamanda altta yatan sol ventrikül hipertrofisi veya koroner arter hastalığı varlığını da gösterir (126). KAH öyküsü olan 19 HD hastası ile KAH öyküsü olmayan 20 HD hastasının HD öncesi BNP düzeylerini karşılaştırmış ve BNP düzeylerinin KAH öyküsü olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (127). Asemptomatik kalp hastalığı olanlarda BNP ve NT-proBNP'nin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise BNP için duyarlılık %75, özgüllük %64 bulunmuş iken; NT-proBNP de duyarlılık %80, özgüllük %77 olarak bulunmuştur (128).

BNP'nin HD ile plazmadan uzaklaştırılmadığı ancak BNP düzeyinin volüm yükü ile paralel olarak HD sonrasında yaklaşık %15-30 arasında düşüş gösterdiği; NT-proBNP'nin ise hemodiyalizden daha az etkilendiği gösterilmiştir (129). Diyaliz sonrasında serum BNP düzeyinin azalmasının, sol ventrikül duvar geriminin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (130).

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 (125).

Tüm bu verilerle birlikte, SDBY hastalarında BNP düzeylerinin normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda olduğu gibi kardiyak iş yükü, sol ventrikül hipertrofisi ve KAH yaygınlığı gibi kardiyak patolojileri yansıttığı ve KBY'de önemli bir prognostik faktör olabileceğine dair ipuçları olduğu söylenebilir ancak hala daha güçlü kanıt içeren geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler ve Kimyasal Maddeler

3.1.1. Gereçler

- Santrifüj (NF 048, Nüve, Türkiye)
- AQT 90 FLEX (Radiometer, Denmark)
- Access 2 (Beckmann Coulter, U.S.A.)

3.1.2. Kimyasal Maddeler

- AQT90 FLEX NT-proBNP kiti,
- Access AccuTnI+3 kiti
- Access CK-MB kiti

3.2. Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışmamız 3 grup (kontrol-diyaliz öncesi-diyaliz sonrası) olarak planlandı ve yürütüldü.

Çalışılacak hasta grubu: Bu prospektif çalışma, Dicle Üniversitesi Süleyman Demirel Diyaliz Merkezi tarafından SDBY nedeni ile en az 3 aydır hemodiyaliz programına alınan hastalar arasında yapıldı. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişleri incelenerek aşağıdaki kriterlere sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- Akut koroner sendromu hikayesi olan
- EKG’de Akut koroner sendrom şüphesi olan
- Koroner anjiyografik olarak gösterilen darlığı olan
- Eski geçirilmiş koroner revaskülarizasyon hikayesi olan
- Belirgin kalp kapak hastalığı olan
- Kardiyomyopatisi olan
- Ekokardiyografik olarak tespit edilen hipokinetik- akinetik kalp duvar anomalisi olan

- Son 3 ayda diyaliz hipotansiyonunu gerçekleŝen (Sistolik kan basıncı ≥ 20 mmHg veya ortalama arteriyel kan basıncında ≥ 10 mmHg dūŝūŝle beraber bulantı, kusma, kas krampları, huzursuzluk, baŝ dōnmesi, baygınlık hissi gibi semptomların varlığı)
- Diyaliz yeterlilik kriterlerini karŝılamayan
- Diyaliz sonrası hedeflenen kuru ağırlığı karŝılamayan
- Gōnūllū olarak çalıŝmaya katılmak istemeyen

Çalıŝmaya kriterlere uyan 78 gōnūllū hasta dahil edildi.

Çalıŝılacak kontrol grubu: Bu çalıŝmaya bōbrek, karaciğer, endokrin hastalığı olmayan, tiroid ve karaciğer fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmayan, yaŝları 19-75 arasında olan, 30 sağlıklı gōnūllū dahil edildi.

Çalıŝma için Dicle Ŭniversitesi Tıp Fakūltesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (215/02.06.2016) ve katılımcılara çalıŝma hakkında bilgi verilip Bilgilendirme ve Olur Formu imzalatıldı.

Hastaların demografik özellikleri, özgeçmiŝ ve soygeçmiŝleri kendilerinden ve hasta dosyalarından alındı. Ayrıca hastaların SDBY nedenleri ve diyaliz sūreleri Sağlık bakanlığı Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Baŝkanlıđı Transplantasyon diyaliz ve izlem sisteminden kaydedildi (131).

3.3. Hemodiyaliz İşlemi

Çalıŝmaya dahil edilen 78 hasta Dicle Ŭniversitesi Sūleyman Demirel Diyaliz Merkezinde rutin olarak haftada 3 gūn, 5 saat HD hizmeti almaktaydı. Merkezde Fhresinius Brown 1998 model HD cihazları ve standart bikarbonatlı diyaliz yōntemi kullanılmaktaydı. Hemodiyalizdeki kan akımı 300 ml/dk ve diyalizat akımı 500 ml/dk olarak standardize edilmiŝti. Tūm hastalarda High Flux Fresenius marka diyalizōr kullanılmıŝtı.

HD seanslarında hastaların klinik takipleri sırasında belirlenen kuru ağırlıklarına gōre ultrafiltrasyon yapılmaktaydı.

HD tedavisi alan hastaların diyaliz yeterliliği; diyalitik madde klirensi (Kt/V) hasta takip dosyalarından edinildi.

Kt/V hesaplamasında Diyaliz Merkezleri hakkındaki yönetmelikte önerilen Daugirdas formülü kullanılmıştı. Bu formülde;

$Kt/V: -\log ((BUN \text{ HD sonrası} / BUN \text{ HD öncesi}) - (0.008 * \text{Saat})) + ((4 - (3.5 * BUN \text{ HD sonrası} / BUN \text{ HD öncesi}) * \text{Ultrafiltrat volümü} / \text{Ağırlık})$ şeklinde hesaplanmaktaydı.

Hastalar KDOQI klavuzunun önerdiği hedef Kt/V oranlarına göre $Kt/V < 1.2$ düşük, $Kt/V = 1.2 - 1.4$ kabul edilebilir minimum değer, $Kt/V > 1.4$ ideal değer olarak değerlendirilmişti (132).

Hastaların HD öncesi ve sonrası sistolik ve diyastolik kan basınçları, diyaliz sıvı ve kan akım hızları, hedeflenen kuru ağırlıkları, ultrafiltrat volümleri hemodiyaliz takip formlarından elde edildi. Hastaların HD öncesi ve sonrası elektrokardiyografileri (EKG) çekildi ve klinisyenle birlikte değerlendirildi.

3.4. Örneklerin Toplanması ve İşlenmesi

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı'nda yürütüldü. Katılımcılardan Haziran 2016- Ağustos 2016 tarihleri arasında örnekler toplandı.

Çalışmaya katılan her hastadan sabah diyaliz öncesi 09:00-10:00 saatleri arasında 1 adet, diyaliz sonrası 14:00-15:00 saatleri arasında 1'er adet olmak üzere toplam 2 adet 2.0 ml yeşil kapaklı kardiyak tüpüne (lityum heparin'li) venöz kan alındı. Çalışmaya katılan sağlıklı gönüllülerden sabah 09:00-10:00 saatleri arasında ise 1 adet 2.0 ml yeşil kapaklı kardiyak tüpüne (lityum heparin'li) venöz kan alındı. Numunelerin beklemesinden kaynaklanabilecek hataları önlemek için alınan örnekler bekletilmeden çalışıldı. Yeşil kapaklı tüp uygun devirde santrifüj edilerek elde edilen plazmadan, AQT 90 FLEX (Radiometer Medical ApS, Denmark) cihazında NT-proBNP düzeyi, ACCESS-2 (Beckmann Coulter, U.S.A, 2008) cihazında TnI ve CK-MB düzeyleri immünassay yöntemle çalışıldı.

3.5. Yöntemler

3.5.1. İmmünassay yöntemler

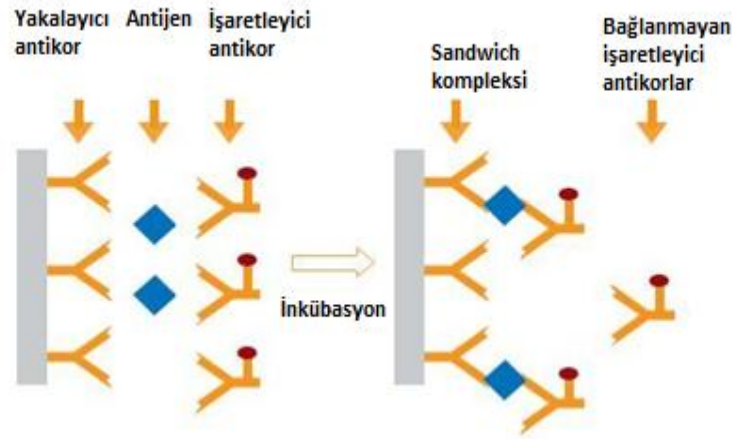
3.5.1.1. NT-Pro BNP ölçümü

Prensip: Plazma NT-ProBNP düzeyleri zaman çözömlü florerans sandviç immünassay yöntemiyle AQT 90 FLEX cihazında ölçöldü (Şekil 7).



Şekil 7. AQT 90 FLEX (Radiometer Medical ApS, Denmark).

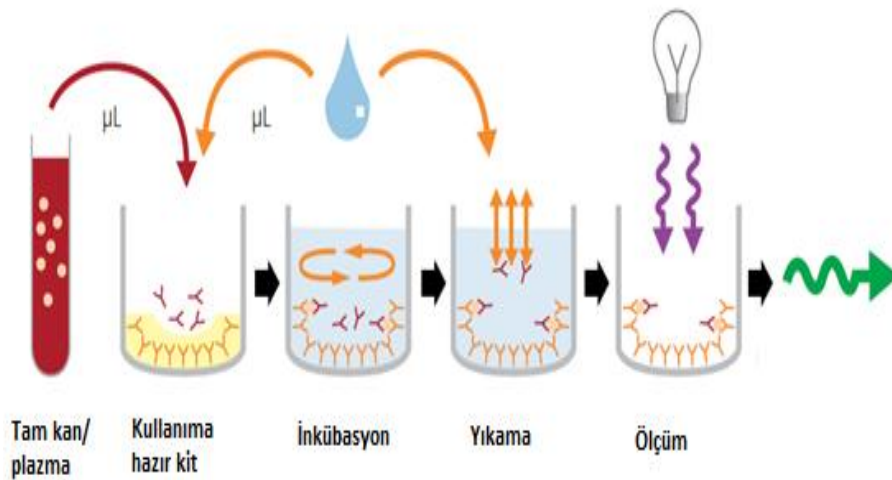
Ölçüm zaman çözömlü floresans sandviç immünassay prensibi ile yapılmaktadır. Bu prosedürde yakalayıcı antikor, europium işaretli floresans işaretleyici antikor ve antijen arasında oluşın sandviç kompleksini tanımlayan zaman çözömlü floresans metodunu kullanmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8. Sandwich immünassay.

AQT90 FLEX analizörünün foto çoğaltıcı tüpü europium tarafından yayılan fotonların ışık partiküllerinin sayısını hesaplar (Şekil 9). Oluşan floresans seviyesi kandaki antijen konsantrasyonu ile orantılıdır. Ölçüm süreci AQT90 FLEX analizörü tarafından baştan sona otomatik olarak gerçekleştirir. Kan numunesinin aspirasyonu, numunenin ve tampon solüsyonlarının kuru kimya yöntemi ile hazırlanmış test kuyucuklarına dağıtımı, inkübasyon, karıştırma, çalkalama numunenin yıkanması bağlanmayan antikorların uzaklaştırılması, kurutma ve son olarak floresans ölçümü otomatik olarak yapılır.

Yöntem 35.000 ng/l'ye kadar lineerdir. Tespit sınırı 20ng/l ve kantitasyon sınırı 20 ng/l'dir. Önerilen karar eşiği değeri (yetişkin): 125 ng/l'dir.



Şekil 9. NT-proBNP ölçüm prensibi.

İşlemler: Katılımcılardan alınan venöz kan, yeşil kapaklı ve antikoagulan olarak lityum heparin içeren kardiyak tüpüne alındı. Kanın antikoagülanla iyice karışması için tüp 6-8 kere alt üst edildi. Daha sonra 4000 rpm’de 5 dk santrifüj edilerek elde edilen plazmada, otoanalizörde AQT90 FLEX NT-proBNP kiti ile ölçüm yapıldı.

3.5.1.2. Troponin I ölçümü

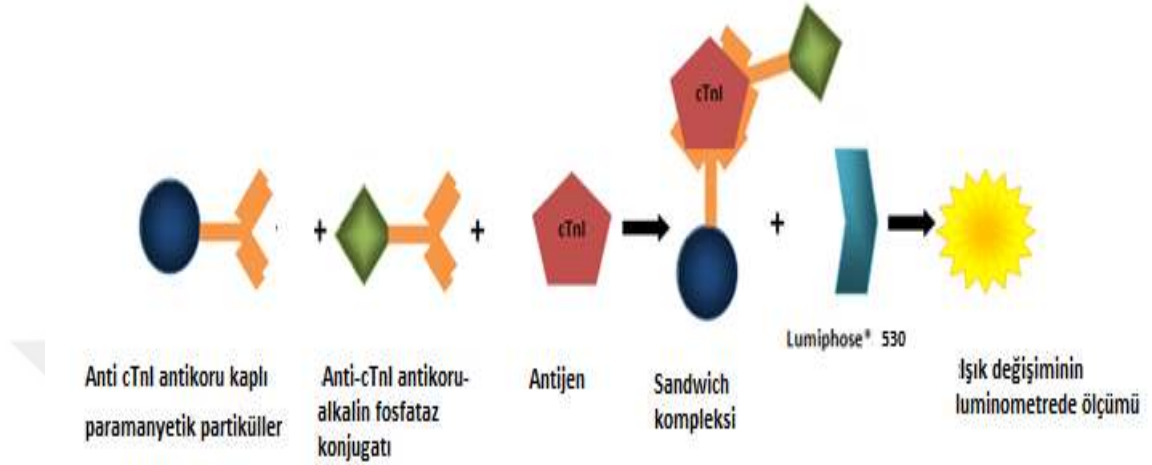
Prensip: Plazma TnI konsantrasyonları paramanyetik partiküllü bir kemilüminesans sandviç immünassay yöntemiyle BECKMAN ACCESS 2 cihazında ölçüldü (Şekil 10).



Şekil 10. ACCESS-2 Cihazı (Beckmann Coulter,U.S.A).

Access AccuTnI+3 analizi iki bölge immünoenzimatik (“sandviç”) bir testtir. Bu prosedürde, solid faza bağlı monoklonal anti cTnI antikoru kaplı paramanyetik partiküller (Ab), test paketinin içerisindeki cam fiber kağıdın merkez noktasındadır. Numune test paketinin üzerine pipetlenir. Daha sonra, cTnI molekülünün farklı antijenik bölgesine spesifik bağlanan, anti-cTnI antikoru-alkalin fosfataz konjugatı eklenir. İnkübasyon periyodunda enzim işaretli Ab’lar, solid fazdaki Ab ile bağlanmış cTnI antijenleri ile (Ab-cTnI-Enzim işaretli Ab kompleksi) kompleks meydana getirir. Reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, katı faza bağlanan maddeler manyetik alanda tutulurken, bağlı olmayan işaretli Ab’lar yıkamayla uzaklaştırılır. Ab işaretlemesinde kullanılan alkalin fosfataz (ALP) aktivitesiyle luminesan veren kemilüminesans substrat Lumi-Phos* 530 kaba eklenir

ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür (Şekil 11). Işık üretimi örnekteki cTnI düzeyiyle doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı kayıtlı olan, çok noktalı bir kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.



Şekil 11. Troponin I ölçüm prensibi.

Yöntem 100 ng/ml'ye kadar lineerdir. Tespit sınırı 0.01 ng/ml ve kantitasyon sınırı 0.01 ng/ml 'dir. Serum/plazma referans değerleri (yetişkin): <0,04 ng/ml'dir.

İşlemler: Katılımcılardan alınan venöz kan, yeşil kapaklı ve antikoagulan olarak lityum heparin içeren kardiyak tüpüne alındı. Kanın antikoagülanla iyice karışması için tüp 6-8 kere alt üst edildi. Daha sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek elde edilen plazmada, otoanalizörde Access AccuTnI+3 kiti ile ölçüm yapıldı.

3.5.1.3. CK-MB ölçümü

Prensip: Plazma CK-MB konsantrasyonları paramanyetik partiküllü bir kemilüminesans sandviç immünassay yöntemiyle BECKMAN ACCESS 2 cihazında ölçüldü (Şekil 12).



Şekil 12. ACCESS-2 Cihazı (Beckmann Coulter,U.S.A).

Access CK-MB analizi iki bölgeli immünoenzimatik (“sandviç”) bir testtir. Hasta örneği, fare monoklonal anti-insan CK-MB antikoru alkalın fosfataz konjugatı ve fare monoklonal anti insan CK-BB kaplı paramanyetik partiküller içeren bir reaksiyon kabına eklenir. İnsan serumunda ki CK-MB, anti CK-MB konjugatına bağlanır ve anti CK-BB kaplı paramanyetik partikül üzerinde immobilize edilir. İnsan serumundaki CK-MB, alt birim B epitopu aracılığıyla (CK-BB ve CK-MB izoformlarında yaygındır) katı fazdaki immobilize anti CK-BB’ye bağlanıp immobilize edilirken, fare anti CK-MB konjugatı özel olarak serum veya plazmadaki CK-MB ile reaksiyona girer (CK-MM veya CK-BB izoformlarıyla reaksiyon olmaz). Reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, maddeler katı faza bağlanır ve bağlanmamış maddeler yıkanırken, manyetik bir alanda tutulur. Daha sonra kemilüminesans substrat Lumi-Phos* 530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi, örnekteki CK-MB düzeyiyle doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı kayıtlı olan, çok noktalı bir kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

Yöntem 300 ng/ml’ye kadar lineerdir. Tespit sınırı 0.1 ng/ml ve kantitasyon sınırı 0.1 ng/ml ’dir. Serum/plazma referans değerleri (yetişkin): 0.6–6.3 ng/ml’ dir.

İşlemler: Katılımcılardan alınan venöz kan, yeşil kapaklı ve antikoagulan olarak lityum heparin içeren kardiyak tüpüne alındı. Kanın antikoagülanla iyice

karışması için t p 6-8 kere alt üst edildi. Daha sonra 4000 rpm’de 5 dk santrifüj edilerek elde edilen plazmada, otoanalizörde Access CK-MB kiti ile ölçümü yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 18 (Statistical Package for Social Sciences) versiyon paket programı ve Microsoft Office Excel 2010 sürümü kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikte sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve minumum-maksimum, kategorik veriler için sayı ve yüzde oranları kullanıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen diyaliz öncesi-diyaliz sonrası-kontrol grubu verileri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U ve Wilcoxon testiyle değerlendirildi. Hastalar SDBY’nin etiyolojik sebeplerine göre gruplandırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Kruskal-Wallis testiyle değerlendirildi. Korelasyon analizleri için Spearman testleri kullanıldı. 0 - 0,24 arası zayıf düzeyde korelasyon, 0,25 – 0,49 arası orta düzeyde korelasyon, 0,50 – 0,74 arası güçlü düzeyde korelasyon, 0,75 – 1,00 arası çok güçlü düzeyde korelasyon olarak değerlendirildi (133). Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Dicle Üniversitesi Süleyman Demirel Diyaliz Merkezi tarafından en az 3aydır HD tedavi programına alınan SDBY olan 78 gönüllü hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Diyaliz hastalarının 41'i (%52,6) kadın, 37'si (%47,4) erkek; kontrol grubunun 16'sı (%53,3) kadın, 14'ü (%46,7) erkeklerden oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş dağılımı 18-85, kontrol grubunun yaş dağılımı 19-72 arasında değişmekteydi. Hasta ile kontrol grubu değerleri açısından demografik veriler arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri.

Parametre	HASTA	KONTROL	p
Cinsiyet (K/E) (n)	41/37	16/14	0,943
Yaş ($\bar{x} \pm SD$) (yıl)	50,3 $\pm$ 18	44,3 $\pm$ 13,1	0,061

E/K: erkek/kadın, n: sayı, $\bar{x}$: ortalama, SD: standart sapma

Çalışmaya katılan HD hastaları, SDBY'nin etyolojik sebeplerine göre gruplandırıldı, sayı ve yüzde oranları hesaplandı (Tablo 10).

Tablo 10. Vakaların Etyolojik Dağılımı.

ETYOLOJİ	OLGU (n)	YÜZDE ORAN (%)
Diyabetes Mellitus	24	30,8
Hipertansiyon	24	30,8
Sebebi Bilinmeyen	9	11,5
Obstrüktif Nefropati	8	10,3
Glomerülonefrit	5	6,4
Doğumsal hastalık	4	5,1
Diğer	4	5,1

Tüm katılımcılar için laboratuvar sonuçlarının ve kan basıncı ölçüm sonuçlarının minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubu için NT-ProBNP, TnI, CK-MB, Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı Seviyelerinin İstatistiksel Verileri.

Parametre	Grup	n	Min	Max	$\bar{x} \pm SD$
NT-proBNP(ng/l)	kontrol	30	35	132	80.40±24.92
	diyaliz öncesi	78	968	34900	10765.71±8525.20
	diyaliz sonrası	78	640	31650	8816.58±7715.65
TnI (ng/ml)	kontrol	30	0,00	,02	0.0053±0.068
	diyaliz öncesi	78	0,00	0,11	0.0142±0.0174
	diyaliz sonrası	78	0,00	0,11	0.0278±0.0304
CK-MB (ng/ml)	kontrol	30	0,5	5,60	2,21±1,24
	diyaliz öncesi	78	0,30	9,30	2.31±1.68
	diyaliz sonrası	78	0,40	9,30	2.41±1.69
Sistolik kan basıncı(mmHg)	kontrol	30	80	140	113.00±15.79
	diyaliz öncesi	78	90	170	126.15±15.56
	diyaliz sonrası	78	70	160	111.41±17.49

Diyastolik kan basıncı(mmHg)	kontrol	30	50	100	71.33±12.79
	diyaliz öncesi	78	60	100	77.18±7.37
	diyaliz sonrası	78	40	90	68.46±9.41

Min: Minimum değer, Max: Maksimum değer, NT-proBNP: N-Terminal pro-Brain Natriuretik Peptid, TnI: Troponin I, CK-MB: Kreatin kinaz-MB izoenzim

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama diyaliz süresi 55 ay (3 ay-210 ay) olarak saptandı. Diyaliz işleminde yüksek akımlı diyalizör kullanılarak, diyaliz sonrasında ortalama 2253 ml (200 ml-5000ml) sıvı ultrafiltrasyonla uzaklaştırıldı.

Tüm hastaların HD öncesi ve sonrasında çekilen elektrokardiyografilerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi ve HD sonrası angina pectoris atağı veya akut koroner sendrom gelişen hasta tespit edilmedi.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi, p değeri 0,05'ten büyük olanlar normal dağılım gösterenler olarak kabul edilirken, p değeri 0,05'ten küçük olanların normal dağılım göstermediği kabul edildi. Kontrol grubu değerlerinin normal dağılıma uygunluk testi sonuçları tablo 12'de, hasta grubu değerlerinin normal dağılıma uygunluk testi sonuçları tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 12. Kontrol Grubu Değerlerinin Normal Dağılıma Uygunluk Testi Sonuçları.

Parametre	Kontrol
	p
Yaş	,000
Cinsiyet	,200
NT-proBNP	,200
TnI	,000
CK-MB	,113
Sistolik kan basıncı	,007
Diastolik kan basıncı	,079

Tablo 13. Hasta Grubu Değerlerinin Normal Dağılıma Uygunluk Testi Sonuçları.

Parametre	Hasta
	p
Yaş	,000
Cinsiyet	,200
Diyaliz süresi	,000
NT-proBNP (diyaliz öncesi)	,000
NT-proBNP (diyaliz sonrası)	,000
TnI(diyaliz öncesi)	,000
TnI(diyaliz sonrası)	,000
CK-MB(diyaliz öncesi)	,000
CK-MB(diyaliz sonrası)	,000
Sistolik kan basıncı(diyaliz öncesi)	,000
Sistolik kan basıncı(diyaliz sonrası)	,000
Diyastolik kan basıncı(diyaliz öncesi)	,000
Diyastolik kan basıncı(diyaliz sonrası)	,000
Ultrafiltrat volümü	,053

Verilerimiz kontrol ve diyaliz öncesi (p1), kontrol ve diyaliz sonrası(p2), diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası (p3) şeklinde değerlendirilerek karşılaştırıldı (Tablo 14). Nt-proBNP, TnI, CK-MB, sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri normal dağılım göstermediğinden grup 1 ve grup 2 için(bağımsız gruplar) Mann-Whitney U testi, grup 3 için (bağımlı gruplar) Wilcoxon testi kullanıldı.

Tablo 14. Kontrol Grubu, Diyaliz Öncesi ve Diyaliz Sonrası Grubu Düzeylerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi.

parametre	grup	n	ortalama±Ssapma	p1*	p2**	p3***
NT-proBNP	kontrol	30	80.40±24.92	<0.001	<0.001	<0.001
	diyaliz öncesi	78	10765.71±8525.20			
	diyaliz sonrası	78	8816.58±7715.65			
TnI	kontrol	30	0.0053±0.0068	0.004	<0.001	<0.001
	diyaliz öncesi	78	0.0142±0.0174			
	diyaliz sonrası	78	0.0278±0.0304			
CK-MB	kontrol	30	2.21±1.24	0.945	0.918	0.396
	diyaliz öncesi	78	2.31±1.68			
	diyaliz sonrası	78	2.41±1.69			
Sistolik Kan Basıncı	kontrol	30	113.00±15.79	0.001	0.330	<0.001
	diyaliz öncesi	78	126.15±15.56			
	diyaliz sonrası	78	111.41±17.49			
Diastolik Kan Basıncı	kontrol	30	71.33±12.79	0.011	0.288	<0.001
	diyaliz öncesi	78	77.18±7.37			
	diyaliz sonrası	78	68.46±9.41			

*: P1:kontrol grubu-diyaliz öncesi grup

**: P2:kontrol grubu- diyaliz sonrası grup

***: P3:diyaliz öncesi grup-diyaliz sonrası grup.

NT-proBNP düzeylerinde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Diyaliz öncesi grubunun NT-proBNP düzeyleri; hem diyaliz sonrası grubunun düzeylerinden ($p<0.001$), hem de kontrol grubunun düzeylerinden ($p<0.001$) anlamlı derecede yüksekti. Diyaliz sonrası grubunun NT-proBNP düzeyleri ise kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).

TnI düzeylerinde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Diyaliz sonrası grubunun TnI düzeyleri; hem diyaliz öncesi grubunun düzeylerinden ($p<0.001$), hem de kontrol grubunun düzeylerinden ($p<0.001$) anlamlı derecede yüksekti. Diyaliz öncesi grubunun TnI düzeyleri ise kontrol grubu düzeylerinden anlamlı derecede yüksekti ($p: 0.004$).

CK-MB düzeylerinde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Diyaliz sonrası grubunun CK-MB düzeyleri; hem diyaliz öncesi grubu düzeylerinden ($p:0.396$) hem de kontrol grubunun düzeylerinden ($p:0.918$) yüksekti. Diyaliz öncesi grubunun CK-MB düzeyleri ise kontrol grubunun düzeylerinden yüksekti ($p:0.945$).

Sistolik kan basıncı düzeylerinde; kontrol –diyaliz öncesi grubuyla ($p: 0.001$), diyaliz öncesi ve sonrası grupları arasında ($p<0.001$). anlamlı fark bulunurken; kontrol- diyaliz sonrası grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p: 0.330$). Diyaliz öncesi grubunun sistolik kan basıncı düzeyleri; hem kontrol grubu düzeylerinden, hemde diyaliz sonrası grubunun düzeylerinden anlamlı derecede yüksekti.

Diastolik kan basıncı düzeylerinde; kontrol –diyaliz öncesi grubuyla ($p: 0.011$), diyaliz öncesi ve sonrası grupları arasında ($p<0.001$) anlamlı fark bulunurken; kontrol- diyaliz sonrası grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p:0.288$). Diyaliz öncesi grubunun diastolik kan basıncı düzeyleri hem kontrol grubu verilerinden hemde diyaliz sonrası grubunun düzeylerinden anlamlı derecede yüksekti.

Diyaliz öncesi plazma NT-proBNP, TnI, CK-MB düzeylerini, SDBY'nin etiyolojik sebeplerine göre (diyabetes mellitus, hipertansiyon, obstrüktif nefropati, glomerülonefrit, doğumsal hastalık, sebebi bilinmeyen, diğer) gruplandırarak karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında plazma NT-proBNP ve CK-MB düzeylerinde anlamlı fark bulunmazken, plazma TnI düzeylerinde anlamlı fark bulundu (Tablo 15).

Tablo 15. Diyaliz Öncesi Plazma NT-ProBNP, TnI, CK-MB Düzeylerinin SDBY'nin Etiyolojik Sebeplerine Göre Gruplandırarak Karşılaştırılması.

Parametre	p
NT-proBNP	,250
TnI	,010
CK-MB	,473

Çalışmaya dahil edilen HD hastalarında, SDBY'nin etiyolojik sebebi DM olanların plazma TnI düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Diyaliz sonrası plazma NT-proBNP, TnI, CK-MB düzeylerindeki değişimleri, SDBY'nin etiyolojik sebeplerine göre (diyabetes mellitus, hipertansiyon, obstrüktif nefropati, glomerülonefrit, doğumsal hastalık, sebebi bilinmeyen, diğer) gruplandırarak karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında plazma NT-proBNP ve CK-MB düzeylerinin değişimleri arasında anlamlı fark bulunmazken, plazma TnI düzeylerinin değişimleri arasında anlamlı fark bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. Diyaliz Sonrası Plazma NT-ProBNP, TnI, CK-MB Düzeylerindeki Değişimlerin, SDBY'nin Etiyolojik Sebeplerine Göre Gruplandırarak Karşılaştırılması.

Parametre	p
NT-proBNP	,722
TnI	,001
CK-MB	,244

Çalışmaya dahil edilen HD hastalarında, SDBY'nin etiyolojik sebebi DM olanların diyaliz sonrası plazma TnI düzeylerindeki değişim diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$).

Diyaliz işlemi sonrasında tüm hastaların (n: 78) plazma NT-proBNP düzeylerinde azalma gözlemlendi .

40 hastanın CK-MB düzeylerinde artma, 27 hastanın CK-MB düzeyinde azalma görülürken 11 hastanın CK-MB düzeyinde değişiklik olmadığı; 37 hastanın TnI düzeyinde artma, 7 hastanın TnI düzeyinde azalma görülürken, 34 hastanın TnI düzeyinde değişiklik olmadığı gözlemlendi.

Diyaliz öncesi plazma NT-proBNP, TnI, CK-MB düzeylerinin, birbirleriyle ve klinik parametrelerle (yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı) korelasyon durumunun değerlendirilmesi için Spearman testi kullanıldı.

Diyaliz öncesi hastaların NT-proBNP düzeylerinin; yaş (çok güçlü düzeyde) ve diyaliz öncesi TnI düzeyi ile (orta düzeyde), diyaliz öncesi hastaların TnI düzeylerinin yaş (güçlü düzeyde) ve diyaliz öncesi NT-proBNP düzeyi ile (orta düzeyde) korelasyon gösterdiği gözlemlenirken diğer parametrelerle herhangi bir korelasyon izlenmemiştir (Tablo 17).

Diyaliz öncesi hastaların CK-MB düzeylerinin; erkek cinsiyet ile (orta düzeyde) korelasyon gösterdiği gözlemlenirken, diğer parametrelerle herhangi bir korelasyon izlenmemiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Normal Dağılmayan Diyaliz Öncesi Plazma Nt-ProBNP, TnI, CK-MB Düzeylerinin Birbirleriyle ve Klinik Parametrelerle Spearman Analizi ile Korelasyon Durumu.

Parametre	İlişkili olduğu parametre	Spearman (rho)	p
NT-proBNP	Yaş	0,821	0,000
	Diyaliz öncesi TnI	0,388	0,000
TnI	Yaş	0,503	0,000
	Diyaliz öncesi NT-proBNP	0,388	0,000
CK-MB	Cinsiyet	0,281	0,013

Diyaliz sonrası plazma NT-proBNP, TnI, CK-MB'nin her birinin düzeylerindeki değişimlerin birbirleriyle ve klinik parametrelerle korelasyon durumunun değerlendirilmesi için Spearman testi kullanıldı.

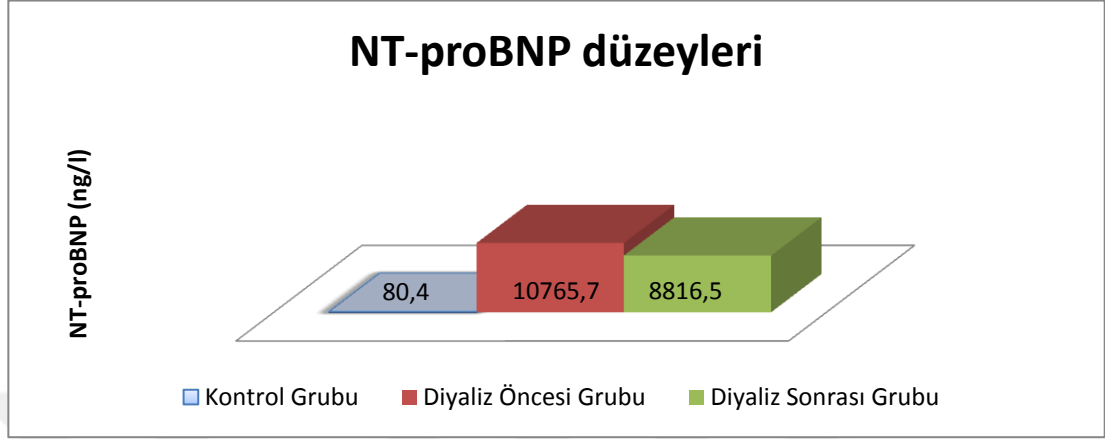
Diyaliz sonrası plazma NT-proBNP düzeylerindeki değişimin; diyaliz öncesi NT-proBNP düzeyi (güçlü düzeyde), ultrafiltrat volümü (güçlü düzeyde), diyaliz sonrası TnI düzeylerindeki değişim (orta düzeyde), diyaliz sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerindeki değişimler(orta düzeyde) ile korelasyon gösterdiği gözlemlenirken diğer parametrelerle herhangi bir korelasyon izlenmemiştir (Tablo 18).

Diyaliz sonrası plazma TnI düzeylerindeki değişimin; diyaliz öncesi TnI düzeyi (orta düzeyde), ultrafiltrat volümü (orta düzeyde), diyaliz sonrası NT-proBNP düzeylerindeki değişim (orta düzeyde), diyaliz sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerindeki değişimler (orta düzeyde) ile korelasyon gösterdiği gözlemlenirken, diğer parametrelerle herhangi bir korelasyon izlenmemiştir (Tablo 18).Diyaliz sonrası CK-MB düzeylerindeki değişimin diğer parametrelerle arasında herhangi bir korelasyon olduğu gözlenmemiştir.

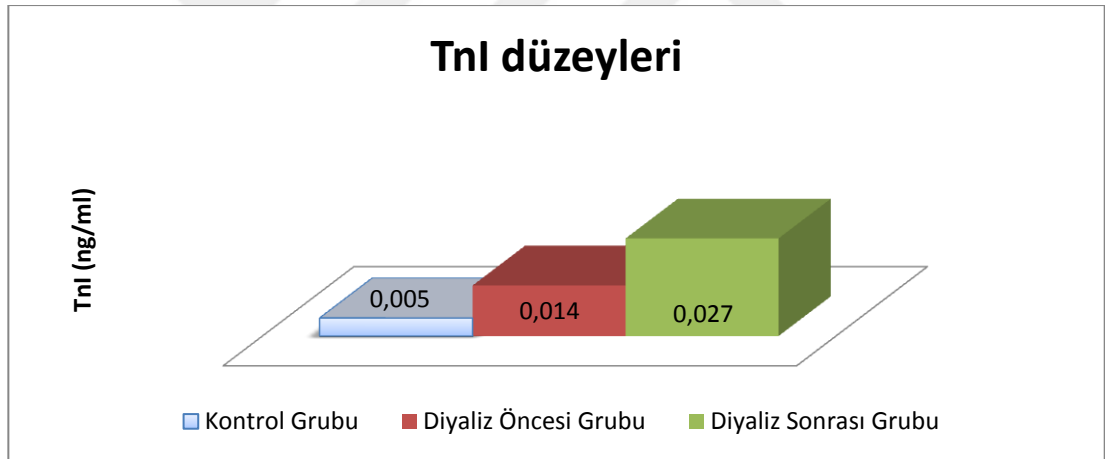
Tablo 18. Normal Dağılmayan Diyaliz Sonrası Plazma NT-ProBNP, TnI, CK-MB'nin Herbirinin Düzeylerindeki Değişimlerin Birbirleriyle ve Klinik Parametrelerle Spearman Analizi İle Korelasyon Durumu.

Parametre	İlişkili olduğu Parametre	Spearman (rho)	p
NT-proBNP değişimi	Diyaliz öncesi NT-proBNP konsantrasyonu	0,529	0,000
	Ultrafiltrat volümü	0,694	0,000
	Diyaliz sonrası TnI değişimi	0,378	0,001
	Diyaliz sonrası sistolik kan basıncı değişimi	0,424	0,000
	Diyaliz sonrası diyastolik kan basıncı değişimi	0,403	0,000
TnI değişimi	Diyaliz öncesi TnI konsantrasyonu	0,342	0,002
	Ultrafiltrat volümü	0,482	0,000
	Diyaliz sonrası NT-proBNP değişimi	0,378	0,001
	Diyaliz sonrası sistolik kan basıncı değişimi	0,315	0,005
	Diyaliz sonrası diyastolik kan basıncı değişimi	0,437	0,000

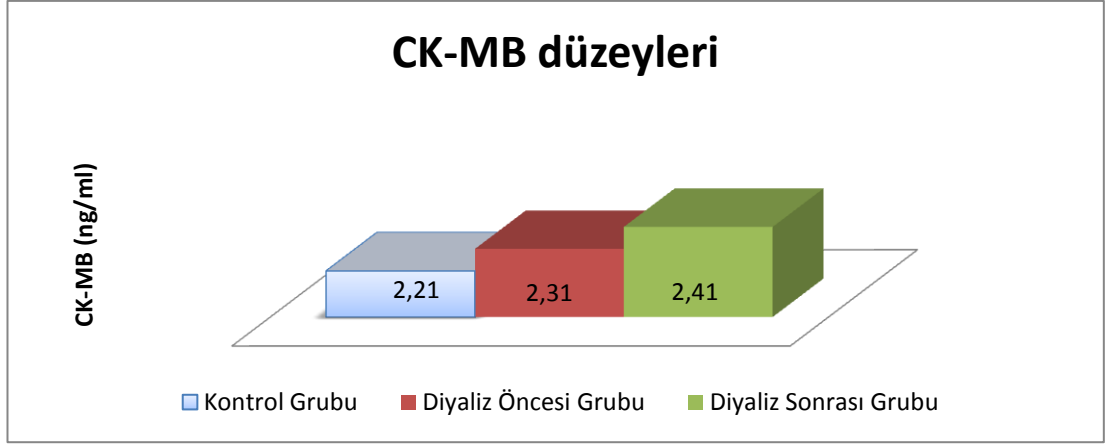
Kontrol grubunun, diyaliz öncesi ve sonrası hasta grubunun plazma NT-proBNP (Şekil 13), TnI (Şekil 14), CK-MB (Şekil 15) düzeyleri sütun grafiği ile değerlendirildi.



Şekil 13. Kontrol Grubu, Diyaliz Öncesi ve Sonrası Hasta Grubu NT-Probnp Düzeylerinin Sütun Grafiği.



Şekil 14. Kontrol Grubu, Diyaliz Öncesi ve Sonrası Hasta Grubu TnI Düzeylerinin Sütun Grafiği



Şekil 15. Kontrol Grubu, Diyaliz Öncesi ve Sonrası Hasta Grubu CK-MB Düzeylerinin Sütun Grafiği.

5. TARTIŞMA

KBH'nın tüm evrelerinde, morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni KVH'dır. KBY'de en sık görülen kardiyovasküler hastalıklar sol ventrikül hipertrofisi, HT, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, perikardit ve aritmilerdir (7, 8).

RRT alan hastalarda da KVH'lar morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olup, ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve hastaneye yatışların %20'sinden sorumludur (9).

Diyaliz öncesi KY, KAH ve MI öyküsüne sahip olan hastalarda diyaliz tedavisi altındaki süreçte mortalite 2-3 kat artmaktadır. Tüm bu veriler KBY'li hastalarda KVH riskinin erken evrelerden itibaren olduğunu ve RRT ile artarak devam ettiğini göstermektedir (7, 8).

SDBY hastalarında, bilinen geleneksel risk faktörlerinin (yaş, DM sigara, HT vb.) yanı sıra KBY'ye özgü risk faktörlerinin de bulunması KVH sıklığının daha belirgin artmasına neden olur. Bu risk faktörleri: sıvı fazlalığı, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar, malnutrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, lipid metabolizma bozuklukları, hiperhomosisteinemi, üremik toksinler ve doku kalsifikasyonu olarak sayılabilir (22, 23).

Diyalizin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine uzun dönem etkileri iyi bilinmesine rağmen, tek bir diyaliz seansının kardiyovasküler hastalık ve belirteçler üzerindeki etkisi tartışmalıdır.

Biz de bu çalışmamızda HD tedavisi alan SDBY hastalarında; HD öncesi ve sonrası NT-proBNP, TnI, CK-MB düzeylerini değerlendirerek, tek bir HD seansının sık kullanılan kardiyovasküler belirteçler üzerine etkisini araştırdık.

Bizim çalışmamızda SDBY etiyolojisinde ilk sırayı DM (%30,8) ve HT (%30,8) paylaşmaktadır. Ülkemizde SDBY etiyolojisi incelendiğinde ilk sırada DM (%23,7), ikinci sırada HT (%22,9) yer almaktadır (16). Bu farklılığa büyük olasılıkla çalışma grubunun örneklem büyüklüğünün yetersizliğinin neden olduğunu düşünmekteyiz. Daha büyük gruplarla daha geniş çalışmalar yapılması daha tatmin edici sonuçlar için faydalı olabilir.

KBY popülasyonunda morbidite ve mortalitede en önemli sebep KVH olması nedeniyle; KVH'ların erken saptanabilmesi önemlidir. KVH'larda tanı için elektrokardiyografi, ekokardiyografi gibi yöntemler olmasına rağmen, kardiyak disfonksiyonun asemptomatik dönemde saptanabilmesi ve önlem alınması için daha erken dönemde ve kolay yöntemlerle; biyokimyasal parametrelerle saptanabilmesi istenen bir sonuçtur.

Biyokimyasal olarak ideal kardiyovasküler belirteç; sadece miyokard hasarında yükselme, kolay ve ucuz ölçülebilme, en önemlisi hastalık henüz saptanabilir aşamaya gelmeden ve organ disfonksiyonu gelişmeden hasar derecesi ile orantılı miktarda salınıp erken dönemde hastalığı tespit edebilme özelliklerine sahip olmalıdır (10).

Bu bakış açısıyla; natriüretik peptidlerden biri olan NT-proBNP, troponin kompleksinin bir alt ünitesi olan TnI ve kreatin kinaz'ın bir izoenzimi olan CK-MB miyokardiyal disfonksiyon tanısı koymak için günümüzde sıklıkla kullanılan parametrelerdir.

Natriüretik peptidlerden olan BNP ve NT-proBNP; sol ventrikül disfonksiyonunun biyolojik göstergeleri olup, KY'nin erken tanısı için önemlidir (134). Son yıllarda, genel popülasyonda, kardiyovasküler olay riski taramasında kullanılmaktadırlar (135). Pro-BNP; ventriküler miyositlerde, fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP (C terminal) ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye (N terminal) parçalanır (114). BNP; NPR-C ve nötral endopeptidazlarla dolaşımdan temizlenirken, NT-proBNP'nin renal ekskresyona uğradığı düşünülmektedir (106, 108). Klirens mekanizmalarındaki ve yarı ömürlerindeki farklılık bu iki natriüretik peptidin 1:1 salınmasına rağmen NT-proBNP'nin serum düzeylerinin neden daha yüksek olduğunu açıklar. Klinik pratikte, NT-proBNP dolaşımdaki daha uzun yarı ömrü nedeni ile (60-120 dakika) BNP'den (20 dakika) daha sık kullanılmaktadır (135).

NT-proBNP düzeyinin genel popülasyonda yaş, kadın cinsiyet gibi birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir (136). Yapılan çalışmalarda, NT-proBNP düzeyi KBY ve diyaliz hastalarında normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur (137, 138). KBY ve diyaliz hastalarındaki natriüretik peptidlerdeki bu anlamlı artışın

mekanizması henüz tam anlaşılabilmiş değildir. Literatürde, bu artışı açıklamak için çeşitli faktörler öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda, bu durum NT-proBNP ve metabolitlerinin hemen tamamının böbrekler tarafından elimine edilmesine bağlanmaktadır (139) ve böbrek fonksiyonundaki azalmayla ilişkili NT-proBNP birikimine işaret etmektedir (140). Natriüretik peptidlerin artışıyla ilgili yapılan diğer çalışmalarda volüm yükü (141), sol ventrikül hipertrofisi (125, 142) ve muhtemel sessiz iskemik olaylar (141), diyalizör tarafından natriüretik peptidlerin azalmış atılımı (137, 143) bu artıştan sorumlu tutulmuşlardır. Sommerer ve ark. (141), Codognotto ve ark. (134) yaptıkları çalışmalarda, NT-proBNP düzeyinin çalışma popülasyonundaki tüm hastalarda referans aralığının üstünde olduğunu saptamışlardır ve bu veri bizim çalışmamızdaki sonuçlarla uyumludur.

HD öncesi NT-proBNP düzeyi, SDBY'nin etiyolojik sebeplerine göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında Sommerer ve ark. (141) hastalık grupları arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı fark bulmamışlardır. Yine diyaliz öncesi NTpro-BNP düzeylerinin diğer klinik parametrelerle olan ilişkisi incelendiğinde; Sommerer ve ark. yaptıkları çalışmada (141) diyaliz öncesi NT-proBNP düzeylerinin diyaliz süresi ve diyaliz öncesi TnT düzeyleriyle korele olduğunu, Laveborn ve ark. (144) diyaliz öncesi NTpro-BNP düzeylerinin diyaliz öncesi TnT düzeyi, sistolik ve diyastolik basınçla korele olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise diyaliz öncesi NTpro-BNP düzeylerinin yaş ve diyaliz öncesi TnI düzeyiyle korele olduğu saptanmıştır..

Çalışmamızda da bulduğumuz gibi NT-proBNP düzeyleri yaşla artmaktadır ve bu veri literatür ile uyumludur (136). Literatürde HD hastalarında NT-proBNP ve TnI düzeyi arasındaki korelasyonu değerlendiren başka çalışma bulunmamaktadır. NT-proBNP ve TnI düzeylerinin ilişkili olarak birlikte yüksek bulunmasının; artmış volüm yüküyle çalışan miyokardın, büyük çoğunluğu anemik olan bu hasta grubunda sık görülen sol ventrikül hipertrofisinde etkisiyle artmış oksijen ihtiyacının karşılanmamasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

HD sonrası natriüretik peptid düzeylerindeki değişiminin araştırıldığı çalışmalarda; BNP'nin HD ile plazmadan uzaklaştırılmadığı, volüm yükü ile paralel olarak HD sonrasında yaklaşık %15-30 arasında azaldığı bildirilmiş (129) ve diyaliz

sonrasındaki bu azalma, sol ventrikül duvar geriminin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (130). NT-proBNP düzeyinin HD sonrasındaki değişimiyle ilgili yapılan çalışmalarda ise; HD sonrası NT-proBNP düzeyindeki değişim, ventrikül duvar gerilimindeki azalmanın yanı sıra HD sırasında kullanılan membranın tipi ile ilişkili bulunmuştur. (137, 144). Bu durumu yüksek akımlı membranların, düşük akımlı membranlardan daha yüksek ultrafiltrasyon hızına ve daha büyük gözeneklere sahip olmasıyla ve, 8,5 kDA ağırlığına sahip NT-proBNP'nin yüksek akımlı membranlar kullanıldığında daha yüksek klirens uğramasıyla ilişkilendirmişlerdir. Diyaliz için düşük akımlı membran kullanılarak yapılan çalışmalarda; diyaliz sonrası NT-proBNP düzeylerinin diyaliz öncesine göre artış gösterdiği gözlemlenirken (134, 141, 145), yüksek akımlı membranlar kullanıldığında diyaliz sonrası NT-proBNP düzeylerinin diyaliz öncesine göre anlamlı derecede azalma gösterdiği görülmüştür (146). Laveborn ve ark. aynı hastalar üzerinde farklı akım hızına sahip diyaliz membranlarıyla yaptıkları çalışmada (144), düşük akımlı membranla yaptıkları diyaliz sonrasında NT-proBNP düzeylerinde artma gözlemlenirken; yüksek akımlı membranla yaptıkları diyaliz sonrasında NT-proBNP düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada uygulanan diyaliz prosedürün de yüksek akımlı membran kullanıldı ve diyaliz sonrası NT-proBNP düzeyleri diyaliz öncesine göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Ayrıca çalışmamızda HD sonrası plazma NT-proBNP düzeylerindeki azalmanın; diyaliz öncesi NT-proBNP düzeyi ve ultrafiltrat volümü yüksekliğinin yanı sıra diyaliz sonrası TnI düzeylerindeki artma ve diyaliz sonrası sistolik, diyastolik kan basıncı düzeylerindeki azalma ile korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir.

SDBY hastalarında kalp üzerindeki hacim ve basınç yükünden dolayı ventrikül duvar stresinin arttığı ve bu volüm yükünü etkili bir şekilde azaltan tedavi yönteminin aynı zamanda duvar stresini de azalttığı bilinmektedir. Diyaliz sırasında ultrafiltrasyon ile azalan volüm yükü ve kan basıncındaki akut değişiklikler de bu duvar stresini etkilemektedir. Duvar stresindeki bu değişiklikler NT-proBNP ile belirlenebilir (129). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda bulduğumuz diyaliz sonrası NT-proBNP düzeylerindeki azalmanın; diyaliz öncesi NT-proBNP düzeyi ve ultrafiltrat volümü yüksekliğinin yanı sıra diyaliz sonrası TnI düzeylerindeki artma ve

diyaliz sonrası sistolik, diyastolik kan basıncı düzeylerindeki azalma ile ilişkili olması bizce şaşırtıcı değildir.

Kardiyak hasar tayininde kullanılan bir başka biyobelirteç ise kalp kasında geri dönüşümsüz hasarda belirgin şekilde salınımı artan kardiyak troponinlerdir (83).

Kardiyak troponinlerin varlığı için başka nedenler vardır. Bu nedenler volüm yüklenmesi (akut veya kronik), yüksek basınç nedeniyle oluşan sol ventrikül hipertrofisi, mikrovasküler lezyonlar, 'sessiz' subklinik miyokard iskemisi, fibroz ve nekrozdur. HD hastalarında da, bu koşullar çok yaygındır (147).

SDBY hastalarında klinikte belirgin miyokardial hasar bulunmamasına rağmen yüksek troponin seviyeleri gösterilmiştir (84). Bu artışın nedeni net olmamakla birlikte bu konuyla ilgili birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlardan biri KBY'de gelişen üremik iskelet kası miyopatisinin yükselmiş troponin seviyelerinin nedeni olabileceğidir. Ancak geliştirilen ve sadece kardiyak kaynaklı Tn-T'ye bağlanan ikinci ve üçüncü kuşak Tn-T antikorları sonrasında iskelet kası miyopatisi geliştiği bilinen hastalar ile cTn-T arasında bir ilişki gözlenmemiş ve bu hipotez zayıflamıştır. Diğer bir teori, KBY'de artmış troponin düzeylerinin azalmış klirens ile ilişkili olduğudur. Ancak, bu artışın nedeni sadece, böbrek klirensindeki azalmayla açıklanamamaktadır; çünkü serbest ve bağlı Tn-T, albumin gibi büyük moleküllerdir ve klirenslerinin büyük ölçüde böbrekler tarafından gerçekleştirilmediği düşünülmektedir. Ayrıca, böbrek nakli sonrası düzelen böbrek fonksiyonlarının troponin düzeylerine bir etkisi tespit edilmemiştir (102). Buna ek olarak, MI sonrası TnI yarı ömründe normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalar ile SDBY hastaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (103). Tüm bu veriler ışığında; KBY'de yüksek olan troponin düzeylerinin subklinik miyokardiyal hasar ve kardiyovasküler anormalliklerin bir göstergesi olması daha muhtemeldir. Bundan dolayı, büyük çoğunluğu anemik olan SDBY hastalarında sık görülen sol ventrikül hipertrofisinin de etkisiyle artmış oksijen ihtiyacının karşılanamaması yüksek Tn değerleri ile ilişkilendirilmiştir (105).

HD hastalarında, diyaliz sonrasında TnI seviyelerinin neden yükseldiğini açıklayan mekanizma da halen net değildir ama çeşitli çalışmalarda HD'nin miyokard perfüzyonunda azalmaya neden olduğu ve bölgesel duvar hareket

anormallikleri ortaya çıkardığı bildirildiğinden beri hemodiyalizin kendisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (148, 149).

TnI'nın; CK, CK-MB ve troponin-T'nin aksine sadece miyokarddan eksprese edildiği gösterilmiştir. Maraton koşucularını, akut ve kronik iskelet kası hasarı olan hastaları, kronik diyaliz hastalarını içeren çalışmalarda; iskelet kası hasarı olmasına rağmen, beraberinde kardiyak hasar olmadığı müddetçe CK-MB ve TnT seviyeleri artsa bile troponin-I seviyelerinin artmadığı bildirilmiştir (150, 151).

Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda; diyaliz hastalarındaki TnT yüksekliğinin %30-85 arasında değiştiği rapor edilirken, geleneksel TnI ölçüm yöntemleri kullanılan çalışmalarda TnI yüksekliğinin %5 ile %18 arasında değiştiği bildirilmiştir (152). Assa ve ark. yaptıkları çalışmada (153) diyaliz öncesi TnI düzeylerini normal popülasyona göre yüksek bulmuşlardır. Hastaların %34'ünde TnI düzeylerinin referans aralığının (28ng/L) üstünde olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda HD hastalarının TnI düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Assa ve ark. yaptıkları çalışmada (153) diyaliz öncesi TnI düzeylerini yaş, erkek cinsiyet ve diyaliz süresi ile korele bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise diyaliz öncesi TnI düzeylerinin, yaş ve diyaliz öncesi NT-proBNP düzeyleri ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. Artan yaş ile miyokard fonksiyonunun giderek azalması ve büyük çoğunluğu anemik olan SDBY hastalarında sık görülen sol ventrikül hipertrofisinin de etkisiyle artmış oksijen ihtiyacının karşılanamaması nedeniyle troponin düzeyinin artması beklenen bir sonuçtur (105).

Geleneksel TnI ölçüm yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, HD sonrasında TnI düzeylerinin değişikliği ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda TnI düzeylerinde herhangi bir değişiklik görülmezken (154, 155), bazılarında TnI düzeylerinde azalma (156, 157) bildirilmiştir. Assa ve ark. hassas analiz kullanarak yaptıkları çalışmada (153); TnI düzeylerinde anlamlı artış bulmuşlardır. 90 HD hastasıyla yaptıkları çalışmada diyaliz süresince hiçbir hastada kardiyak iskemi düşündüren şikayet ya da semptom gelişmezken; diyaliz sonrası TnI düzeylerinde hastaların %66'sında artış, %17 sinde azalma gözlemlenmiş, %18 hastanın TnI düzeylerinde değişiklik görmemişlerdir. Yine Ingec ve ark. yaptıkları

başka bir çalışmada (158); diyaliz sonrası TnI düzeylerinde hastaların %65'inde artış, %33'ünde azalma gözlemlenirken, %2 hastanın TnI düzeylerinde değişiklik görmemişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada ise diyaliz sonrası TnI düzeylerinde hastaların %48'inde artış, %9'unda azalma gözlemlenirken; %43 hastanın TnI düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir.

Ulas ve ark. yaptıkları çalışmada (159); hastaların diyaliz öncesi TnI düzeyleri $0,0234 \pm 0,0169$ ng/ml, diyaliz sonrası TnI düzeyleri $0,0345 \pm 0,549$ ng/ml olup, diyaliz sonrası troponin-I düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bunu destekler şekilde hastaların diyaliz öncesi TnI düzeyleri 0.0142 ± 0.0174 ng/ml ve diyaliz sonrası TnI düzeyleri 0.0278 ± 0.0304 ng/ml olup, diyaliz sonrası troponin-I düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. SDBY hastalarında artmış volüm yükünden dolayı ventrikül duvar stresinin arttığı ve ventrikül duvarının hipertrofiye uğradığı bilinmektedir (129). HD sırasında ultrafiltrasyon ile azalan volümün zaten hipertrofiye uğramış miyokard perfüzyonunda azalmaya neden olduğunu ve troponin salınımını arttırdığını düşünmekteyiz.

Assa ve ark. yaptıkları çalışmada (153); HD sonrası TnI düzeylerindeki artışın yaş, diyaliz süresi ve diyaliz öncesi TnI düzeyiyle korele olduğunu gözlemlerken; Ingec ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada (158); HD sonrası TnI düzeylerindeki değişikliği yaş, diyaliz süresi, ultrafiltrat volümü parametreleriyle korele bulmamışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada ise HD sonrasında TnI düzeylerindeki artış; HD öncesi TnI düzeyi ve ultrafiltrat volümü yüksekliğinin yanısıra HD sonrası NT-proBNP, sistolik ve diyastolik kan basıncındaki azalma ile korele bulunmuştur. HD sırasında ultrafiltrasyon ile azalan volümün kan basıncında meydana getirdiği değişikliklerin, miyokardın perfüzyonunu ve duvar stresini etkilediği düşünülürse plazma TnI düzey değişiminin bu faktörlerle ilişkili bulunması bizce şaşırtıcı değildir.

SDBY'nin etiyolojik sebepleri ile, HD öncesi TnI düzeyi ve HD sonrası TnI düzeyindeki değişim arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda; Ulas ve ark. (159) HD öncesi TnI düzeyi ve HD sonrası TnI düzeyindeki değişimi, diyabetik hasta grubunda diyabet olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Assa

ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada ise (153); HD öncesi TnI düzeylerinin diyabetik ve hipertansif hasta grubunda daha yüksek olduğunu gözlemlemişken, HD sonrası TnI düzeylerindeki artışın hasta grupları arasında fark göstermediğini görmüşlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada ise; HD öncesi TnI düzeyi ve HD sonrası TnI düzeylerindeki artış, diyabetik hasta grubunda diğer hasta gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Bu hasta grubunda HD öncesi TnI düzeyinin ve HD sonrası TnI değişiminin anlamlı derecede yüksek bulunması; DM'nin kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olmasının yanısıra (160); beraberinde bulunan dislipidemi, HT, insülin direnci, trombosit fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerle makrovasküler hastalığa zemin hazırlaması, kolleteral damar açılma kapasitesinde azalmaya neden olarak sessiz KAH sıklığı ve TnI yüksekliğine neden olmasıyla izah edilebilir (161).

TnI'nın dışında HD tedavisi alan hastalarda, kardiyak hasarı göstermesi için CK-MB de çalışmalarda kullanılmıştır. HD öncesi ve sonrası CK-MB düzeylerini karşılaştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Löwbeer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (162); HD sonrası hastaların % 70'inde CK-MB'nin % 5 arttığı, Choy ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada (163) ise Tn-I ve CK-MB düzeylerinin sırasıyla hastaların % 15'inde ve % 4'ünde arttığı belirtilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda ise HD sonrasında CK-MB düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir (154, 158). Bizim çalışmamızda diyaliz öncesi ve sonrası CK-MB düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; 78 HD tedavisi alan SDBY hastasının diyaliz öncesi ve sonrası plazma NT-proBNP, TnI ve CK-MB düzeyleri 30 sağlıklı kontrolün değerleriyle karşılaştırıldı ve şu sonuçlar elde edildi:

- HD hastaları ile kontrol grubunun demografik verileri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 9).
- HD hastaları, etyolojik nedenlere göre gruplandırılarak incelendiğinde; DM ve HT eşit sıklıkta bulunurken; bunları sebebi bilinmeyen, obstrüktif nefropati, glomerulonefrit, doğumsal hastalık ve diğer hastalıklar grubu izledi (Tablo 10).
- HD hastaları grubunda, kontrol grubuna göre plazma NT-proBNP ve TnI düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0,05$); plazma CK-MB düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).
- HD öncesi plazma NT-proBNP düzeyleri; yaş ve HD öncesi plazma TnI düzeyleriyle korele bulundu.
HD öncesi plazma TnI düzeyleri ise; yaş ve HD öncesi plazma NT-proBNP düzeyleriyle korele bulunurken, plazma CK-MB düzeyleri erkek cinsiyet ile korele bulundu (Tablo 17).
- HD öncesi plazma NT-proBNP ve CK-MB düzeyleri SDBY'nin etyolojik sebeplerine göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında; gruplar arasında fark bulunmazken, HD öncesi plazma TnI düzeyleri SDBY'nin etyolojik sebebi DM olanlarda anlamlı derecede yüksekti (Tablo 15).
- HD sonrası plazma NT-proBNP düzeylerinde anlamlı derecede azalma gözlenirken, plazma TnI düzeylerinde anlamlı derecede artış gözlemlendi. HD sonrası plazma CK-MB düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 14).
- HD sonrası plazma NT-proBNP düzeylerindeki değişim; ultrafiltrat volümü, HD öncesi plazma NT-proBNP düzeyi, HD sonrası plazma

TnI düzeyindeki değişim, HD sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı değişimleriyle korele bulundu.

HD sonrası plazma TnI düzeylerindeki değişim ise ultrafiltrat volümü, HD sonrası diyastolik ve sistolik kan basıncı değişimi, HD sonrası plazma NT-proBNP düzeyindeki değişimi, HD öncesi TnI düzeyiyle korele bulunurken,. HD sonrası plazma CK-MB düzeyindeki değişimde diğer parametrelerle herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 18).

- HD sonrası plazma NT-proBNP ve CK-MB düzeylerindeki değişim SDBY'nin etyolojik sebeplerine göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken; HD sonrası plazma TnI düzeylerindeki değişim SDBY'nin etyolojik sebebi DM olanlarda anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 16).

Sonuç olarak; SDBY ve bu nedenle diyaliz tedavisi alan hasta grubunda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeninin KVH olması nedeniyle, KVH'ların asemptomatik dönemde saptanmasının ve önlem alınması oldukça önemlidir. Bu hasta grubunda risk faktörlerinin yanı sıra; tekrarlayan HD işleminin henüz tam olarak izah edilemeyen bir mekanizma ile özellikle KAH eş değeri olarak görülen DM'da daha fazla olmak üzere, miyokardın perfüzyonunu azaltarak mikroinfarktlar oluşmasına ve kardiyak troponin seviyelerinin yükselmesine neden olduğunu düşünmekteyiz. Elbette bu durum yüzünden HD gibi hayati öneme sahip bir tedaviden vazgeçilmesi önerilemez; ancak hem diyaliz öncesi TnI düzeyleri yüksek olan hastaları, hemde diyaliz sonrası TnI düzeyleri yükselen hastaları yakın ve uzun dönem kardiyovasküler hastalık açısından daha sıkı takip etmenin faydalı olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca, bu iddiamızın doğrulanabilmesi için daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ve diyaliz seansındaki kardiyovasküler belirteçlerin; elektrolitlerdeki değişim, asit-baz dengesi, diyaliz kaynaklı inflamatuvar yanıt gibi hemodiyalizle ilişkili faktörlerle arasındaki ilişkiliyi ele alan daha ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. K/ DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002;39(suppl 2):S1-246.
2. Group KDIGO-MW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney international Supplement. 2009(113):S1.
3. Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2007;3(38):1-7.
4. USRDS 2011 Annual data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health; 2011.
5. Akpolat T, Utaş C. Renal replasman tedavisi, Diyaliz hakkında genel bilgiler, Hemodiyaliz. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 2. ss. 306-20, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2009.
6. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği. Temel İç Hastalıkları. ss. 769- 76, Güneş Kitabevi, 1996.
7. Nube MJ. The acute phase response in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular disease? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2002;17(Suppl 3):19-23.
8. Paparello J, Kshirsagar A, Battle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. Seminars in nephrology. 2002;22(6):494-506.
9. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. The American journal of the medical sciences. 2003;325(4):163-7.
10. Ohman EM, Casey C, Bengtson J, Pryor D, Tormey W, Horgan J. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from

serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. British heart journal. 1990;63(6):335-8.

11. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney international. 2005;67(6):2089-100.

12. Süleymanlar G, Altıparmak M, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry Raporu 2011. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2012.

13. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;262:1862–71.

14. Süleymanlar G, Altıparmak M, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon Registry 2013. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara. 2014.

15. Erek E, Sever M, Akoğlu E, Sarıyar M, Bozfakioğlu S, Apaydın S, et al. An up to dated cost of renal replacement therapy in Turkey. BANTAO Journal. 2005;3(2):114-8.

16. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak M, Seyahi N, Sifil A. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2007. Türk Nefroloji DerneğiYayınları, İstanbul. 2008.

17. Skorecki K, Green J, Brenner B. Kronik Böbrek Yetmezliği. Çev edit: Sağlıker Y, Harrison İç Hastalıklar Prensipleri. ss. 1551-62, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004.

18. Dubrow A, Levin N. Biochemical and hormonal alterations in chronic renal failure. Ed: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, The Principles and Practice of Nephrology 2nd edition. pp. 596-603, Mosby , London, 1995.

19. Pereira BJ. Introduction: new perspectives in chronic renal insufficiency. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2000;36(6 Suppl 3):1-3.

20. Winearls C. Clinical evaluation and manifestations of chronic renal failure. Ed: Johnson RJ, Feehally J, Comprehensive Clinical Nephrology. pp. 68, Mosby, London, 2000.
21. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? American journal of kidney diseases. 1998;32(5):5-13.
22. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Kidney International. 2003;63:105-10.
23. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. Scandinavian journal of urology and nephrology. 2004;38(5):405-16.
24. Orth SR, Stöckmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro icwM, Kreusser W, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. Kidney international. 1998;54(3):926-31.
25. United States Renal Data System. Causes of death. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1998;32(2):81-8.
26. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. Seminars in nephrology. 2001;21(2):146-56.
27. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. Seminars in dialysis. 2002;16(2):111-7.
28. Beddhu S, Kimmel PL, Ramkumar N, Cheung AK. Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). American Journal of Kidney Diseases. 2005;46(4):577-86.
29. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2000;15:92-6.

30. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1998;32(5):S142-56.
31. Lowrie E, Lew N. Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: Relationships among them and to death risk. Seminars in nephrology. 1992;12(3):276-83.
32. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, T ALP I, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. Kidney international. 2004;65(3):1009-16.
33. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. Blood purification. 2000;19(1):53-61.
34. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller H, Böger RH. Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. Kidney International. 2001;59:S9-S13.
35. Passauer J, Pistrosch F, Büssemaker E, Lässig G, Herbrig K, Gross P. Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(4):959-65.
36. Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2001;16(11):2135-7.
37. Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. European journal of clinical investigation. 1997;27(2):97-108.
38. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. Advances in renal replacement therapy. 1997;4(3):194-211.
39. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. The American journal of the medical sciences. 2003;325(4):209-13.

40. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *The Lancet*. 1999;354(9176):407-13.
41. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Seminars in nephrology*. 2002;22(6):459-73.
42. Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, Carpenter JP, Golden M, Khalapyan T, et al. Bone formation in carotid plaques a clinicopathological study. *Stroke*. 2002;33(5):1214-9.
43. 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. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(2):218-23.
44. Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *American journal of kidney diseases*. 2003;41(3):S96-S9.
45. 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. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;31(4):607-17.
46. Levey AS. Clinical practice. Nondiabetic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2002;347(19):1505-11.
47. Huting J, Kramer W, Reitingner J, Kuhn K, Wizemann V, Schutterle G. Cardiac structure and function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: influence of blood purification and hypercirculation. *Am Heart J*. 1990;119(2):344-52.
48. Grabe DW. Update on clinical practice recommendations and new therapeutic modalities for treating anemia in patients with chronic kidney disease. *American journal of health-system pharmacy*. 2007;64(13).
49. Türkmen F. Hemodiyaliz Seminerleri El Kitabı 1. Baskı. ss. 52-67, Deniz Ofset Matbaacılık, İstanbul, 2002.

50. Depner T, Beck G, Daugirdas J, Kusek J, Eknoyan G. Lessons from the Hemodialysis (HEMO) Study: an improved measure of the actual hemodialysis dose. American journal of kidney diseases. 1999;33(1):142-9.
51. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji el kitabı 4. Baskı. ss. 243-251, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007.
52. Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. American journal of nephrology. 1997;17(3-4):289-98.
53. Arık N. Nefroloji Kitabı 1. Baskı, Deniz Matbacılık, İstanbul. 2001.
54. Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz El Kitabı. ss. 108-122, Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri, 1997.
55. Sever M. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Seçenekleri. ss 10-25, Türk Böbrek Vakfı Yayınları, İstanbul, 1997.
56. Sorkin M, Diaz-Buxo J. Physiology of peritoneal dialysis. Handbook of Dialysis pp 92-120, Little Brown and Company, Boston, 1994.
57. Alex D, Cameron S, Grunfeld J. Oxford textbook clinical nephrology. Vol. 3. Oxford University Press, Newyork, 1988.
58. Bakewell AB, Higgins RM, Edmunds ME. Quality of life in peritoneal dialysis patients: decline over time and association with clinical outcomes. Kidney international. 2002;61(1):239-48.
59. Aydın Z. SAPD Hemşireler için El Kitabı. Eczası Başı-Baxter, İstanbul, 1998.
60. Valderrábano F, Jofre R, López-Gómez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. American Journal of Kidney Diseases. 2001;38(3):443-64.
61. Kolbakır F. Vasküler Girişim Yolu. Ed: Akpolat T, Utaş C, Hemodiyaliz Hemşiresi El Kitabı. Güzel Sanatlar Matbaası, İstanbul, 2000.
62. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. New England Journal of Medicine. 1999;341(23):1725-30.

63. Morris P, Knechtle SJ. Kidney transplantation-principles and practice: Elsevier Health Sciences; 2013.
64. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991;83(3):1107-9.
65. Hamm CW. New serum markers for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(9):607-8.
66. Adams J, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993;88(2):750-63.
67. Newby LK, Ohman EM. The Role of the Troponins and Other Markers of Myocardial Necrosis in Risk Stratification. Ed: Topol EJ, *Acute Coronary Syndromes Second Edition* pp 329, Marcel Dekker, Newyork, 2000.
68. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clinical Chemistry*. 1976;22(2):173-5.
69. Urdal P, Urdal K, Strømme J. Cytoplasmic creatine kinase isoenzymes quantitated in tissue specimens obtained at surgery. *Clinical chemistry*. 1983;29(2):310-3.
70. Gök H. Akut koroner sendromların tanısında yeni biyokimyasal markerler. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*. 2001;1:20-32.
71. Apple F, Preese L. Creatine Kinase-Mb-Detection Of Myocardial-Infarction And Monitoring Reperfusion. *Journal of Clinical Immunoassay*. 1994;17(1):24-9.
72. Galen RS, Reiffel JA, Gambino SR. Diagnosis of acute myocardial infarction: Relative efficiency of serum enzyme and isoenzyme measurements. *Jama*. 1975;232(2):145-7.
73. Ström S, Bendz R. Serum creatine kinase (CK) activity after M-subunit inhibition in patients with atypical CK isoenzymes—a comparison to findings in acute myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta*. 1983;132(1):73-81.

74. Apple F, Preese L, Bennett R, Fredrickson A. Clinical and analytical evaluation of two immunoassays for direct measurement of creatine kinase MB with monoclonal anti-CK-MB antibodies. *Clinical chemistry*. 1988;34(11):2364-7.
75. Schwartz JG, Brown RW, McMahan CA, Gage CL, Herber SA. Clinical and analytical evaluation of different methods for measurement of creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem*. 1989;35(1):130-4.
76. Gambhir D, Gambhir J, Sudha R. Role of cardiac troponins for risk stratification in unstable coronary artery disease. *Indian heart journal*. 1999;51(1):35.
77. Lindhout DA, Sykes BD. Structure and dynamics of the C-domain of human cardiac troponin C in complex with the inhibitory region of human cardiac troponin I. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(29):27024-34.
78. Singh V, Martinezclark P, Pascual M, Shaw ES, O'Neill WW. Cardiac biomarkers—the old and the new: a review. *Coronary artery disease*. 2010;21(4):244-56.
79. Lewandrowski K, Chen A, Januzzi J. Cardiac markers for myocardial infarction. A brief review. *American journal of clinical pathology*. 2002;118:S93-9.
80. Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clinica chimica acta*. 1999;284(2):161-74.
81. Karciauskaite D, Grybauskiene R, Statkeviciene A, Auskalniene R. Comparison of clinical performance of troponin T and troponin I in diagnosing acute myocardial infarction. *Medicina*. 2003;40(5):439-45.
82. Katrukha AG, Bereznikova AV, Filatov VL, Esakova TV, Kolosova OV, Pettersson K, et al. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clinical chemistry*. 1998;44(12):2433-40.
83. Apple FS. Clinical biomarkers of cardiac injury: cardiac troponins and natriuretic peptides. *Toxicologic pathology*. 2006;34(1):91-3.
84. Sheehan P, Vasikaran S. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clinical biochemist reviews*. 2001;22(2):53-65.

85. Thygesen K AJ, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. et al. Üçüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımı. Türk Kardiyol Dern Arş. 2013;3:129-45.
86. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. American heart journal. 1987;113(6):1333-44.
87. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. Clinical chemistry. 1992;38(11):2203-14.
88. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. Clinical chemistry. 1997;43(3):476-84.
89. Green GB, Li DJ, Bessman ES, Cox JL, Kelen GD, Chan DW. The prognostic significance of troponin I and troponin T. Academic emergency medicine. 1998;5(8):758-67.
90. Michielsen EC, Diris JH, Kleijnen VW, Wodzig WK, Van Dieijen-Visser MP. Investigation of release and degradation of cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. Clinical biochemistry. 2007;40(12):851-5.
91. Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Dalluge J, et al. Standardization of cardiac troponin I assays: round robin of ten candidate reference materials. Clinical chemistry. 2001;47(3):431-7.
92. Swaanenburg JC, Visser-VanBrummen PJ, DeJongste MJ, Tiebosch AT. The content and distribution of troponin I, troponin T, myoglobin, and alpha-hydroxybutyric acid dehydrogenase in the human heart. American journal of clinical pathology. 2001;115(5):770-7.
93. Vallins WJ, Brand NJ, Dabhade N, Butler-Browne G, Yacoub MH, Barton PJ. Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction. FEBS letters. 1990;270(1-2):57-61.
94. Haider KH, Stimson W. Cardiac troponin-I: a biochemical marker for cardiac cell necrosis. Disease markers. 1993;11(5-6):205-15.

95. Larue C, Calzolari C, Bertinchant J, Leclercq F, Grolleau R, Pau B. Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry*. 1993;39(6):972-9.
96. Gallon CE. Current techniques for the study of troponin I phosphorylation in human heart. *Journal of muscle research and cell motility*. 2008;29(6-8):169-72.
97. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;102(11):1221-6.
98. Apple FS. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clinical chemistry*. 1999;45(1):18-20.
99. Tate JR, Heathcote D, Rayfield J, Hickman PE. The lack of standardization of cardiac troponin I assay systems. *Clinica chimica acta*. 1999;284(2):141-9.
100. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive care medicine*. 2001;27(6):959-61.
101. Katrukha A, Bereznikova A, Filatov V, Esakova T. Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 1999;37(11-12):1091-5.
102. Fredericks S, Chang R, Gregson H, Bewick M, Collinson PO, Gaze D, et al. Circulating cardiac troponin-T in patients before and after renal transplantation. *Clinica chimica acta*. 2001;310(2):199-203.
103. Ellis K, Dreisbach AW, Lertora JJ. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *Southern medical journal*. 2001;94(10):993-7.
104. Gerhardt W, Ljungdahl L. Troponin T: a sensitive and specific diagnostic and prognostic marker of myocardial damage. *Clinica chimica acta*. 1998;272(1):47-57.
105. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann H-P, Neumann KH, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2000;102(16):1964-9.

106. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1999;59(sup230):132-42.
107. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(5):321-8.
108. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *European journal of heart failure*. 2004;6(3):261-8.
109. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *American heart journal*. 1998;135(5):914-23.
110. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332(6159):78-81.
111. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *European Journal of Heart Failure*. 2004;6(3):257-60.
112. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2003;4(2):72-80.
113. Clerico A, Ry SD, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2002;40(4):371-7.
114. Levy J, Morgan J, Brown E. SDBH komplikasyonları: Kardiovasküler hastalık. *Oxford Diyaliz El Kitabı*. ss. 474-84, Nobel Kitapevi, İstanbul, Türkiye, 2002.
115. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart*. 1996;76(2):129-36.
116. Raymond I, Groenning B, Hildebrandt Py, Nilsson J, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-

terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*. 2003;89(7):745-51.

117. Vesely DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2003;285(2):167-77.

118. Yap LB. B-type natriuretic peptide and the right heart. *Heart failure reviews*. 2004;9(2):99-105.

119. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992;130(1):229-39.

120. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Current opinion in critical care*. 2004;10(5):336-41.

121. Lopez MJ, Wong SK-F, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, et al. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature*. 1995;378(6552):65-8.

122. Burrell LM, Lambert HJ, Baylis P. Effect of atrial natriuretic peptide on thirst and arginine vasopressin release in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1991;260(3):475-9.

123. Steele M, Gardner D, Xie P, Schultz HD. Interactions between ANP and ANG II in regulating blood pressure and sympathetic outflow. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1991;260(6):1145-51.

124. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *The American journal of cardiology*. 2002;90(3):254-8.

125. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(7):1508-15.

126. Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;46(1):35-44.
127. Osajima A, Okazaki M, Kato H, Anai H, Tsuda Y, Segawa K, et al. Clinical significance of natriuretic peptides and cyclic GMP in hemodialysis patients with coronary artery disease. *American journal of nephrology*. 2001;21(2):112-9.
128. 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(1):41-8.
129. Haug C, Metzele A, Steffgen J, Grünert A. Changes in brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations during hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Hormone and metabolic research*. 1994;26(05):246-9.
130. McCullough PA, Kuncheria J, Mathur VS. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 7:S3-s12.
131. <https://organgiris.saglik.gov.tr/Login.aspx?ReturnUrl=%2f/> erişim tarihi: 15.06.2016.
132. Gilmore J. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations-2006 updates. *Nephrology Nursing Journal*. 2006;33(5):487.
133. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Yayınları; 2001.
134. Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, Mion MM, Ruzza L, Barchita A, et al. Effect of a dialysis session on the prognostic values of NT-proBNP, troponins, endothelial damage and inflammation biomarkers. *JN journal of nephrology*. 2010;23(4):465.
135. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;175(6):611-7.

136. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(2):345-53.
137. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. *Clinical Chemistry*. 2004;50(6):1071-4.
138. 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. *Clinical chemistry*. 2004;50(12):2279-85.
139. Goetze JP, Jensen G, Møller S, Bendtsen F, Rehfeld JF, Henriksen JH. BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *European journal of clinical investigation*. 2006;36(1):8-15.
140. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *American journal of kidney diseases*. 2005;46(4):610-20.
141. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus H, Giannitsis E, et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *European journal of clinical investigation*. 2007;37(5):350-6.
142. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giacone G, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clinic Proceedings*. 2001;76(11):1111-9.
143. Sommerer C, Hecke S, Schwenger V, Katus H, Giannitsis E, Zeier M. Cardiac biomarkers are influenced by dialysis characteristics. *Clinical nephrology*. 2007;68(6):392-400.

144. Laveborn E, Lindmark K, Skagerlind M, Stegmayr B. NT-proBNP and troponin T levels differ after haemodialysis with a low versus high flux membrane. *The International journal of artificial organs*. 2015;38(2):69-75.
145. Koycheva RY, Cholakov V, Andreev J, Penev M, Iliev R, Nancheva K, et al. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Asymptomatic Hemodialysis Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2016;4(1):59.
146. Dautin G, Boudjeltia S, Soltani Z, Gambert P, Duvillard L. The changes in NT-proBNP plasma concentrations during dialysis are highly dependent of the dialysis membrane ultrafiltration coefficient. *Clinica chimica acta*. 2007;376(1):237-9.
147. Resić H, Ajanović S, Kukavica N, Mašnić F, Ćorić A. Plasma levels of brain natriuretic peptides and cardiac troponin in hemodialysis patients. *Bosn J Basic Med Sci*. 2009;9(2):137-41.
148. Dasselaar JJ, Slart RH, Knip M, Pruijm J, Tio RA, McIntyre CW, et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(2):604-10.
149. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker CS, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(1):19-26.
150. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem*. 1995;41(12):1710-5.
151. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88(1):101-6.
152. 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(23):2941-5.

153. Assa S, Gansevoort RT, Westerhuis R, Kobold ACM, Voors AA, de Jong PE, et al. Determinants and prognostic significance of an intra-dialysis rise of cardiac troponin I measured by sensitive assay in hemodialysis patients. *Clinical Research in Cardiology*. 2013;102(6):439-45.
154. Tun A, Khan I, Win M, Hussain A, Hla T, Wattanasuwan N, et al. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase-MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. *Cardiology*. 1999;90(4):280-5.
155. Deleaval P, Descombes E, Magnin J, Martin P, Fellay G. Differences in cardiac troponin I and T levels measured in asymptomatic hemodialysis patients with last generation immunoassays. *Nephrologie & therapeutique*. 2006;2(2):75-81.
156. Wayand D, Baum H, Schätzle G, Schärf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clinical chemistry*. 2000;46(9):1345-50.
157. Lippi G, Tessitore N, Montagnana M, Salvagno GL, Lupo A, Guidi GC. Influence of sampling time and ultrafiltration coefficient of the dialysis membrane on cardiac troponin I and T. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008;132(1):72-6.
158. Ingeç M, Oguz EG, Yildirim T, Ulas T, Horoz M. The effect of hemodialysis on cardiac enzyme levels and echocardiographic parameters. *The International journal of artificial organs*. 2014;37(7):513-20.
159. Ulas T, Apucu G, Paksoy F, Dal M. Diyabetik ve Nondiyabetik Kronik Böbrek Yetersizliği Hastalarında Hemodiyaliz Öncesi ve Sonrası Troponin-I Düzeylerinin Karşılaştırılması. *Düzce Tıp Dergisi*. 2012;14(3):11-4.
160. McCann VJ, Knuiman MW, Stanton KG, Winter MG. Mortality and coronary heart disease in diabetes mellitus. *Australian journal of public health*. 1994;18(1):92-5.
161. Fava S, Azzopardi J, Agius-Muscat H. Outcome of unstable angina in patients with diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1997;14(3):209-13.

162. Löwbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA, Norrman R, Hulting J, Gutierrez A. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14(8):1948-55.
163. Choy JB, Armstrong PW, Ulan RA, Campbell PM, Gourishankar S, Prosser CI, et al. Do cardiac troponins provide prognostic insight in hemodialysis patients? *The Canadian journal of cardiology*. 2003;19(8):907-11.



