

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**REZİDÜEL BÖBREK FONKSİYONLARI OLAN PERİTON
DİYALİZİ HASTALARINDA SERUM N-TERMINAL
PROBRAIN NATRİÜRETİK PEPTİT (NT-PROBNP),
NÖTROFİL GELATİNASE-ASSOCIATED LIPOCALIN
İLİŞKİLİ PROTEİN(NGAL) VE FIBROBLAST GROWTH
FACTOR(FGF23) İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Derya ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

MALATYA 2012

TEŞEKKÜRLER

Yetişmemde büyük emeği ve fedakarlığı olan annem ve babama,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlanmasında destek ve değerli katkılarını
esirgemeyen tez danışman hocam **Prof. Dr. Hülya Taşkapan'** a

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve destekten dolayı, birlikte
çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve
personele, teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği tanımı, evreleri ve nedenleri.....	4
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinin fizyopatolojisi ve klinik özellikleri.....	5
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde üre ve kreatin metabolizması.....	5
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde kalsiyum ve fosfat metabolizması.....	7
2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi.....	7
2.5.1. Böbrek Hastalığının Önlenmesine Yönelik Tedaviler.....	8
2.5.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Konservatif ve Nutrisyonel Tedavi... ..	9
2.5.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri.....	12
2.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Görülen Kardiyovasküler Bozukluklar... ..	14
2.6.1. Hipertansiyon.....	14
2.6.2. Ateroskleroz.....	15
2.6.3. Myokard Fonksiyon Bozukluğu.....	15
2.6.4. Perikadit.....	15
2.7. Kardiyovasküler Hastalıkların KBY’li Hastaların Morbidite ve Mortalitesi Üzerine Olan Etkileri.....	15
2.8. Kronik Periton Diyalizinin Tarihçesi ve Esasları.....	16
2.9. Kronik Periton Diyalizi Tipleri.....	17
2.10. Kronik Periton Diyalizinde Hasta Seçim Kriterleri.....	18
2.11. Kronik Periton Diyalizindeki Akut ve Kronik Komplikasyonlar.....	19
2.12. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin).....	21
2.13. PRO BNP.....	24
2.14. Fibroblast Growth Faktör 23.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	37
6. ÖZET.....	43
7. SUMMARY.....	45
8. KAYNAKLAR.....	47

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kronik böbrek hastalığının evreleri.....	4
Tablo 2: Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri.....	5
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun ilk değerlendirmesinin istatistiksel olarak Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4: ProBNP değeri 1000pg/ml'nin altında olan hasta grubu ile 1000pg/ml'nin üstünden olan hasta grubunun istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	32
Tablo 5: Pro BNP değeri 1000'in altında olan hastaların birinci değerlendirmelerinin iki ayrı ölçümüne dair istatistiksel analiz.....	34
Tablo 6: Pro BNP değeri 1000'in üstünde olan hastaların birinci değerlendirmelerinin iki ayrı ölçümüne dair istatistiksel analiz.....	35
Tablo 7: Multivariate analizinde başlangıç serum NGAL düzeyini etkileyen faktörler.....	36
Tablo 8: Multivariate analizinde 3.ayda ölçülen serum NGAL düzeyini etkileyen faktörler.....	36

KISALTMALAR

NGAL	: Neytrophil Gelatinase Associated Lipocalin
FGF23	: Fibroblast Growth Factor 23
NT-ProBNP	: N Terminal pro Brain Natriüretik Peptid
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
PTH	: Parathormon
HLA	: Human Leucocyte Antigen
LDL	: Low Density Lipoprotein
HDL	: High Density Lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
MI	: Miyokard İnfarktüsü
KVS	: Kardiyovasküler Hastalık
HT	: Hipertansiyon
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
CAPD	: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
APD	: Automated Peritoneal Dialysis, Otomatik Periton Diyalizi
CCPD	: Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis, Sürekli Siklik Periton Diyalizi
NPD	: Nightly Peritoneal Dialysis, Gece Periton Diyalizi
TPD	: Tidal Peritoneal Dialysis, Dalgasal Periton Diyalizi
IPD	: Intermittend Peritoneal Dialysis, Aralıklı Periton Diyalizi
RAA	: Renin Anjiotensin Aldosteron
BUN	: Kan Üre Azotu
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
PD	: Periton Diyalizi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bir kişide anjina pektoris geliştiğinde serum troponin ölçümü hızlıca akut myokard enfarktüsünün tanınmasında ve mortalitede dramatik azalma sağlanmasında fayda sağlar. Buradan yola çıkarak benzer bir ölçeğin olup olmadığı akut böbrek hasarının belirlenmesinde araştırılmıştır. Akut böbrek hasarı genellikle asemptomatiktir. Tanı, %5 oranında servis veya yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda serum kreatin seviyesinin ölçümüne dayanır. Maalesef serum kreatin seviyesi akut böbrek hasarında geç ortaya çıkan ve tam güvenilemeyen bir belirteçtir. Bazı hayvan çalışmalarında, serum kreatin seviyesinin yükselmeye başlamasından çok önce akut böbrek hasarını önleyebilecek ve/veya tedavi edebilecek birkaç müdahale tanımlanmıştır. Akut böbrek hasarı birçok böbrek dışı komplikasyonda major risk faktörü olup aynı zamanda da kendi başına yüksek mortalite hızına katkıda bulunmaktadır (1).

Akut böbrek hasarında erken teşhis için biomarkır geliştirme çabası ve bunun sonuçları güçlü çağdaş araştırmalarda yerini almıştır. Gerçekten de akut böbrek hasarındaki erken stres cevabının anlaşılması ile birçok potansiyel biomarkır açığa çıkmıştır. Nötrofil gelanitase lipocalin ilişkili protein(NGAL) bunlardan biridir (1).

Preklinik hayvan modellenli çalışmalarda, akut böbrek hasarında NGAL (lipocalin 2 olarak da bilinir) ın çok önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca NGAL, yine hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda iskemik veya nefrotoksik akut böbrek hasarından sonra en çok üretilen proteinlerden biri olarak belirtilmiştir(1).

NGAL proteini böbrek hasarından sonra kanda ve idrarda kolayca tespit edilebilmesi nedeni ile akut böbrek hasarında non invazif bir biomarkır olarak tanımlanmaktadır. İdrar ve serum NGAL seviyelerinin akut böbrek hasarlı hastalarda

serum kreatin seviyeleri ve böbrek biyopsileri ile korele olması NGAL'ın sensitif bir belirteç olduğunun göstergesidir(1).

Kronik böbrek hastalığı artan sıklığı ile yaygınlaşmaktadır. Öte yandan kronik böbrek hastalığı ile ilişkili bir dizi ek hastalık yetmezliğin ilerlemesine neden olmaktadır ve prognozu kötüleştirmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin progresyonu ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi yüksek riskli hastaların tanımlanmasını ve gerekli hastalarda daha yoğun tedavi verme olanağını tanımaktadır. Erken uyarı veren belirteçlerin tanımlanması kronik böbrek hastalığının patogenezi ve progresyonunun anlaşılmasında fayda sağlayabilir.

Plazma Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF23) konsantrasyonu kronik böbrek yetmezliğinin seyrinde güçlü bir risk faktörü ve belirteçdir. FGF 23; barsak, kemik ve böbreklerde fosfat seviyesinin dengesini ayarlayan bir fosfatondur. FGF23, hipofosfatemide, 1-25 dihidroksi vitamin D ve osteomalazi ile bağlantılıdır. FGF 23 geni inaktif hale getirilmiş farelerde hiperfosfatemide ve yüksek konsantrasyonlarda 1-25 dihidroksi vitamin D düzeyleri görülmüştür. Böbrek fonksiyonlarında azalma meydana geldikçe buna paralel olarak FGF 23 ün arttığı gözlenmiştir. Diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda FGF 23 yüksekliğinin sol ventrikül hipertrofisi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında artan FGF 23 konsantrasyonlarının diyaliz tedavisinin ilk yılındaki mortalite artışı ile bağlantısı tespit edilmiştir (2).

Yine son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların fazla olmasından ötürü sistolodiastolik fonksiyonların ve hastaların mortalite tahminlerinde N-Terminal pro Brain Natriüretik Peptid önemli bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. BNP ventriküler miyositlerden salınan duvar gerilimi, kalp yetmezliği, kardiyak hipertrofi ve disfonksiyonunda artan bir moleküldür (3,4). Genel popülasyonda yapılan çalışmalar diğer natriüretik peptidlere göre BNP nin sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyonunu göstermede daha güçlü bir marker olduğunu göstermiştir (5). Mallamaci ve arkadaşları kardiyak natriüretik peptidlerin, özellikle BNP nin diyaliz hastalarındaki sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyonun tanısında sensitif bir molekül olduğunu göstermiştir(6).

Ciddi hipervoleminin, inflamasyona ve sitokin üretiminde artışa neden olmasından dolayı böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırdığı bilinmektedir.

Residüel böbrek fonksiyonu olan hastalarda bir pilot çalışma olarak planladığımız bu çalışmada Cockcroft-Gault ve Modification of Diet in Renal Disease

Study form  lleri ile hesaplanan tahmini glomer  ler filtrasyon hızı benzer olan ciddi hipervolemik periton diyalizi hastaları ile vol  m kontrol   daha iyi olan periton diyalizi hastalarını 3 ay aralıklı iki   l  m ile serum NGAL d  zeyleri y  n  nden karşılaştırmayı planladık. NT-ProBNP d  zeyleri 1000 pg/ml   zerinde olan (hipervolemik grup) hastalar ile NT-ProBNP d  zeyleri 1000 pg/ml altında olan hastalar 3 ay aralıklı iki   l  m ile serum NGAL, sol ventrik  l diyastol sonu   apı, sol atrium   apı, aort k  k   genişliği, rezid   idrar miktarı y  n  nden karşılaştırılması ve serum NGAL d  zeylerinin belirleyicilerinin saptanması ama  landı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı, Evreleri ve Nedenleri

Kronik böbrek yetmezliği; Üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) <60 ml/dak./1.73 m² olması durumu, böbrek hasarı ise patolojik anormalliklerin veya hasar göstergeleri(kan veya idrar testleri veya görüntüleme yöntemleri)nin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Klinik açıdan kronik böbrek yetmezliği, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir (7). Böbrek yetmezliğinin değişik evreleri Tablo 1’de, kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedenleri de Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1 Kronik böbrek hastalığının evreleri (7).

EVRE	TANIM	GFR(ml/dak/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60 – 89
3	Orta derece azalmış GFH	30 – 59
4	Ciddi derece azalmış GFH	15 – 29
5	Böbrek yetmezliği	< 15
5D	Diyalizde böbrek yetmezliği	< 15

Tablo 2. Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri (7).

HASTALIK	AVRUPA*	A.B.D.**	TÜRKİYE***
Diyabetes Mellitus	12	44,9	21,9
Hipertansiyon	10	26,8	14,8
Glomerulonefrit	25	8,8	19,3
Kistik Böbrek Hastalığı	8	2,3	5,0
Ürolojik nedenler	19	1,7	7,1
Diğer nedenler	11	11,1	7,8
Etyolojisi belirsiz	15	4,3	23,8

*: EDTA Registry 1985-1987, **: USRDS Annual Report 1995-2000, ***: TND Registry 2001

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Fizyopatolojisi ve Klinik Özellikleri

Canlılarda böbrek dokusunda azalma olduğu zaman geri kalan nefronlarda bir adaptasyon oluşur. Sağlam kalan nefronlarda büyüme ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) artma olur. Nefrektomiye takiben geri kalan böbrek dokusu renal plazma akımının %80'ini alır. Hücre kitlesindeki en belirgin artma proksimal tübüllerde olmasına rağmen tüm nefronlar hipertrofiye uğrar. Tek nefron glomerüler filtrasyon hızını artırarak diğer nefronların yapamadığı görevi yüklenmiş olur. Hayvan deneylerinde böbreğin bir kısmının çıkarılmasını takiben geri kalan böbrekte büyüme, glomerüler hipertrofi ve GFH'da artma olmaktadır. GFH'daki artmanın olduğu nefronlarda intrakapiller basınç artmıştır. İntrakapiller basıncın artması bu nefrondan filtre olan protein miktarının da artmasına neden olmaktadır. Ayrıca renin anjiyotensin sistemi devamlı olarak aktif durumda bulunmaktadır. Anjiyotensinin kendisi ve diğer sitokinlerin bu bölgede artmış olması glomerüllerin tedrici olarak skleroza gitmesine neden olmaktadır. Glomerüldeki sklerozun ilerlemesini hızlandıran bazı faktörler vardır ki hastanın klinikteki takibi esnasında bu faktörlerin iyi bir şekilde kontrolü böbrek yetmezliğinin ilerleme hızını azaltmaktadır. Hiperlipidemi, sistemik hipertansiyon, proteinüri, yüksek protein ve fosforlu diyet belli başlı risk faktörleridir(8-10).

2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Üre ve Kreatinin Metabolizması

Daha çok iskelet kasında bulunan kreatin ve fosfokreatinden gelen kreatinin yapım hızı direkt olarak kas kitlesi ile ilgilidir. Az miktarda da etli gıdaların yenmesi

kreatin değerinde artmaya neden olur. Kreatinin yapım ve böbreklerden atılım hızı insanlarda oldukça sabit olup kadınlarda 9-27mg/kg/gün, erkeklerde ise 16-32mg/kg/gün'dür. Kreatin klirensi, klinikte GFH'yı ölçmek için sık kullanılan bir testtir. Kreatinin glomerüllerden szldkten sonra tübüllerden geri emilmez ve hatta bir miktar tübüler sekresyona uğrar. KBY ilerledikçe tübüler sekresyonun daha da arttığı ve idrar yolu ile atılan kreatinin %60'ının tübüler sekresyondan geldiği kabul edilmektedir. Tübüler sekresyon nedeni ile de GFH'yı tayinde kullanılan kreatin klirensi testinin KBY evresini tayinde ideal bir test olmadığı GFH'yı olduğu gerçek değerden daha yüksek göstererek bizi yanılttığı düşünülmektedir. Bu nedenle son zamanlarda GFH'nın tayininde bilhassa ileri evre böbrek yetmezliklerinde sistatin C tayininin daha doğru sonuç verebileceği bildirilmektedir. Ayrıca GFH 25-50ml/dak ya indiği zaman hastalarda spontan olarak bir iştahsızlık olmakta ve adale kitlesi azalmaktadır. Bu durumda kreatin yapımı da azalmaktadır. Bilhassa 60 yaşının üstündeki hastalarda bu durum daha belirgin olmaktadır. Hastanın kan kreatinin değerine bakarak böbrek fonksiyonları hakkında karar vermek doğru değildir. Hastanın beslenmesi ve adale kitlesinin durumuna bakarak kan kreatininin iki ayrı yüzü olduğu görülür. İyi beslenen ve adale kitlesi gelişmiş olan genç hastalarda kan kreatin değeri diyaliz öncesi 20-26mg/dl olabilir. Yapılan bir çok çalışmada üremik semptomları nedeni ile diyalize geç başlanan ve kan kreatin değeri 10mg/dl nin altında olan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir(11).

Protein metabolizmasının son ürünü olan üre, karaciğerde kompleks bir kimyasal reaksiyon sonucu oluşur. Üre yapım hızı protein katabolizma hızı, diyetle protein alımı ve karaciğer fonksiyonları ile ilişkilidir. Günde normalde 30 gr civarında üre oluşur ve aynı miktar böbreklerle atılır. Glomerülde filtre olan ürenin %50'si proksimal tüpler tarafından geri emilir, dehidratasyon veya dem gibi durumlarda tübüler reabsorbsiyon artar ve idrarla atılan üre miktarı azalır. Renal plazma akımının azaldığı konjestif kalp yetmezliği veya kardiyak sorunları olan hastalarda üre değerindeki artma kreatin değerine göre daha fazla olmaktadır. Aynı durum hastada infeksiyon, gastrointestinal kanama, aşırı proteinli gıda alımı ve dehidratasyon olduğu durumlarda da söz konusudur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda üre ve kreatin değeri arasında bir oran vardır. Örneğin kreatin değeri 10 mg ise üre 80-100 mg arasında olmalıdır. Açlıkta, adale zedelenmesi durumlarında (rneğin crush send.) malnutrisyon veya çok az proteinli gıda alımında ise kreatindeki yükselme üreye göre daha fazla olacaktır. Bu nedenle KBY hastalarında böbrek fonksiyonlarının

bozulmasına neden olan araya giren faktörleri bulmak ve nedene yönelik tedaviyi planlayabilmek için üre ve kreatinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir(12).

2.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması

GFH düşmeye başladığı andan itibaren renal tübüllerden fosfor atılımı azalır. Kanda fosfor artınca serum kalsiyum değeri düşer ve kalsiyum ile fosfor arasındaki denge korunmaya çalışılır. Serum iyonize kalsiyum değerinin düşmesi ve hiperfosfatemide parathormon(PTH) salınımını uyarıp PTH'nın fosfatürik etkisi ile böbreklerden fosfor atılımını artırarak ve yeni bir denge kurarak kandaki serum fosforunu normal sınırlarda tutmaya çalışır. Bu durum GFH normalin %30'una düşünceye kadar devam eder, ancak bu düzeyden sonra geride kalan sağlam nefronların günlük atılması gereken fosfor miktarını atmaya yeterli olmadıkları ve serum fosfor miktarının yükselmeye başladığı görülür. Aynı zamanda böbrek fonksiyonlarındaki düşme ile birlikte böbrek tarafından sentez edilmekte olan 1.25 dihidroksi vitamin D₃ azalmaya başlar. GFH 25ml/dak nın altına indiği zaman 1-25 dihidroksikolekalsiferol yapımı aşırı olarak azalır, bağırsaklarda kalsiyum emilimi yeterli miktarda olmayacağından hipokalsemi gelişir. Bu evrede hastaların laboratuvar incelemelerinde hipokalsemi, hiperfosfatemide ve PTH düzeylerinde belirgin artma tespit edilir. PTH'nın aşırı yapımı, vitamin D sentezinin azalması ve kronik metabolik asidozun varlığı hastalarda kemik sorunlarının oluşmasına neden olur. Paratiroidlerin aşırı stimülasyonu sonucu paratiroid bezlerde hiperplazi ve daha ileri dönemlerde de özellikle diyaliz hastalarında 5 yıldan sonra paratiroid bezlerde adenomlar oluşabilmektedir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe PTH'ya karşı bir direnç gelişir. En sık karşımıza çıkan sorun fazla miktarda kemik yıkımı nedeni ile oluşan renal osteodistrofidir. Hastalardaki belli başlı kemik problemleri osteitis fibroza sistika, osteomalazi, osteoskleroz ve bilhassa çocuklarda görülen kemik büyümesinde bozulmadır(13).

2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

Kronik böbrek hastalığı genellikle ilerleyicidir. Renal hastalığın yanı sıra eşlik eden ve orijinal renal hastalığa özgü olmayan sekonder faktörlerde yetmezliğin ilerleme hızının belirlenmesinde önem taşır. Bu faktörlerin belli başlıları; sistemik hipertansiyon, intraglomerüler hipertansiyon, kalsiyum fosfatın intrarenal depolanması ve hiperlipidemi olarak özetlenebilir. Bunlara yönelik tedbirler böbrek hastalığının progresyonunun önlenmesinde önem taşır.

2.5.1. Böbrek Hastalığının Önlenmesine Yönelik Tedaviler

Diyet proteininin kısıtlanması: Protein yüklenmesinin hem hormonal hem de intrarenal faktörlerin etkisi ile glomerüler hiperfiltrasyona neden olduğu gerekçesi ile diyet proteininin kısıtlanmasının böbrek yetmezliğinin ilerleme hızını yavaşlattığı düşünülür. Protein kısıtlaması ile böbrek hastalığının progresyonu arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar herkesçe kabul görmüş değildir. Bugünkü bilgiler ışığında nondiyabetik olgularda 0.8-1.0gr/kg/gün miktarında yüksek biyolojik değere sahip protein tüketimi uygun olabilir(14).

Antihipertansif tedavi: Antihipertansif tedavinin hem diyabetik hem de nondiyabetik hastalarda böbrek yetmezliğinin progresyonunu yavaşlattığı bilinmektedir. Kronik böbrek hastalarındaki hedef kan basıncı değeri 130/85 mm/Hg'nın altıdır. Proteinürik olgularda ise 125/75 mm/Hg altı hedeflenir. Proteinürik olgularda kullanılan antihipertansif ajanın etkin kan basıncı kontrolü sağlamasının yanı sıra renal protektif etkiye sahip olması da istenir. Hem diyabetik hem de nondiyabetik modellerde anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda bunların spesifik renal koruyucu etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Anjiotensin reseptör blokerlerinin de aynı etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar her geçen gün artmaktadır(15).

Antilipemik tedavi: Deneysel modellerde hiperkolesteroleminin böbrek yetmezliğini hızlandırabileceği, antilipemik yaklaşımlarında progresyonu önleyebileceği gösterilmiştir. Özellikle diyabetik nefropati progresyonunda dislipidemisinin önemi belirtilmektedir.

Fosfat retansiyonunun önlenmesi: Fosfat retansiyonu böbrek yetmezliğinin sonucu olmakla birlikte interstisyumda kalsiyum fosfat birikiminin inflamatuvar reaksiyon ve fibrozisi tetiklediği bilinmektedir. Diyetle fosfat kısıtlaması ve fosfor bağlayıcı tedaviler önerilmekle birlikte ne ölçüde böbrek yetmezliğini engellediği konusunda yeterince klinik veri yoktur(16).

Metabolik asidozun önlenmesi: Nefron başına düşen asit atılımı glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça artar. Beraberinde amonyak atılımı da artar ki bu da tubulointerstisyel hasar ile birlikte seyreder. Bu nedenle asidozun erken dönemde düzeltilmesinin yararı olduğu düşünülmektedir.

2.5.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Konservatif ve Nutrisyonel Tedavi

Anemi tedavisi: Üremik aneminin pek çok sebebi vardır ancak en sık neden normokrom normositer anemiye neden olan eritropoetin yetersizliğidir. Eritropoetin eksikliği anemiye sebep olmakla birlikte diyaliz hastalarında morbidite ve mortaliteyi artıran kardiyovasküler hastalıklara neden olabilmektedir. 1986 yılından beri kullanılan eritropoetin anemide tatmin edici tedavi hedeflerine ulaşılmasını sağlamıştır. Aneminin derecesi renal fonksiyon bozukluğunun derecesine paraleldir ve eritropoetin sentezi salınımında görülen düşüş en önemli nedendir. Diğer sebepler demir eksikliği, kan kaybı, folat eksikliği, kemik iliği fibrozisi yapan hiperparatiroidi, aliminyum toksisitesi ve eritropoezi suprese eden üremik toksinlerdir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalar vitamin ve mineral kaybetmeye eğilimlidir. Diyetteki kısıtlamalar, iştahsızlık, gastrointestinal sistemden olan kayıplar ve diyalize bağlı olarak demir, B12 ve folat eksikliği görülür. Bu nedenle tüm hastalara bu açıdan bakılmalı ve gerekli vitamin replasmanı yapılmalıdır. Eritropoetin direnci olanlarda C vitamini kullanılabilir(17).

Diyaliz üremi yüzünden kısalan eritrosit yaşam süresini, üremiyi düzelterek uzatır.

Androjenler sağlam kalmış böbrek dokusunda veya karaciğerde eritropoetin üretimini artırmak suretiyle eritropoezi ve eritrosit öncülerinin eritropoetine olan sensitivitesini artırır. Ancak kolestaz, virilizasyon, kas ve karaciğer hasarı gibi yan etkileri nedeni ile günümüzde klinik kullanımları oldukça sınırlandırılmıştır.

Önceleri sık kullanılan kan transfüzyonları eritropoetini baskılamaları, demir birikimine yol açmaları, virutik enfeksiyonlara neden olmaları ve hastaların HLA antijenleri ile temasına yol açarak renal transplant sonrası rejeksiyonu artırmaları nedeni ile daha dar endikasyonlarda uygulanmaktadırlar.

Eritropoetin böbrekte interstisyel ve peritübüler kapillerin endotel hücrelerinde sentez edilen glikoprotein yapısında bir hormondur. Kemik iliğinde eritrosit prekürsörlerinin differansiasyon, proliferasyon ve matürasyonunu uyarır. Genel olarak hemoglobin 11gr/dl nin altında olduğunda, semptomatik anemi geliştiğinde, kardiyovasküler, respiratuar ve fizik aktivitenin değerlendirilmesi sonucu başlanabilir. İntravenöz ya da subkutan olarak uygulanabilmekle beraber subkutan uygulamada yavaş emildiğinden dengeli bir eritropoetin düzeyi sağlanabilir. Başlangıç eritropoetin dozu 50-150IU/kg/hafta olarak diyaliz esnasında veya hemen sonrasında uygulanabilir. Tedavi başladıktan 2-4 hafta sonra hemoglobin değerindeki artış 0.7gr/dl den düşük ise

doz %50 artırılır. 4 haftalık sürede hemoglobin değeri 2.5gr/dl den fazla artar ise veya hedef hemoglobin değerine ulaşılır ise doz %25-50 azaltılır. Stabil bir hastada haftalık hemoglobin artışı 0.2-0.5 gr/dl dir. 300IU/kg/hafta dozuna rağmen hedef değere ulaşamıyor ise ya da hemoglobin değerini koruyabilmek amacı ile sürekli bu doza ihtiyaç duyulması halinde eritropoetin direncinden bahsedilir. Eritropoetin direncinin başlıca nedenleri; demir eksikliği, kan kaybı, infeksiyon, hiperparatiroidizm, aliminyum toksisitesi, B12 ve folat eksikliği, hemoliz, yetersiz diyaliz ve şişmanlıktır(17).

Eritropoetinin tedavisinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri; egzersiz intoleransında artma, periferik vasküler direçte artma, kan basıncında yükselme, anjina semptomlarında artma, myokardiyal iskemide azalma ve sol ventrikül iskemisinde azalmadır. Ayrıca hastaları yaşam kalitesini artırır, zihinsel fonksiyonlarının düzelmesinin sağlar, üremik kanama eğilimini azaltır, platelet fonksiyonlarını düzeltir, üremik kaşıntıyı azaltır, endokrin ve immün fonksiyonlarının düzelmesinin sağlar(17).

Anemi tedavisinde hastaların demir durumunun değerlendirilmesi son derece önemlidir. Hastaya demir tedavisine olan cevabı değerlendirilirken, eritropoetine olan cevabına da bakılmalıdır. Hastanın eritropoetin tedavisine olan cevabı iyi ise genelde yoğun demir tedavisine ihtiyacı yoktur günlük 200 mg elementer demir içeren oral preparatlar yeterlidir. Kontrol amaçlı hastalarda 3 ayda bir ferritin ve transferin saturasyonu bakılmalıdır. Herhangi bir ölçümde ferritin 200mg/dl nin altında ve transferin saturasyonu %20 nin altında ise eritropoetin cevabı gözden geçirilmelidir. Serum ferritin düzeyi 300ng/dl ve transferin saturasyonu %30 un altında ise yoğun demir tedavisi verilmelidir. Serum ferritini>1000 ise demir fazlalığı nedeni ile kullanımından kaçınılmalıdır(18).

Prediyaliz dönemindeki hastalarda oral demir uygulaması yeterli olur. Eritropoetin tedavisini takiben hematokrit düzeyleri normale gelinceye kadar her ay demir açısından hasta değerlendirilir ve ferritin düzeyi 150ng/ml nin üzerinde tutulmalıdır.

Periton diyaliz hastalarında ise eksternal kayıp olmadığından demir eksikliği nispeten hafif olup oral demir desteği yeterli olur. Bu hasta grubunda 6 ayda bir hasta demir düzeyi açısından değerlendirilmeli, ferritin <150ng/ml ve transferin saturasyonu <%20 ise oral demir tedavisi güçlendirilmelidir(19).

Üremik kemik hastalığı tedavisi: Üremik kemik hastalığı kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülen tüm metabolik kemik hastalıklarını içine alan bir

kavramdır. Glomerüler filtrasyon hızı 60-80 ml/dk iken üremik kemik hastalığı başlar, glomerüler filtrasyon hızı %25-30 un altına indiğinde ise belirgin hale gelir, böbrek yetmezliği ilerledikçe de şiddeti artar. Üremik kemik hastalığı yüksek döngülü ve düşük döngülü olarak iki sınıfa ayrılır. Sekonder hiperparatiroidizme bağlı osteitis fibrosa sistika ve mixed üremik lezyonlar yüksek döngülü grupta yer alırken; osteomalazi, adinamik ve aplastik kemik hastalığı düşük döngülü gruba girer.

Proteinden zengin gıdalar fosfordan da zengin olduğundan diyetle protein kısıtlanması hiperfosfateminin kontrolünde önerilmektedir. Hastaların negatif azot dengesine düşmemeleri için prediyaliz hastalarında 0,6 g/kg, hemodiyaliz hastalarında 1 g/kg ve periton diyalizi hastalarında ise 1,2 g/kg alınması önerilir. Diyet fosfat içeriğinin 800 mg/gün düzeyi ile sınırlandırılması sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesini önlemek açısından önerilmektedir.

Hastaların fosfor dengesini sağlamak adına bu denli sıkı kısıtlamalar yapılması malnutrisyon riski nedeni ile önerilmez. Bu nedenle fosfor bağlayıcı ajanların kullanımı sıklıkla gerekmektedir. Yemekle birlikte alınmaları halinde etkilerini tam olarak gösterebilirler. Aliminyum ve magnezyum tuzları kullanılan fosfor bağlayıcı ajanlardan bir tanesidir. Normalde bir insan 300 mg fosfor içeren bir öğün yediğinde bunun 75 mEq kadarı emilir iken beraberinde 75 mEq aliminyum aldığında fosfor emilimi yarıya düşer. Günümüzde bu tür fosfor bağlayıcıların kullanımı önerilmemektedir. Özellikle aliminyum tuzlarının osteomalazi, demans, mikrositer anemi, myopati gibi toksik etkileri gösterildiğinde artık sadece kalsiyum tuzlarının kullanılmadığı durumlarda geçici olarak kullanımı önerilmektedir. Aliminyum tuzları fosfor düzeyi 5,5 mg/dl altına gelinceye kadar ancak 4-6 haftayı geçmemek kaydı ile kullanılabilir(16).

Bu gün için en yaygın kullanılan fosfor bağlayıcılar kalsiyum tuzlarıdır. Bu ajanlar aynı zamanda hastalarda pozitif kalsiyum dengesinin sağlanmasına katkıda bulunur. Kalsiyum karbonat en fazla kullanılan, %40 oranında elementer kalsiyum içeren ajandır. Kalsiyum asetat ise %23 oranında elementer kalsiyum içerir. Beraberinde D vitamini kullanan hastalarda hiperkalsemi gelişebilir, bu nedenle hastaların fosfor değerinin 6-6,5 mg/dl nin altında olmasına kalsiyum ve fosfor çarpımının 70'ten az olmasına tercihen de 55'in altında olmasına dikkat edilir(16).

Polyallyamine hidroklorid(renagel) aliminyum ve kalsiyum içermeyen polimer esaslı serum fosforunu kontrol eden, immün parathormon düzeylerini ve LDL kolesterol düzeylerinin azaltan bir fosfor bağlayıcıdır. Hiperkalsemi sıklığı kalsiyum asetat kullananlarda %23 iken bu ajanda sıklık %5 olarak tespit edilmiştir(20).

Hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi diyetle alınan fosforun eliminasyonunda benzer etkinliğe sahiptir.

D vitamini tedavisinin üremik kemik hastalıklarının önlenmesinde önemli bir yeri vardır. 1-25 dihidroksivitamin D3 (kalsitriol), 1- alphahidroksivitamin D3 yaygın kullanılan formlardır. Gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfor emilimini artıran, kemik mineralizasyonunu sağlayıp histolojisini düzelteren kalsitriolün parathormon sentezini gen transkripsiyon basamağında inhibe ettiğinin gösterilmesinden sonra sekonder hiperparatiroidi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Ek olarak kalsitriol paratiroid bezlerde azalmış olan vitamin D ve kalsiyum reseptörlerinin sayısını artırmakla paratiroid dokusunu vitamin D ve kalsiyuma karşı daha duyarlı hale getirir. Ancak kalsitriolün hiperfosfatemik ve hiperkalsemik etkileri ve metastatik kalsifikasyon riskini artırması nedeni ile serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri üzerine etkisi minimum olan ancak parathormon baskılayıcı etkileri de olan vitamin D analogları geliştirilmiştir. Parathormon düzeyi normalin 2-3 katını geçtikten sonra aktif vitamin D tedavisi hastaya verilmeli, dinamik kemik hastalığından kaçınmak amacı ile parathormonun fazla baskılanmasından kaçınılmalıdır(21).

Başka nedenlere bağlı olmayan şiddetli hiperkalsemi, metastatik kalsifikasyonların varlığında, ilerleyici nitelikte olan eklem ve kemik ağrıları, kırık ve deformitelerde, serum kalsiyum ve fosfor çarpımının sürekli 75'in üzerinde olması ve kalsiflaksi halinde paratiroidektomi önerilir.

2.5.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri

Hemodiyaliz: Yarı geçirgen bir membranın iki tarafında yer alan iki farklı solüsyon arasındaki sıvı ve elektrolit alışverişine diyaliz denir. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler membrandan kolayca geçerlerken, protein gibi büyük molekül ağırlıklı maddeler kolay geçemeyip konsantrasyonları değişmez. Membran porlarından geçen solütler difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki tip hareket gösterir. Moleküllerin random hareketleri sonucu solütlerin difüzyonu oluşur. Konsantrasyon gradienti, moleküler ağırlık, membran direnci difüzyon hız ve hareketini belirleyen faktörlerdir. Su moleküllerinin hidrostatik veya osmotik bir kuvvetle hareketleri sırasında porlarda geçebilen solütlerin su ile taşınmasına ise ultrafiltrasyon denir(22).

Hemodiyaliz işlemini gerçekleştiren alet diyalizer(membran), diyaliz solüsyonu(diyalizat), makine, kan pompası, monitör gibi bölümlerden oluşur.

Ekstrakorporeal tedaviler sırasında kanın sirkülasyonu için debisi yüksek vasküler giriş yoluna ihtiyaç duyulur. Hastaya femoral, subklavian ve internal juguler damarlardan takılan kateterler bunu ancak birkaç hafta süre ile sağlayabilir. En sık başvuru kalıcı damar yolu yöntemi ise üst extremitede cilt altına açılan arteriovenöz fistül uygulamasıdır.

Ekstrakorporeal dolaşım esnasında hastanın kanı kateter, tüp ve membran ile karşılaşınca pıhtılaşma faktörleri ve trombositler nedeni ile aktive olup pıhtılaşabilir bu nedenle hastaya antikoagülasyon yapılır. En yaygın kullanılan ajan heparindir(22).

Hemodiyalizin genel endikasyonları üremik sendrom (üremik perikardit, plörit, üremik nöropati, üremik akciğer, üremik frost), hiperkalemi, metabolik asidoz, hipervolemi, bazı ilaç intoksikasyonları, hiperürisemi, hiperkalsemi nadiren de metabolik alkalozdur.

Kronik hemodiyaliz programında olan hastalarda hipotansiyon, kanama, kramp, elektrolit dengesizlikleri gibi akut komplikasyonlar yanı sıra hipertansiyon, üremik kemik hastalığı, alüminyum intoksikasyonları, serozit gibi kronik komplikasyonlar görülebilir.

Kreatin klirensi 10mL/dak'nın altındaki hastalarda haftalık diyaliz saati 12 saatin altına düştüğünde mortalitenin belirgin derecede arttığı tespit edilmiştir. Japonyada dini nedenlerle nakil yapılamayan ancak haftada 3 gün 4 saat diyalize alınan hastaların nakil yapılanlarla morbidite ve mortalitelerinin aynı olduğu görülmüştür. Hemodiyalizin hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olmaktan ziyade yaşamı sürdüren bir tedavi yöntemi olması uzun süreli komplikasyonların önlenmesi ile mümkündür. Molekül ağırlığı düşük olan üre diyaliz yeterliliğinin hesaplanmasında esas alınan faktör niteliğindedir.

Hemodiyaliz dışında nadir bazı endikasyonlarda yavaş sürekli hemodiyaliz, yavaş sürekli hemofiltrasyon, yavaş sürekli ultrafiltrasyon ve plazmaferez gibi ekstrakorporeal tedavi yöntemleri de mevcuttur(22).

Kronik periton diyalizi: Ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

Böbrek nakli: Son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde nakil, diyalize alternatiftir. Böbrek nakli hastalara daha kaliteli bir yaşam sağlaması nedeni ile seçkin bir tedavi yöntemidir. Canlı akraba donörlerinden yapılan nakillerde greft ömrünün daha iyi olduğu bilinmektedir.

Dissemine malignite, HIV enfeksiyonu, kontrol edilemeyen psikoz, aktif madde bağımlılığı ve yetersiz parasal kaynak böbrek nakli için mutlak kontrendikasyon oluşturur. Yanı sıra donör dokusuna karşı önceden oluşmuş duyarlılık, aktif enfeksiyon, vezikal veya üreteral anormallik, devam eden metabolik hastalık, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, önceki tedavilere uyumsuzluk ise relatif kontrendikasyon oluşturur(23).

Uygun böbrek nakli için alıcı ile verici arasında HLA A, B, ve DR karşılaştırması önemlidir. Böbrek naklinde en önemli sorun rejeksiyondur. Rejeksiyonda en önemli rolü lenfositler oynar. Alıcı ile verici arasında HLA uyumsuzluğu ne kadar fazla ise rejeksiyon ihtimali o kadar fazladır. Greftin alıcı tarafından daha kolay kabul edilebilmesi amacı ile immün yanıtın baskılanması gerekir. Bu amaçla azathioprin, mikofenolat mofetil, kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, poliklonal ve monoklonal antikolar kullanılır(24).

Posttransplant dönemde hastaya uygulanan mevcut tedaviler enfeksiyona eğilim, malignite, hipertansiyon, ateroskleroz, hepatobilier hastalıklar, kemik ve mineral bozuklukları, karbonhidrat intoleransına neden olabilmektedir.

2.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Görülen Kardiyovasküler Bozukluklar

Kalp problemleri dört gruba ayrılarak incelenebilir.

2.6.1.Hipertansiyon: Arteriyel hipertansiyon en sık karşılaşılan komplikasyondur. Hipertansiyon olmadığı zaman ya tuz kaybeden bir nefrit (polikistik veya medüller kistik hastalık, kronik pyelonefrit) veya volüm eksikliği söz konusudur. Hipertansiyon genellikle artmış olan volüme bağlıdır. Ayrıca hastaların renin sekresyonunun ve sempatik aktivitenin artması sonucu vazokonstriksiyon oluşması ve vazodilatör prostoglandinlerin renal yapımının azalmış olması da hipertansiyon oluşumunda önemli rol oynar. En önemli faktör hastalıklı böbreğin yeterli miktarda sodyumu atamaması nedeni ile vücuttaki suyun da artmasıdır. KBY'deki hastaların hemen hemen %90'ında esas nedendir. Hastalar kuru ağırlıklarına indirildiği zaman büyük bir kısmında kan basıncını kontrol etmek mümkün olabilmektedir.

Bazı KBY li hastalarda ise, sempatik aktivite artışı ve/veya böbreğin vazodilatör prostoglandinleri sentez etme yeteneğinin azalması, hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunmaktadır(8).

2.6.2. Ateroskleroz: KBY hastalarında kardiyovasküler hastalıklardan ölüm insidansı, normal popülasyona göre çok fazladır. Aterosklerozun oluşmasını etkileyen risk faktörleri şunlardır. Arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, glukoz toleransının bozulması ve bazen primer hastalığın tedavisi için kullanılan steroidlerdir. Bazı araştırmacılar diyaliz hastalarının diyalizörlerinde endotoksinlerin kana karışmasında rol oynadığını ve bu endotoksinlerin endotel hasarı oluşturarak ateroskleroz oluşumunu artırdığını iddia ederler. Diyabetik üremiklerde başta hipertansiyon olmak üzere hiperlipidemi, yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyi ateroskleroza hızlandırır(8).

2.6.3. Myokard Fonksiyon Bozukluğu: Daha çok diyalize giren hastalarda görülmekte ve myokarddaki kalsiyum miktarındaki artmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hipertansiyona bağlı olarak gelişen sol ventrikül hipertrofisi ve dilate kardiyomyopati de sık olarak karşılaştığımız durumlardır. Kalp kontraktilesindeki (sistolik fonksiyon) değişikliklerin yanında diastolik fonksiyonda da azalma olmaktadır(8).

2.6.4. Perikardit: Semptomatik perikardit daha az görülürse de konservatif tedavi yapılan hastaların %10'unda oluşur. Diyalize yeni başlayan hastaların ekokardiyografik incelemelerinde %40-70'inde perikartta sıvı toplandığı gösterilmektedir. Diyaliz tedavisinin başlaması ile perikardit bulguları düzelir. Hastaların az bir kısmı sternum altında devamlı, hafif bir ağrıdan yakınır. Oskültasyonda sternum üstünde perikardiyal frotman işitilir ve bu acil diyaliz endikasyonudur. Periton diyalizi hemodiyalize göre tedavide daha etkindir. Eğer hemodiyaliz yapılıyorsa, hasta her gün diyalize alınmalı ve bölgesel heparinizasyon uygulanmalıdır çünkü hemorajik perikardit ve tamponad olma riski çok yüksektir(25).

2.7. Kardiyovasküler Hastalıkların KBY li Hastaların Morbidite ve Mortalitesi Üzerine Olan Etkileri

Kardiyovasküler hastalıklar renal replasman tedavisi altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam yatışların %20'sinden sorumludur. Günümüzde renal replasman tedavisindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, kardiyovasküler hastalık riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır(26).

Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 9,2-14/1000 hasta yılı iken hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta yılı, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda 380/1000 hasta yılına çıkmaktadır. SDBY hastalarında koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği sıklığı %40 iken, sol ventrikül hipertrofi sıklığı %75 dolaylarındadır. KBY'nin henüz erken dönemlerinden itibaren miyokard infarktüsü (MI) sıklığı normal popülasyona göre yüksektir. Diyaliz öncesi kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH) ve MI öyküsü olanlarda diyaliz tedavisi altındaki süreçte mortalite 2-3 kat artmaktadır. Bütün bu bulgular aslında KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu ve renal replasman tedavileri ile de bu riskin devam ettiğini göstermektedir(27,28).

Bilinen başlıca risk faktörleri (yaş, sigara, HT vb.) yanı sıra KBY oluşumu ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de 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 damar kalsifikasyonu şeklinde sıralanabilir(29). Fakat tüm bunlar bu hasta popülasyonundaki artmış kardiyovasküler riskin ancak yarısını izah edebilmektedir.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, bilinen klasik kardiyovasküler risk faktörleri erken ateroskleroz gelişiminin izahında yetersiz kalmaktadır. SDBY'li hastalarda erken ateroskleroz gelişimine etki eden diğer faktörlerin ortaya konması gerekmektedir.

2.8. Kronik Periton Diyalizinin Tarihçesi ve Esasları

Periton membranının kronik böbrek yetmezlikli hastalarda bir diyaliz membranı olarak kullanılması fikri 1920'lerde ortaya çıkmış ve 1950 yılına kadar yaklaşık yüz kez kullanılmıştır. 1960'ların başında şişelere konan diyaliz sıvıları 1987'lerde plastik torba içinde kullanılmaya başlanmış olup kolay taşınabilmelerinden dolayı yaygınlık kazanmaya başlamıştır. Bunun yanı sıra kateter ve uygulama sistemlerindeki hızlı gelişmelerin olmasıyla 2001 yılında dünyada 120000 son dönem böbrek hastası kronik periton diyalizini kullanır duruma gelmiştir. Ülkeler arası farklılık göstermekle birlikte dünyadaki diyaliz hastalarının %15-20 kadarı periton diyalizi geri kalanı ise hemodiyaliz uygulamaktadır(30).

Periton diyalizi tekniğinde steril bir diyaliz solüsyonu periton boşluğu içine emniyetli bir teknikle doldurulur, osmotik eşitlenme sağlanıncaya kadar periton boşluğunda bekletilir ve daha sonra vücuttan uzaklaştırılır. Solüsyon; osmotik yolla uzaklaşması istenen maddeleri kapsamayan veya kandakinden daha düşük konsantrasyonlarda kapsayan, uzaklaşması istenmeyen maddeleri de kanda bulundukları oranda bulunduran nitelikte olmalıdır(30).

2.9. Kronik Periton Diyalizi Tipleri

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi = SAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis = CAPD): Günde dört kez altı saatte bir 2-2,5 lt lik değişimlerin yapıldığı en yaygın kronik periton diyalizi tipidir. Solüsyon değişimi 30 dakika sürer ve aralarda hasta günlük aktivitesine devam ederken periton boşluğundaki sıvı plazmadaki üremik toksinlerle osmotik eşitlenmeye gider. Kullanılan solüsyonların glukoz konsantrasyonları hastaların ultrafiltrasyon özelliklerine göre seçilir. Özellikle gece değişimlerinde %3.86'lık glukoz konsantrasyonlu solüsyonlar seçilerek uzun süre içinde glukozun absorbe olarak osmotik gradientin kaybolması ve absorbe edilmiş olan sıvının vücuda geri dönmesi engellenmiş olur. Hastada glukozun hızlı absorbe edilmesine bağlı ultrafiltrasyon yetersizliği var ise ek bir değişim gündüz saatlerine eklenebilir(31,32).

Otomatik Periton Diyalizi (Automated Peritoneal Dialysis = APD): Beş litrelik diyaliz solüsyonu torbalarının özel otomatik periton diyalizi araçlarına (cycler) takılarak ev veya hastane şartlarında programlandığı sıklıkta ve volumde hastanın periton boşluğuna doldurulup boşaltılması ile yapılır. Bu araçlar aynı zamanda diyaliz sıvısını vücut sıcaklığına yükseltirler, verilen ve alınan sıvı miktarlarını ölçerler ve mikroişlemcileri aracılığı ile ultrafiltrasyon miktarını hesaplarlar. İlaveten solüsyonun dışı veya içi akımında sorun var ise alarm vererek kullanıcıyı uyarırlar. Olumlu yönleri solüsyon değişimi saatlerinin hastanın gereksinimlerine göre günün aktif olmayan özellikle uyku saatlerine kaydırılabilmesi, hastanın bu işleme kişisel katkısının en aza indirilebilmesiyle peritonit sıklığının en az, sağlanan klirensin en yüksek olduğu periton diyalizi tipidir. Hastanın eve ve diyaliz makinesine bağımlılığının tekrar ortaya çıkması, araca bağlı iken uyku kalitesini düşürebilmesi ise olumsuz yönleridir(31,32).

Otomatik periton diyalizinin en yaygın kullanılan tipi sürekli dönüşümlü periton diyalizi(continuous cyclic peritoneal dialysis = CCPD)dir. Bu tipte hasta gece yatmadan önce kateterini özel bir set ile araca bağlar, gece boyunca iki-üç litrelik dört beş değişim yapılır, son olarak iki litrelik bir volum ertesi geceye kadar periton

boşluğunda kalmak üzere hastaya verilir ve hasta kendisini araçtan ayırarak ek bir değişim yapma gereği duymadan günlük yaşantısını sürdürebilir.

Gece boyunca iki-üç litrelik sekiz-on değişim yapılan ve hastanın periton boşluğunun gün boyu boş bırakıldığı bir diğer tipi de gece periton diyalizi(nightly peritoneal dialysis = NPD)dir.

Dalgasal periton diyalizi (tidal peritoneal dialysis = TPD) gece periton diyalizinin bir modifikasyonudur. Bir, bir buçuk litrelik bir volüm gece boyunca periton boşluğunda bırakılır ve kalan yaklaşık yarım litrelik kısım sık aralıklarla değiştirilir. Klirens ve ultrafiltrasyon kapasitesi açısından olumlu yönleri olduğu kabul edilmektedir.

Aralıklı periton diyalizi (intermittent peritoneal dialysis = IPD) haftanın belli günlerinde sürekli ve düzenli olarak periton diyalizi görmesini gerektiren bir otomatik periton diyaliz tipidir. Yeterli klirensi sağlayabilmek için en az haftada 48 saatlik diyaliz gerektirdiğinden patrikte uygulaması zordur(31,32).

2.10. Kronik Periton Diyalizinde Hasta Seçim Kriterleri

Doktor ve periton diyaliz hemşiresi hastaya periton diyalizini uygulamayı ve temel prensiplerini belli bir eğitim programı içerisinde anlatmalı, anlattıklarının hasta tarafından titizlikle uygulanacağından emin olmadıkça hastaya periton diyalizi uygulanmamalıdır.

Diabetik hastalarda görülen vaskülopati, hemodiyaliz için gerekli vasküler erişim yerlerinin sık tromboze olmasına ve yeni erişim yolu için sağlam damar bulma konusunda güçlükler yol açar. Bu açıdan bakıldığında kronik periton diyalizinde damar yolu gerekmediğinden diabetik hastalarda hemodiyalize tercih edilebilir. Ancak diabetik hastalarda diyaliz solüsyonu içindeki glukozun absorbe edildiği göz önünde tutulmalı ve kan şekeri regülasyon zorluğuna hazırlıklı olunmalıdır. Regülasyonun güç sağlandığı hastalarda her torbaya eklenen kristalize insülin ile bu problem aşılabilmektedir. Yaygın ateroskleroz gibi damar sistemini bozan hastalığı olanlarda yine vasküler erişim probleminden dolayı kronik periton diyalizi öncelikli seçenek olabilir.

Yaşlı, hareket güçlüğü çeken hastalar için tedaviyi yapabilecek yardımcısı olmak şartı ile kronik periton diyalizi haftada 2-3 gün diyaliz merkezine gitmesini zorunlu kılan hemodiyalize göre daha az kısıtlayıcıdır. Öte yandan ağrısız bir diyaliz çeşidi olduğundan çocuklarda da öncelikli tercihtir.

Aktif iş hayatı nedeni ile sık seyahat eden ve aktif sosyal yaşamı olan genç hastalar gibi makineye bağımlılığın istenmediği durumlarda veya hastanın hemodiyaliz merkezine uzak yaşaması durumunda tercih edilebilir.

Kronik periton diyalizi maliyet açısından bakıldığında hemodiyalize nispeten biraz daha ucuzdur. Hemodiyalizde sık kullanılan heparine karşı antikor oluşması nedeni ile gelişen trombositopenide de bir seçenek olabilir.

Konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi kardiyak açıdan instabil olan hastalarda kardiyak uyum sınırlı olduğundan kronik periton diyalizi tercih edilmelidir.

Canlı böbrek vericisi olan hastalarda hepatit riskini azaltması ve transplantasyon şansının sürdürülmesi açısından kronik periton diyalizi olumlu katkıda bulunmaktadır.

Öte yandan kronik periton diyalizi sistemik enflamatuvar hastalık ve multiple abdominal müdahaleler nedeni ile periton mebran yapısı bozulmuş olan hastalarda uygun bir seçim değildir. Disk hernisi olanlarda bel ağrılarını artırabilir. Kolostomi, ileostomi ve nefrostomi gibi durumlarda peritonit riski artacağından bu hastalarda uygulanmamalıdır. Ciddi nörolojik hastalık, aktif tüberküloz, kolon divertikülozisi ve immünosupresif ilaç kullanımında da tercih edilmemelidir(33).

2.11. Kronik Periton Diyalizindeki Akut ve Kronik Komplikasyonlar

Akut Komplikasyonlar: En sık görülen akut komplikasyonların başında peritonit gelir. Periton diyalizi süresince mikroorganizmalar kateter içinden (transluminal), kateter etrafından (periluminal), barsak duvarından (transmural), hematojen veya tübüler yolu ile (asendan) periton boşluğuna geçebilir. Böyle bir durumda hastada ateş, karın ağrısı, diyalizatta bulanıklık ve 100/mm³ ün üzerinde lökosit sayısı tespit edilir. Hasta derhal takip edildiği sağlık merkezine, mümkün değilse en yakın başka bir sağlık merkezine başvurulmalıdır. Kan ve periton sıvısı kültürleri alınan hastaya intraperitoneal olarak ampirik antibiyoterapi başlanır. Kültür sonuçlarına göre antibiyoterapisi yeniden düzenlenir. Tedaviye klinik belirtiler kaybolduktan sonra en az iki hafta daha devam edilmelidir. Tedaviye cevap alınmadığı durumlarda kateterin çekilerek hastanın geçici olarak hemodiyalize alınması düşünülebilir.

Kateterin karın duvarından çıktığı yerde kateter çıkış yeri enfeksiyonu gelişebilir. Yine enfeksiyon kateter çevresinden ilerleyerek tünel boyunca enfeksiyon ilerleyebilir. Buna tünel enfeksiyonu denir ve çoğu kez peritonit ile beraber görülür.

Kateter tıkanabilir, bu durumda diyalizat değişiminde akım durur. Hasta biraz yürütölüp pozisyonu değiştirilerek tekrar denenir. Barsak harekerlerini hızlandırmak amacı ile pürgatif verilebilir. Bu tedbirler işe yaramaz ise kateter deneyimli bir cerrah tarafından ameliyathane şartlarında explore edilmeli, omentektomi ya da kateterin değiştirilmesi yoluna gidilmelidir.

Diyalizat kateter çıkış yerinden sızabilir. Sıvı yüksek miktarda glukoz kapsadığından idrar stığı ile bakılarak diyalizat olup olmadığı anlaşılabilir. Bu durumda diyalize bir hafta kadar ara verilir, tekrarlar ise cerrahiye başvurulmalıdır.

Dispnesi gelişen kronik periton diyaliz sıvısında hidrotoraks düşünölmelidir. Torasentez ile diyalizatın boşaltılmasının ardından otolog kan ile plörodezis denenebilir.

Diyalizatın kanlı gelmesine hemoperitoneum denir. Genellikle ısıtılmamış solüsyon ile yapılan birkaç değişimle düzelir. Uzun süren ya da hayatı tehdit eden bir kanama söz konusu ise cerrahi düşünölmelidir.

Bunlara ek olarak hipervolemi gelişebilir, diyalizattaki glukoz konsantrasyonu yükseltilmelidir. Potasyum metabolizması ile ilgili problemler olabilir. Kateterin dış keçesi kateter dışına çıkabilir, keçe dikkatlice bisturi ile kazınmalıdır(34).

Kronik Komplikasyonlar: Diyaliz sıvısı içindeki glukozun normalden hızlı emilmesi ve osmotik gradientin kaybolması (tip 1) veya sık geçirilen peritonitler nedeni ile peritondan madde transportunun yavaşlaması (tip 2) neticesinde hastalarda ultrafiltrasyon azalabilir ve hipervolemi gelişebilir. Tip 1 de sık aralıklarla değişim, tip 2 de ise hemodiyalize geçiş önerilir. İki tipin birbirinden ayırımı PET testi ile mümkün olur. Bu testte dört saatlik bir değişim boyunca kreatinin ve glukozun diyalizata geçiş miktarlarına göre hastaların periton membran kapasiteleri ayrılabilir.

Diyalizattaki glukozun bir kısmı diyaliz esnasında emilir. Emilen glukoz miktarı 75-100 gram kadardır. İyi beslenen hastalarda bu obeziteye neden olur. Ayrıca artmış saf karbonhidrat alımı trigliserdi, kolesterol, lipoprotein a düzeylerinin yükselmesine nende olur ki buda uzun vadede hiperlipidemi ve ateroskleroza yol açabilmektedir. Diyalizatla kaybedilen protein miktarı ise 5-15 gram kadar olup iştahsızlıkla beraber malnutrisyona neden olabilir(34).

Artmış intraabdominal basınç diyaliz hastalarında umblikal kesi yeri ve inguinal yerleşimli hernilerin sıklığını artırır.

Hem hemodiyalizde hem de kronik periton diyalizinde vücuttan yeterince atılamayan beta-2 mikroglobulin adlı B lenfosit kaynaklı bir proteinin oluşturduğu

amiloid yapısındaki maddenin eklemlerde ve sinirlerde birikimi sonucu karpal tünel sendromu, kemik kistleri, servikal ve lomber disk hernileri olabilmektedir(33,35).

2.12. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinaz 9'un (MMP-9) aktivitesinin modülatörüdür. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinin sağlanmasında önemli bir mediatörüdür(36). NGAL 25-kDA büyüklüğünde, 178 aminoasit içeren ve nötrofil granüllerinde bulunan bir glikoproteindir. Baskın olarak monomerik formda bulunmakta olup çok küçük bir kısmı dolaşımda dimer ve trimer formundadır(37).

NGAL  eşıtlı patolojik durumlarda renal tübüler hücrelerden, hepatositlerden ve immün hücrelerden salınır. Bakteriostatiktir, inflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri     lere sunar(38,39).

Aterosklerotik plaklarda NGAL sayesinde de novo kollajen sentezinin azaldığı ve matrix metalloproteinazlar tarafından kollajen degradasyonunun arttığı durumlarda yükselmiş ve uzamış olan proteinaz aktivitesi devam ettirilir(40,41).

NGAL'ın bir akut faz proteinidir(42). Semptomatik kardiyovasküler hastalığı olanlarda arttığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile korale olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca plasma NGAL düzeyi, asemptomatik ateroskleroz veya hastalığın progresyonu ile koraledir(43).

NGAL, Lipokalin s perailesine dahil olup Lipokalin 2 olarak da bilinir(44). İmmün sistemin efektör moleküllerinden biri gibi fonksiyon yapabildiği gibi hücre homeostazında da önemli bir modülatör olduğu tespit edilmiştir(45).

NGAL'ın kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi tam açıklanmamış olup plazmadaki NGAL düzeylerinin y ksekliliğinin kandaki lökositlerin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum serebrovasküler iskemi sonrası meydana gelebilecek kardiyovasküler mortaliteye karşı koruyucu etki gösterir(46).

Aterosklerotik plaklarda NGAL'ın varlığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Artan olasılıkla da aterogeneze esnasında NGAL'ın ekspresyonu ile vasküler hücreler indüklenmektedir. Ancak vasküler hücrelerdeki NGAL'ın indüksiyon mekanizması hala bilinmemektedir(36).

NGAL akut böbrek hasarını erken göstermede en  mit verici biomarkırdır(47). Lipokalin ailesinin bir  yesi olan NGAL idrarla kolayca atılır ve saptanır.      moleküler olarak küçüktür ve parçalanmaya dirençlidir. NGAL nefrotoksik ve iskemik

hasarlardan sonra insan böbrek kortikal tübülleri ve idrarda birikir. Bu NGAL'in akut renal hasar için erken sensitif ve non invaziv bir biyomarkır olması anlamına gelir(48). İdrar NGAL düzeyleri kardiyopulmoner bypass sonrası iskemik renal hasar için erken marker olarak gösterilebilir(49).

NGAL'in insan fizyolojisi ve hastalıklardaki rolü gittikçe daha fazla anlaşılmaktadır. Yapılan birçok çalışmadaki son bulgular NGAL'in sideroforların bağlanmasıdaki rolü ve akut böbrek hasarlanması gibi birçok çalışmada salgılandığını destekler niteliktedir(50). NGAL'in demir ve sideroblast şelasyonu oluşturmak suretiyle mikrobiyal büyümeye defans koyup, oksidatif hasara arabuluculuk yaparak konak savunmasında olası bir rol oynadığı düşünülmektedir(51,52). Nefronun bazı kesimlerinde demir komplekslerinin endositozu sayesinde NGAL resirkülasyonu olduğu düşünülmektedir(53,54).

NGAL renal iske mi reperfüzyon hasarlı fare modellerinde tespit edilen yedi genden biridir. Bu modellerde iskemi yi takiben 2 saat içinde ve iske mi süresince idrarda tespit edilmiştir. Daha sonra da sisplatin ile nefrotoksisite oluşturulan hayvan modellerinde de tanımlanmıştır(55).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada acil serviste akut böbrek hasarlı 635 hastadaki idrarda tek sefer ölçülen NGAL'in duyarlılığı %90, özgüllüğü %99 olarak tespit edilmiştir(56). Buna ek olarak NGAL akut böbrek hasarlı hastaların diğer kreatin seviyesini yükselten kronik böbrek yetmezliği ve prerenal azotemi gibi morbiditelerin ayırımında fayda sağlamıştır. Makris ve arkadaşları politravmalı akut böbrek hasarlı hastalarda idrar NGAL'inin kritik erken bir belirteç olarak tanımlamıştır(57). Diğer yapılan pek çok çalışma da akut böbrek hasarının tespitinde güvenilir bir erken biyomarkır olarak NGAL'i tanımlamıştır(58,59). Dent ve arkadaşları operasyon sonrası 2. saat plazma NGAL seviyesinin erken böbrek hasarı ve hastanede kalış süresi, 12 saatlik plazma NGAL seviyesinin de hastaların mortalitesinin habercisi olarak değerlendirmiştir(47).

NGAL birikimi akut böbrek iskemili hastalarda serum kreatin seviyesinin yükselmesinden önce saptanabilir(60,61).

Bir büyüme faktörü gibi hareket edebilen NGAL'in akut böbrek iskemili hayvan modellerinde aynı zamanda renoprotektif etkisinin olduğu tespit edilmiştir. İskemik reperfüzyon hasarlı fare modellerinde farelere eşit serum fizyolojik içinde karşılaştırmak amaçlı 50, 100 ve 250µgr NGAL intravenöz olarak verildi. 250µgr

NGAL alan hayvanlarda tübüler hasar ve azotemiye karşı en iyi savunmayı göstermiştir(62).

Böbrek üzerindeki renoprotektif etkinin böbrek tübül hücrelerinin apoptozisini azaltması sayesinde olduğu düşünülmektedir. NGAL'in demir seviyatını artırmak ve hem oksijenazl'ın upregülasyonunu sağlaması suretiyle böbrek tübül hücrelerini daha fazla koruyabildiği düşünülmektedir(63,64). Renal iskemi reperfüzyon hasarlı fare modellerinde iskeminin öncesinde, esnasında ve sonrasında purifiye rekombinant NGAL intravenöz olarak verilmiştir. Neticesinde apoptotik tübül hücrelerinin sayısında azalma, iskemik yaralanma sonrası böbrek tübül hücre proliferasyonunda artış, morfolojik ve fonksiyonel iyileşme tespit edilmiştir(65).

Kardiyak cerrahi geçiren(66,67), kontrast alan(68,69), yoğun bakım ünitelerinde takip edilen(70), ve acilde değerlendirilen(71), bir çok hasta grubunda akut böbrek hasarının erken tanımlanmasında NGAL'in rolüne dair çalışmalar yapılmıştır.

NGAL ölçümü sepsisli, oligürili, kontrast alan, kardiyopulmoner bypasslı ve politravmalı bir çok kritik hastada yararlı olabilir(72,73,74). Yanı sıra NGAL ölçümü diğer böbrek hastalıkları, lupus nefriti, IgA nefropatisi ve polikistik böbrek hastalığı, hastalığının izlenmesinde yararlı olabilir(75,76). Beyin tümörleri, iltihabi barsak hastalığı ve preeklampsi gibi böbrek dışı şartlarda buna dahildir(77,78). NGAL akut böbrek hasarını heyecan verici bir belirteç olarak görünen, ancak rutin klinik belirlemede pratikte kendi programını onaylamak ve farklı klinik ortamlarda ve popülasyonlar için uygun cut-off ince ayar seçimi için daha fazla çalışma yapılması gereken bir biyomarkırdır.

NGAL ölçümü sepsisli, oligürili, kontrast alan, kardiyopulmoner bypasslı ve politravmalı bir çok kritik hastada yararlı olabilir(72,73,74). Yanı sıra NGAL ölçümü diğer böbrek hastalıkları, lupus nefriti, IgA nefropatisi ve polikistik böbrek hastalığı, hastalığının izlenmesinde yararlı olabilir(75,76). Beyin tümörleri, iltihabi barsak hastalığı ve preeklampsi gibi böbrek dışı şartlarda buna dahildir(77,78). NGAL akut böbrek hasarını heyecan verici bir belirteç olarak görünen, ancak rutin klinik belirlemede pratikte kendi programını onaylamak ve farklı klinik ortamlarda ve popülasyonlar için uygun cut-off ince ayar seçimi için daha fazla çalışma yapılması gereken bir biyomarkırdır.

NGAL ölçümü hem kan hem de idrarda yapılabilir. Kandan veya idrardan ölçümlerin avantaj ve dezavantajları vardır. Kanda ölçülen NGAL invazif bir yöntemdir ve potansiyel böbrek dışı hastalıkları yansıtan NGAL yükseklikleri

olabilmektedir. İdrarda bakılma yöntemi daha az invazif ve böbrek hastalıklarında kısmen daha spesifiktir. Oligürik hastalarda kullanılabilir örneğin eksik olması ciddi bir dezavantajdır. Ayrıca diüretik alanlarda idrarda NGAL ölçümü yanlış sonuç verebilmektedir. Ancak numune seçimi farklı klinik çalışmalarda esneklik sağlayabilmektedir.

2.13. PRO BNP

ANP, BNP ve CNP olmak üzere üç çeşit natriuretik peptid myokard tarafından salgılanmaktadır. ANP'nin yarı ömrü, preload ve afterloada olan etkileri BNP'den daha azdır. CNP'nin ise kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi minimaldir(79,80). Bu moleküllerin biyolojik etkileri içerisinde GFR'nin artırılması, natriürez, diürez, sağladığı vasodilatasyon ile kardiak preload ve afterloadın azaltılması, RAA sisteminin supresyonu, vasküler düz kas hücrelerindeki mitogenezin inhibisyonu, growth hormon bağımlı kardiyak fibroblastlardaki hipertrofinin inhibisyonu ve kardiyak remodelling vardır(81).

BNP'nin 17 aa lik kısmı bütün natriuretik peptidlerde ortak olan halka yapısını içeren 32 aminoasitlik bir polipeptiddir(82). Temel depolanma yeri atriyum olan ANP'den farklı olarak temel kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu nedenle diğer natriuretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir parametre olarak kabul edilmektedir. Sol ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılır. Plazma BNP düzeyi konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sistolodiastolik fonksiyon bozukluğu ile orantılı olarak artmaktadır(83).

Akut miyokard iskemisi sonrası artan NT-proBNP düzeyi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu sol ventrikül hipertrofisi veya böbrek yetmezliğinden ayırmada yararlı olabilmektedir(84). BNP hemodiyaliz hastalarında mortalite tahmininde kullanılabilir(85).

NT-pro-BNP'nin periton diyalizi yapan hastalarda çok güçlü prognostik öneme sahip olan sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyon ile korele olduğu düşünülmektedir(86). Ancak bu kanıya varabilecek geniş popülasyonlarda henüz yeterli çalışma yapılmamıştır.

Dolaşımdan uzaklaştırılması ANP'ye benzer şekilde gerçekleştirilmektedir. Natriuretik klirens reseptörü olarak bilinen C tipi reseptörler BNP ile kompleks oluşturunca hücre içine reseptör-peptid kompleksi olarak fagosite edilir. Ardından içerisinde çinko ihtiva eden ve daha çok böbrek tübüllerinde ve damar endotel

hücrelerinde bulunan endopeptidazlar tarafından parçalanırlar(82). BNP'nin plazma seviyesi ANP'den daha fazla ve yarılanma ömrü de daha uzundur. BNP sentez yan ürünü olan NT pro-BNP, BNP'den daha kararlı bir molekül olup yarı ömrü de daha uzundur(87).

C-tip natriüretik peptid natriüretik peptid ailesinin üçüncü üyesi olup, orijinal olarak domuz beyninden izole edilmekle beraber esas olarak endotel hücreleri ile ilişkilidir(88). Vasodilatör özelliği gösterilmiş olmakla beraber esas etkisinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansif ve normotansif hastalarda serum düzeylerinde belirgin fark saptanmamıştır(82).

Kalp kası hücreleri dolaşımdaki BNP'nin temel kaynağıdır. Güncel bilgiler kalpteki fibroblastların da BNP üretebildiklerini göstermiştir(82). Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin dolaşımdaki BNP düzeyine ne oranda katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Hem ANP hem de BNP salgılanması için asıl uyarıcı olan kalp kası duvar gerilimidir(89). Artmış duvar gerilimi pek çok kalp hastalığının ortak özelliği olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların klinik göstergesi olarak kabul edilebilir. BNP'nin kan düzeyinin ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir(90).

ANP ile BNP depolanması ve salgılanması arasında farklılıklar mevcuttur. ANP atriyal granüllerde depolanır ve atriyal gerilme ile ANP granülleri hızla boşalır. ANP geni göreceli olarak daha yavaş aktive olmaktadır(82). Bunun tersine BNP hücrelerde sadece granüllerde az miktarda depolanır ve peptid salgılanmasının artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. ANP ile karşılaştırıldığında BNP gen aktivasyonu daha hızlı oluşmaktadır(82).

İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro BNP" şeklinde ani salınımlar şeklinde üretilmektedir. Metabolizması sonucu biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasitten oluşan BNP molekülü salınmaktadır. Molekülün biyolojik etkileri diürez, vazodilatasyon, renin ve aldosteron üretimi ile kalp ve vasküler kas hücre büyümesinin inhibisyonudur. Santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile sıvı elektrolit dengesini sağlar. Özellikle volüm fazlalığı durumunda BNP'nin damar gevşetici etkisi belirginleşmekte ve kan basıncında belirgin düşme sağlamaktadır. BNP sempatik tonusu, RAA(renin anjiotensin aldosteron) sistemini, katekolamin ve endotelin gibi vazokonstriktör moleküllerin sentezini inhibe eder. Renal etkileri arasında glomerül filtrasyon hızı ve sodyum atılımını artırması sayılabilir(91,92).

Pro BNP akut inmede sıklıkla yükselmektedir(93,94). Stroke hastalarında mortalitenin ve myokardial enfarktın bağımsız belirteci olduğu gösterilmiştir(95). Akut strokta Pro BNP artışının nedeni belirsizdir. Bu konu ile ilgili üç ana hipotez vardır. İlk açıklamaya göre stroke hastalarında sıklıkla kronik ya da akut bir kalp yetmezliği olduğu ve Pro BNP salınımının ventriküler disfonksiyon neticesi arttığı yönündedir. İkinci açıklamaya göre Pro BNP artışının nedenlerinden birisi olan ve strokunda önemli nedenlerinden olan atrial fibrilasyonun varlığıdır(96). Diğer hipotez ise Pro BNP'nin beyinden salınımı şeklindedir. Beyin her ne kadar Pro BNP fraksiyonunun az bir kısmını üretiliyor olsa da akut parankimal hasarda kanda ölçülebilir oranda Pro BNP saptanması kabul edilmektedir(97).

2.14. Fibroblast Growth Faktör 23

Fibroblast growth faktör 23(FGF23) , NPT2a ve NPT2c salgısı, proksimal renal tübüllerdeki sodyum bağımlı fosfor taşıyıcılar ve fosforun üriner atılımını regüle ederek fosfor homeostazisini düzenleyen bir hormondur(98,99). FGF23 aynı zamanda 1α hidroksilazın negatif regülatörüdür ki dolaşımdaki 1-25(OH) $_2$ vitamin D seviyesinin yükselmesini engeller(100).

Tümör kaynaklı osteomalazili(101,102) ve X'e bağlı hipofosfatemi(103), otozomal resesif hipofosfatemi(104,105), McCune Albright sendromu(106,107) gibi ciddi genetik hastalığı olan hastalarda yüksek FGF23 seviyesi artmış üriner fosfor atılımı ve düşük 1-25(OH) $_2$ vitamin D seviyeleri ile ilintili olduğu tespit edilmiştir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda dolaşımda artmış FGF23 düzeyi belirgindir(108,109). Erken evre böbrek yetmezlikli hastalarda dahi FGF23 seviyesi yükselmiştir ve hastadaki böbrek fonksiyonları bozuldukça sağlıklı insanlara göre 100 kattan 10 000 kata kadar seviyesi artabilmektedir(108,109). Böbrek yetmezlikli hastalarda FGF23 düzeyinin osteomalazili veya genetik hastalıklardaki seviyelerinden çok daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir. Yüksek FGF23 düzeylerinin kemik mineralizasyonu(110), kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki prediyaliz progresyonu(111), sol ventrikül hipertrofisi(112,113) ve hemodiyaliz hastalarındaki mortalitesi(114,115) ilintili olduğu tespit edilmiştir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek FGF23 seviyelerinin düzensiz fosfor seviyesinin bir göstergesi olmasının yanında böbrek hastalığının kliniğine doğrudan katkıda bulunup bulunmadığı konusu tam olarak aydınlatılamamıştır(116,117).

Yapılan alışmalarda FGF23 eksikliği ve 1-25(OH)₂ fazlalığı olan farelerde artan hiperfosfatemide bağlı olarak kardiyovasküler kalsifikasyonda artış tespit edilmiş ve bu farelerin erken öldüğü gösterilmiştir(118). Uzun süreli hemodiyaliz hastalarında 2 yıllık mortalite hızı ile yüksek düzeydeki karboksi-terminal FGF23 arasında anlamlı bir ilişki vardır(119). Gutierrez ve arkadaşları prospektif olarak 10.044 hastayı taramış olup kronik böbrek yetmezlikli hastaları kontrol grubu ile karşılaştırmış ve median karboksi-terminal FGF23 düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir(120). Kronik böbrek hastalığının progresyonunda karboksi-terminal FGF23 düzeyi başlıca bir faktör olduğu gösterilmiştir(121). FGF23 metabolik bozukluğu olan kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki mortalitenin belirlenmesinde önemlidir(122).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya hastanemizde nefroloji kliniği periton diyalizi ünitesinde takip edilmekte olan periton diyalizi yapan 20 hasta alındı.

Dışlanma kriterleri;

18 yaşın altından küçük olması

Kanser olması

Son bir ay içinde ağır travma, cerrahi operasyon veya yanık öyküsü olması

Akut infeksiyonun bulunması

Günlük idrar çıkışı 300mlt nin altında olması

Semptomatik veya dekompanse karaciğer hastalığının olması

Geçirilmiş myokard infarktüsü, koroner bypass veya periferik arter hastalığı öyküsünün olması

Serebrovasküler hastalık öyküsünün olması

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksleri, günlük idrar çıkışları, kronik böbrek yetmezliği süreleri, etyolojileri, glomerüler filtrasyon değerleri, hemogramları, serum kreatinin, kan üre azotu (BUN), kalsiyum, fosfor, albumin ve parathormon düzeyleri çalışmanın başında ve 3 ay sonra tekrarlandı. Takip süresinin başlangıcı ve üçüncü ayında 2 kere hastalardan FGF23, NGAL ve NT-ProBNP için kan örnekleri alındı. Hastalara takip süresinin başında ve sonunda olmak üzere aynı kardiyoloji uzmanı tarafından 2 kere transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Kontrol grubu olarak takip edilen hastalarla benzer yaş ortalamasında bilinen böbrek hastalığı ve aktif herhangi bir hastalığı olmayan 20 adet sağlıklı bireyden tek tek defalık FGF23, NGAL, NT-ProBNP ve fetuin A çalışıldı.

Hasta grubunun 12 tanesi erkek, 8 tanesi kadın hastalardan oluşmaktadır. Aynı şekilde kontrol grubunda 12 tanesi erkek, 8 tanesi kadın olarak oluşturulmuştur.

Lipocalin-2/NGAL Tayini: NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), BioVendor marka kit ile (BioVendor GmbH, D-69120 Heidelberg, Germany), Brio marka Seac SRL model cihazda, Elisa yöntemi ile çalışıldı (Brio, Seac SRL, Radim Company, Calenzano, Firenze, Italy).

Çalışmaya başlamadan önce kit içinde bulunan liyofilize 10 ng/ml konsantrasyonundaki stok standart dilüsyon tamponuyla çözüldü. Seri dilüsyon yapılarak 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,6 ng/ml, 0,3 ng/ml konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı.

-70⁰C'de muhafaza edilen plazma örnekleri oda ısısında çözülüp dilüsyon tamponuyla 30 kat sulandırıldı.

Dilue standart ve dilue örneklerden 100 µl alınıp, 96 kuyucuklu Lipocalin-2/NGAL antikoruyla kaplı plaktaki kuyucuklara pipetlendi. Plak oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. İnkubasyondan sonra her bir kuyucuk 3 kez 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Daha sonra tüm kuyucuklara 100 µl biyotinlenmiş Lipocalin-2/NGAL solüsyonu pipetlendi ve plağın yüzeyi kapatıldı. Plak oda ısısında 1 saat inkübe edildi. İnkubasyonun sonunda her bir kuyucuk 3 kez 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu pipetlenip, plağın yüzeyi kapatıldı ve 30 dk oda ısısında inkübe edildi. Her bir kuyucuk 3 kez 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkama aşamasını takiben plağa 100 µl stabilize edilmiş kromojen ilave edildi. 10 dk oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapıldı. Plaklara 100 µl H₂SO₄ içeren stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirildi. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

FGF-23 (Human fibroblast growth factor-23), Millipore marka kit ile (Millipore Corporation, Billerica, Ma, USA), Brio marka Seac SRL model cihazda, Elisa yöntemi ile çalışıldı (Brio, Seac SRL, Radim Company, Calenzano, Firenze, Italy).

Çalışmaya başlamadan önce kit içinde bulunan liyofilize 7200 pg/ml konsantrasyonundaki stok 0,5 ml deiyonize su ile çözüldü. Assay Running tamponu ile seri dilüsyon yapılarak 2400 pg/ml, 800 pg/ml, 266 pg/ml, 88 pg/ml, 29 pg/ml, 9 pg/ml konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı.

-70°C’de muhafaza edilen plazma örnekleri oda ısısında çözölüp çalışmaya hazır hale getirildi.

96 kuyucuklu plaka, örnekler, kontroller ve standartlar pipetlenmeden önce 3 kez 300 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Blank, standart, kontrol ve örnekler için uygun kuyucuklar ayarlandıktan sonra blank, standart ve kontrol için ayrılan kuyucuklara matriks solüsyonundan 50 µl kuyucuklara pipetlendi. Yine blank ve örnekler için ise Assay Running Tamponundan 50 µl kuyucuklara pipetlendi. Örnek, standart ve kontrollerden 50 µl alınıp daha önce tespit edildikleri kuyucuklara pipetlendi. Plak oda sıcaklığında iki saat inkübe edildi. İnkubasyondan sonra her bir kuyucuk 3 kez 300 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Daha sonra tüm kuyucuklara 100 µl Detection antibody solüsyonu eklendi ve plağın yüzeyi kapatıldı. Plak oda ısısında 1 saat inkübe edildi. İnkubasyonun sonunda her bir kuyucuk üç kez 300 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 100 µl Enzim solüsyonu pipetlenip, plağın yüzeyi kapatıldı ve 30 dk oda ısısında inkübe edildi. Her bir kuyucuk 3 kez 300 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkama aşamasını takiben plağa 100 µl stabilize edilmiş kromojen (substrat) ilave edildi. 20 dk oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapıldı. Plaklara 100 µl H₂SO₄ içeren stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirildi. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), Siemens marka, Immulite 2000 model cihazda kemiluminessans yöntem ile çalışıldı (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. Llanberis, Gwynedd LL55 4 EL, United Kingdom). Çalışmada heparinize plazma kullanıldı, toplanan kanlar çalışma öncesi -70°C de saklandı. Çalışma öncesinde örnekler oda sıcaklığına bekletilerek çözönmeleri sağlandı. Kontrol ve kalibrasyonu yapılmış tam otomatize cihazda yapılan çalışmanın sonuçları pg/ml olarak verildi.

4. BULGULAR

İstatistiksel analiz: Normal dağılımlı ölçümler için karşılaştırılması için ki kare, sample t-test, dağılımı normal olmayan ölçümlerin kıyaslanması için Mann-Whitney U-test kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılması için dağılımlarına göre Wilcoxon signed rank test ve paired t-test kullanıldı. Spearman korelasyon analizi yapıldı. Serum NGAL düzeylerinin belirleyicilerini bulmak için Multivariete regresyon analizi kullanıldı.

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun ilk değerlendirmesinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Hasta grubu n:20 (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)	Kontrol grubu n:20 (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)	p değeri
Cinsiyet (kadın) n:	9 (%45)	8(%40)	0.500
Yaş(yıl)	44,8 $\pm$ 15,9	35,3 $\pm$ 4,8	0.063
GFH(ml/dak)	12,50 $\pm$ 5,5	130,6 $\pm$ 31,5	0.000
MDRD(ml/dak)	8,5 $\pm$ 4,1	97,8 $\pm$ 30,0	0.000
BUN(mg/dL)	55,4 $\pm$ 20,9	12,0 $\pm$ 2,5	0.000
Kreatinin(mg/dL)	7,5 $\pm$ 2,8	0,8 $\pm$ 0,2	0.000
proBNP(pg/ml)	6839,4 $\pm$ 10168,4	46,7 $\pm$ 23,0	0.000
NGAL(ng/ml)	186,7 $\pm$ 51,2	83,1 $\pm$ 29,1	0.000
FGF23(pg/ml)	455,9 $\pm$ 621,7	20,8 $\pm$ 16,7	0.000

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, **MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease, **BUN:** Kan üre azotu, **proBNP:** N terminal pro Brain Natriüretik Peptid, **NGAL:** Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, **FGF23:** Fibroblast Growth Faktör 23

Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan analizde cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan analizde glomerüler filtrasyon hızı, MDRD, kan üre azotu, kreatinin, proBNP, NGAL ve FGF23 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Glomerüler filtrasyon hızı ve MDRD kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Kan üre azotu, kreatinin, proBNP, NGAL ve FGF23 ise hasta grubunda daha yüksek tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 4: ProBNP değeri 1000pg/ml'nin altında olan hasta grubu ile 1000pg/ml'nin üstünden olan hasta grubunun istatistiksel olarak karşılaştırılması

	ProBNP değeri 1000'in üzerinde olan hasta grubu n=10 (Ortalama±Standart Sapma)	ProBNP değeri 1000'in altında olan hasta grubu n=10 (Ortalama±Standart Sapma)	p değeri
cinsiyet (kadın)	6 (%60)	5 (%50)	0.684
Yaş(yıl)	44,7±19,8	44,8±11,7	0.684
GFH(ml/dak)	12,7±4,8	12,3±6,4	0.739
MDRD1(ml/dak)	9,5±4,2	7,5±3,8	0.76
Albumin(gr/dL)	3,1±0,7	3,7±0,3	0.023
Kalsiyum(mg/dL)	8,6±0,6	9,0±0,8	0.481
Fosfor(mg/dL)	5,5±1,7	5,0±1,6	0.529
BMI(kg/m ²)	22,9±3,6	24,7±5,6	0.393
BUN1(mg/dL)	52,9±16,5	57,9±25,3	0.971
BUN2(mg/dL)	42,3±17,1	47,1±8,8	0.247
Kreatinin1(mg/dL)	6,9±2,8	8,0±3,0	0.247
Kreatinin2(mg/dL)	7,2±2,9	7,1±2,7	0.971
PTH1(pg/ml)	363,8±278,1	374,8±175,5	0.529
PTH2(pg/ml)	342,1±334,6	266,8±141,7	0.540
proBNP1(pg/ml)	13323,3±11235,9	456,1±266,7	0.000
proBNP2(pg/ml)	9667,3±9483,2	1257,0±2418,0	0.000
NGAL1(ng/ml)	178,9±47,0	194,4±56,5	0.481
NGAL2(ng/ml)	191,5±53,7	228,3±73,5	0.190
FGF23.1(pg/ml)	537,5±733,9	374,3±512,5	0.853
FGF23.2(pg/ml)	747,5±1099,5	498,3±821,9	0.739

Solventdç1(cm)	4, 8±0,7	4,4±0,3	0.408
Solventdç2(cm)	4,7±0,7	4,6±0,4	0.696
Solatrç1(cm)	3,5±0,7	3,2±0,3	0.299
Solatrç2(cm)	3, 5±0,7	3,5±0,3	0.965
Aortkøk1(cm)	2,6±0,4	2,9±0,6	0.351
Aortkøk2(cm)	2,5±0,4	2,5±0,3	0.965
Rezidrar1(ml/gün)	805,0±226,6	870,0±249,7	0.481
Rezidrar2(ml/gün)	835,0±266,7	960,0±275,7	0.353
Δ proBNP(pg/ml)	6441,0±8528,2	-800,9±2245,4	0.001
Δ NGAL(ng/ml)	-12,6±51,8	-33,8±88,1	0.739
Δ FGF23(pg/ml)	-20,9±60,5	-4,8±15,9	0.912
Δ MDRD(ml/dak)	0,4±1,4	-1,2±3,8	0.315

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, **MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease, **BMI:** Vücut kitle indeksi, **BUN:** Kan üre azotu, **PTH:** Parathormon, **proBNP:** N terminal pro Brain Natriüretik Peptid, **NGAL:** Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, **FGF23:** Fibroblast Growth Faktör 23, **Solventdç:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **Solatrç:** Sol atrium çapı, **Aortkøk:** Aort kökü genişliği, **Rezidrar:** Rezidü idrar miktarı. Birimlerin sonundaki 1 rakamı birinci değerlendirme, 2 rakamı ise ikinci değerlendirme olduğunu ifade etmek için eklenmiştir. **Δ proBNP:** ProBNP'nin birinci ve ikinci değerlendirilmesi arasındaki farkı, **Δ NGAL:** NGAL'in birinci ve ikinci değerlendirilmesi arasındaki farkı, **Δ FGF23:** FGF23'ün birinci ve ikinci değerlendirilmesi arasındaki farkı, **Δ MDRD:** MDRD'nin birinci ve ikinci değerlendirilmesi arasındaki farkı

Hasta grubunda proBNP değeri 1000 üzerinde olan ve 1000 altında olanlar arasında yapılan analizde cinsiyet, yaş, glomerüler filtrasyon hızı, MDRD, kalsiyum, fosfor, vücut kitle indeksi, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi($p>0.05$). İki grup arasında albumin, proBNP'nin birinci ve ikinci değerlendirmesi ile bu iki değerlendirme arasındaki farkta istatistiksel olarak anlamlı idi($p<0.05$). Albumin proBNP değeri 1000pg/ml'nin üzerinde olan yüklenmiş grupta daha düşük tespit edildi (Tablo 4).

İki grup arasında birinci ve ikinci değerlendirmede bakılan kan üre azotu, kreatinin, parathormon, proBNP, NGAL, FGF23, sol ventrikül diyastol sonu çap ölçümü, sol atrium çap ölçümü, aort kökü ölçümü ve rezidü idrar miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi($p>0.05$). İki grubun birinci ve ikinci NGAL, FGF23 ve MDRD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi($p>0.05$).

Tablo 5: Pro BNP değeri 1000’in altında olan hastaların birinci değerlendirmelerinin iki ayrı ölçümüne dair istatistiksel analiz

	ProBNP değeri 1000pg/ml’nin altında olan hastalarda 1. Ölçüm N=10 (Ortalama± Standart Sapma)	ProBNP değeri 1000pg/ml’nin p değeri altında olan hastalarda 2. Ölçüm N:10 (Ortalama± Standart Sapma)	
BUN(mg/dL)	57,9±25,3	47,1±8, 8	0.167
Kreatinin(mg/dL)	8,0±3,0	7,1±2,7	0.284
PTH(pg/ml)	374,8±175,5	266,8±141,8	0.047
MDRD(ml/dak)	7,5±3,8	8,7±4,5	0.424
proBNP(pg/ml)	456,1±266,7	1257,0±2418,0	0.093
NGAL(ng/ml)	194,4±56,5	228,3±73,5	0.646
FGF23(pg/ml)	374,3±512,5	498,3±821,9	0.114
Solventdç(cm)	4,4±0,3	4,6±0,4	0.705
Solatrç(cm)	3,2±0,3	3,5±0,3	0.136
Aortkök(cm)	2,9±0,6	2,5±0,3	0.046
Rezidrar(ml/gün)	870,0±249,7	960,0±275,7	0.041

BUN: Kan üre azotu, **PTH:** Parathormon, **MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease, **proBNP:** N terminal pro Brain Natriüretik Peptid, **NGAL:** Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, **FGF23:** Fibroblast Growth Faktör 23, **Solventdç:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **Solatrç:** Sol atrium çapı, **Aortkök:** Aort kökü genişliği, **Rezidrar:** Rezidü idrar miktarı

ProBNP değeri 1000pg/ml’nin altında olan hastaların ilk değerlendirmelerinde bakılan kan üre azotu, kreatinin, parathormon, MDRD, proBNP, NGAL, FGF23, sol ventrikül diyastol sonu çap ve sol atrium çapının iki ölçümü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$). ProBNP değeri 1000’in altında olan hastaların ilk değerlendirmelerinde bakılan aort kökü ve rezidü idrar miktarının iki ölçümü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). ProBNP değeri 1000pg/ml’nin altında olan hastalarda aort kökü ilk ölçümde daha yüksek tespit edilirken rezidü idrar miktarı ikinci ölçümde daha yüksek tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 6: Pro BNP değeri 1000’in üstünde olan hastaların birinci değerlendirmelerinin iki ayrı ölçümüne dair istatistiksel analiz

	ProBNP değeri 1000pg/ml’nin üstünde olan hastalarda 1. Ölçüm n=10 (Ortalama± Standart Sapma)	ProBNP değeri 1000pg/ml’nin p değeri üstünde olan hastalarda 2. Ölçüm n=10 (Ortalama± Standart Sapma)	
BUN(mg/dL)	52,9±16,5	42,3±17,1	0.009
Kreatinin(mg/dL)	6,9±2,8	7,2±2,9	0.540
PTH(pg/ml)	363,8±278,1	342,1± 334,6	0.739
MDRD(ml/dak)	9,5±4,2	9,1±4,3	0.395
proBNP(pg/ml)	13323,3±11235,9	9667,3±9483,2	0.035
NGAL(ng/ml)	178,9±47,0	191,5±53,7	0.333
FGF23(pg/ml)	537,5±733,9	747,5±1099,5	0.203
Solventdç(cm)	4, 8±0,7	4,7±0,7	0.414
Solatrç(cm)	3,5±0,7	3, 5±0,7	0.144
Aortkök(cm)	2,6±0,4	2,5±0,4	0.002
Rezidrar(ml/gün)	805,0±0,4	835,0±266,7	0.334

BUN: Kan üre azotu, **PTH:** Parathormon, **MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease, **proBNP:** N terminal pro Brain Natriüretik Peptid, **NGAL:** Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, **FGF23:** Fibroblast Growth Faktör 23, **Solventdç:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **Solatrç:** Sol atrium çapı, **Aortkök:** Aort kökü genişliği, **Rezidrar:** rezidü idrar miktarı

ProBNP değeri 1000’in üstünde olan hastaların ilk değerlendirmelerinde bakılan kan üre azotu, proBNP ve aort kökünün iki ölçümü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi($p<0.05$). Her üç parametrede ilk ölçümde daha yüksek tespit edildi. ProBNP değeri 1000’in üstünde olan hastaların ilk değerlendirmelerinde bakılan kreatinin, parathormon, MDRD, NGAL, FGF23, sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol atrium çapı ve rezidü idrar miktarının iki ölçümü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 7: Multivariate analizinde başlangıç serum NGAL düzeyini etkileyen faktörler

Değişkenler R ² :0.245			
Bağımlı değişken	Bağımsız değişken	β	p
NGAL1	Albumin	0.495	0.026
	Hasta grubu	-0.143	0.565
	Yaş	0.097	0.670
	NT-proBNP1	0.161	0.502

NGAL2: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin'in hastalardaki ikinci değerlendirmesi, **NT-proBNP1:** ProBNP'nin birinci ölçümü

Serum NGAL düzeyi belirleyicilerini saptamak amacı ile yapılan multivariate analizinde albuminin etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi($p<0.05$). Ancak hasta grubu, yaş ve proBNP'nin ilk iki ölçümü arasındaki farkın etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 8: Multivariate analizinde 3.ayda ölçülen serum NGAL düzeyini etkileyen faktörler

Değişkenler R ²			
Bağımlı değişken	Bağımsız değişken	β	p
NGAL2	Albumin	0.525	0.017
	Hasta grubu	0.016	0.948
	Yaş	0.194	0.381
	Δ proBNP	0.203	0.371

NGAL2: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin'in hastalardaki ikinci değerlendirmesi, **Δ proBNP:** ProBNP'nin birinci ve ikinci değerlendirilmesi arasındaki farkı

NGAL in ikinci ölçümü üzerine albuminin etkisi istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi($p<0.05$). Ancak hasta grubu, yaş ve proBNP'nin ilk iki ölçümü arasındaki farkın etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$) (Tablo 6).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Son evre böbrek yetmezliği hastalarında beklenen yaşam süresi ilk evre olarak saptanan çoğu kanser hastasından daha kısadır ve ölüme sıklıkla kardiyovasküler komplikasyonlar neden olmaktadır. Hastaların % 50-60'ı kardiyovasküler nedenlerle kaybedilmektedir. Kardiyovasküler komplikasyonların etiyolojisinden üremik toksinler, kalsiyum, fosfat ve diğer minerallerin dengesindeki bozukluklar, hipervolemi, hormonal bozukluklar, sitokinlerin artması gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Vasküler kalsifikasyon ve hipervolemi diyaliz hastalarında oldukça yaygın olup kardiyovasküler hastalığın ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (3,4).

Çalışmamızda hastalarda ortalama serum NT-proBNP düzeyleri $6839,4 \pm 10168,4$ pg/ml, sağlıklı kontrol grubunda ortalama $46,7 \pm 23,0$ pg/ml, hastalarda ortalama serum NGAL $186,7 \pm 51,2$ ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda ortalama $83,1 \pm 29,1$ ng/ml, serum FGF23 düzeyleri hastalarda ortalama $455,9 \pm 621,7$ pg/ml, kontrol grubunda ise $20,8 \pm 16,7$ olarak saptadık. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna göre hastaların serum NT-proBNP ve NGAL düzeylerini anlamlı olarak yükseldi ($p < 0.05$). Böbrek yetmezliği olan hastalarda klirenslarının azalmasına bağı olarak serum NT-proBNP ve NGAL düzeylerinde bir miktar artış beklenebilir. Ancak hastalarımızda saptadığımız yüksek değerler sadece klirenste azalma ile açıklanamayacak kadar yüksekti.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda NT-proBNP düzeylerindeki yüksekliğin kardiyovasküler hastalığın, sistodiastolik fonksiyon bozukluğunun ve mortalitenin önemli bir göstergesi olduğı bildirilmiştir. BNP ventriküler miyositlerden salınan duvar gerimi, kalp yetmezliği, kardiyak hipertrofi ve disfonksiyonunda artan bir moleküldür (5,6). Genel popülasyonda yapılan çalışmalar diğler natiüretik peptidlere göre BNP nin sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyonunu göstermede daha güçlü bir marker olduğunu göstermiştir (7). Kardiyak natriüretik peptidlerin, özellikle

BNP nin diyaliz hastalarındaki sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyonun tanısında sensitif bir molekül olduğunu göstermiştir (8, 122-124). Sol ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılmaktadır. Plazma BNP düzeyi konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sistodiastolik fonksiyon bozukluğu ile orantılı olarak artmaktadır (88). Akut miyokard iskemisi sonrası artan NT-proBNP düzeyi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu sol ventrikül hipertrofisi veya böbrek yetmezliğinden ayırmada yararlı olabilmektedir (89). Artmış duvar gerilimi pek çok kalp hastalığının ortak özelliği olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların klinik göstergesi olarak kabul edilebilir. BNP'nin kan düzeyinin ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (95). NT-pro-BNP'nin periton diyalizi yapan hastalarda çok güçlü prognostik öneme sahip olan sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyon ile korele olduğu bildirilmiştir (91).

Genel popülasyonda BNP ve NT-pro BNP kalp yetmezliğinin ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun güçlü bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Değişik çalışmalarda ve laboratuvar ölçüm metotlarına göre değişiklikler olsa da genellikle literatürde kalp yetmezliği tanısı koymak için böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde BNP için cut off değeri 100 pg/mL (28.9 pmol/L) ve NT-pro-BNP için 300 pg/mL (35.4 pmol/L) kullanılmaktadır (125). Böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda ise BNP veya NT-pro-BNP klirenlerinde azalma olduğu için farklı cut off değerleri tercih edilmektedir.

Naganuma ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında plazma değerleri >700 pg/mL (200 pmol/L) olduğunda kardiyak ölüm riskinin arttığını bildirdiler (126). Wang ve arkadaşları (127) periton diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin NT-pro-BNP düzeyleri 1928 pg/mL (227.5 pmol/L) altında olduğunda en düşük, 17534 pg/mL (2069 pmol/L) üzerinde olduğunda en yüksek olduğunu saptadılar.

Bizde çalışmamızda hastaları NT-pro-BNP düzeyleri 1000 pg/mL üzerinde olanlar ve olmayanlar olarak inceledik. Serum NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml üzerinde olan (hipervolemik grup) serum NT-ProBNP düzeyleri ortalama (13323,3±11235,9 pg/ml) NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml altında olanların ortalama 456,1±266,7 pg/ml idi (p<0.05)

İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro BNP" şeklinde ani salınımlar şeklinde üretilmektedir. Metabolizması sonucu biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasitten oluşan BNP molekülü salınmaktadır. Bu moleküllerin biyolojik etkileri içerisinde GFR'nin artırılması, natriürez, diürez, sağladığı vasodilatasyon ile karyak

preload ve afterloadın azaltılması, RAA sisteminin supresyonu, vasküler düz kas hücrelerindeki mitogenezin inhibisyonu, growth hormon bağımlı kardiyak fibroblastlardaki hipertrofinin inhibisyonu ve kardiyak remodelling vardır. Santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile sıvı elektrolit dengesini sağlar. Özellikle volüm fazlalığı durumunda BNP'nin damar gevşetici etkisi belirginleşmekte ve kan basıncında belirgin düşme sağlamaktadır. Glomerül filtrasyon hızı ve sodyum atılımını artırmaktadır. (86).

Ciddi hipervoleminin, inflamasyona ve sitokin üretiminde artışa neden olmasından dolayı böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırdığı bildirilmiştir. NGAL, nefrotoksik ve iskemik hasarlardan sonra insan böbrek kortikal tübülleri ve idrarda biriken ve akut renal hasar için erken sensitif ve non invaziv bir biyomarkır olarak kabul edilmektedir. Böbrek üzerindeki renoprotektif etkinin böbrek tübül hücrelerinin apoptozisini azaltması sayesinde olduğu düşünülmektedir. NGAL'in demir seviyesini artırmak ve hem oksijenazı'nın up regülasyonunu sağlaması suretiyle böbrek tübül hücrelerini daha fazla koruyabildiği düşünülmektedir(68,69). Renal iskemi reperfüzyon hasarlı fare modellerinde iskeminin öncesinde, esnasında ve sonrasında purifiye rekombinant NGAL intravenöz olarak verilmiştir. Neticesinde apoptotik tübül hücrelerinin sayısında azalma, iskemik yaralanma sonrası böbrek tübül hücre proliferasyonunda artış, morfolojik ve fonksiyonel iyileşme tespit edilmiştir(70).

Sağ ve sol kalp yetmezliğinde venöz basıncın arttığı ve böbrek interstisyel alanında da sürekli olarak basıncın artmasına bağlı olarak tubulointertisyel hasarlanmaya yol açtığı belirtilmiştir (53). Damman ve arkadaşları sağ ve sol kalp yetmezliği olan hastalarda venöz konjesyona bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma ve NGAL düzeylerinde artış bildirmiştir. Bu araştırmacılar, kalp yetmezliğinde NGAL in böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın iyi bir göstergesi olduğunu rapor ettiler (128).

Daniels ve arkadaşları (129) 1,393 Rancho Bernardo Study katılımcısını ortalama 11 yıl izledikleri bir çalışmada NGAL ile proBNP arasında bir ilişki olduğunu ve NGAL in kardiyovasküler hastalıktan ölümün ve diğer bütün nedenlere bağlı ölümün güçlü bir göstergesi olduğunu saptadılar. Bu durumun hastaların GFR hızındaki değişiklikten bağımsız olduğunu bildirdiler. Kardiyovasküler mortalite için NT-proBNP ve CRP gibi diğer belirleyicilere ek bir faktör olarak NGAL in kullanılabileceğini belirttiler. Bu araştırmacılar, NGAL' in yaş, sistolik kan basıncı, hipertansiyon ve

diyabet gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile zayıf bir birliktelik gösterdiğini bildirdiler.

Residüel renal fonksiyonu olan hastalarda bir pilot çalışma olarak yaptığımız bu çalışmamızda Cockcroft-Gault ve Modification of Diet in Renal Disease Study formülleri ile hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı benzer olan ciddi hipervolemik periton diyalizi hastaları ile volüm kontrolü daha iyi olan periton diyalizi hastaları serum NGAL düzeyleri yönünden karşılaştırdık. Ancak NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml üzerinde olan (hipervolemik grup) ($13323,3 \pm 11235,9$ pg/ml) hastalar ile NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml altında olan ($456,1 \pm 266,7$ pg/ml) volüm kontrolü daha iyi olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. NGAL düzeyleri ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol atrium çapı, aort kökü genişliği, rezidü idrar miktarı arasında da bir ilişki saptayamadık.

Benzer şekilde Koca ve arkadaşları sağ ve sol kalp yetmezliği olup hipervolemisi olan böbrek fonksiyonları normal hastalarda yaptıkları çalışmada NGAL düzeyleri ile kalp yetmezliği arasında bir ilişki saptayamadılar (130).

Çalışmamızda hastaların volüm durumlarındaki değişiklik ile serum NT-proBNP ve NGAL düzeylerine etkisini değerlendirmek için 3 ay sonra serum NT-proBNP ve NGAL düzeylerine tekrar değerlendirdik. İlk ölçümde NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml üzerinde olan (hipervolemik grup) hastaların ile NTProBNP düzeyleri 1000 pg/ml altında olan (volüm kontrolü daha iyi olan) hastalarda 2. ölçümlerde serum NT-ProBNP düzeyleri ilk ölçümlerine göre ($13323,3 \pm 11235,9$ pg/ml dan $9667,3 \pm 9483,2$ pg/ml) anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$). NGAL düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı. NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml altında olan volüm kontrolü daha iyi olan hastaların 2. ölçümlerinde serum NT-ProBNP ve NGAL düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulamadık. Her iki grup arasında hastaların 3 ay sonraki değerlendirilmelerinde Cockcroft-Gault ve Modification of Diet in Renal Disease Study formülleri ile hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı yönünden de fark yoktu. Serum NGAL ilk ölçümünün belirleyicilerini saptamak amaçlı multivariate regresyon analizinde modele grup 1 (hipervolemik grup) olmak, yaş, serum albumin ve NT proBNP alındığında NGAL' in bağımsız belirleyicisi olarak albumini saptadık. Serum NGAL ikinci ölçümün belirleyicilerini saptamak amaçlı multivariate regresyon analizinde modele grup 1 (hipervolemik grup) olmak, yaş, serum albumin ve serum NT proBNP düzeyleri arasındaki değişiklik alındığında NGAL in bağımsız belirleyicisi olarak yine albumini saptadık. Diğer faktörlerin ise bir etkisi olmadığını gördük.

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinaz 9'un (MMP-9) aktivitesinin modulatorüdür. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinin sağlanmasında önemli bir mediatördür (41). NGAL 25-kDA büyüklüğünde, 178 aminoasit içeren ve nötrofil granüllerinde bulunan bir glikoproteindir. Baskın olarak monomerik formda bulunmakta olup çok küçük bir kısmı dolaşımda dimer ve trimer formundadır(42). NGAL çeşitli patolojik durumlarda renal tübüler hücrelerden, hepatositlerden ve immun hücrelerden salınır. Bakteriostatiktir, inflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri çöpçülere sunmaktadır (43,44).

Aterosklerotik plaklarda NGAL sayesinde de novo kollajen sentezinin azaldığı ve matrix metalloproteinazlar tarafından kollajen degradasyonunun arttığı durumlarda yükselmiş ve uzamış olan proteinaz aktivitesi devam ettirilir(45,46).

NGAL'ın bir akut faz proteindir(47). Semptomatik kardiovasküler hastalığı olanlarda arttığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile korale olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca plasma NGAL düzeyi, asemptomatik ateroskleroz veya hastalığın progresyonu ile koreledir (48).

NGAL'ın kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi tam açıklanmamış olup plazmadaki NGAL düzeylerinin yüksekliğinin kandaki lökositlerin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum serebrovasküler iskemi sonrası meydana gelebilecek kardiyovasküler mortaliteye karşı koruyucu etki gösterir (51).

Aterosklerotik plaklarda NGAL'ın varlığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Artan olasılıkla da aterogenez esnasında NGAL'ın ekspresyonu ile vasküler hücreler indüklenmektedir. Ancak vasküler hücrelerdeki NGAL'ın indüksiyon mekanizması hala bilinmemektedir(41). Yüksek FGF23 düzeylerinin kemik mineralizasyonu (115), kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki prediyaliz progresyonu (116), sol ventrikül hipertrofisi (117,118) ve hemodiyaliz hastalarındaki mortalitesi (119,120) ilintili olduğu tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda NGAL ile FGF23 düzeyleri arasında bir ilişki saptayamadık.

Sonuç olarak hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre serum NT-ProBNP ve NGAL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti. Ancak vücut volüm durumunun bir göstergesi olarak değerlendirilen serum NT-ProBNP ve NGAL düzeyleri arasında bir ilişki saptayamadık. Hastaların idrar toplamalarındaki uyumsuzluklarından dolayı idrar kreatinin ve BUN klirenslerini çalışmadığımız için rezidüel böbrek fonksiyonlarındaki değişikliği sağlıklı olarak hesaplayamadık. Çalışmamız çok az sayıda hasta üzerinde yapılması nedeni ile kısıtlı olmasına rağmen

periton diyalizi hastalarında volüm dışındaki serum albumini gibi ve diğer hasta sayısının azlığından dolayı multivariete analizi modeline alamadığımız diğer faktörlerin serum NGAL üzerine etkileri olabileceğini göstermesi yönü ile önemlidir. Serum NT-ProBNP ve NGAL düzeyleri arasındaki ilişkiyi, böbrek yetmezliği olan hastalarda sıklıkla karşılaştığımız hipervolemi ve NGAL ve rezidü renal fonksiyonlardaki azalmayı inceleyen daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

6. ÖZET

Amaç ve metod: Kronik kalp yetmezliği olan ve glomerüler filtrasyon oranı hafif derecede azalmış olan hastalarda Gelanitase lipocalin ilişkili protein (NGAL) düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bu durum böbrek interstisyelinde kronik olarak basınç artışına ve böbrek hasarına bağlı olabilir. Kalp yetmezliği hastalarında serum N terminal-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) düzeyleri artmaktadır. Bu pilot çalışmada rezidüel böbrek fonksiyonu olan ve NT-proBNP yüksek olan ayaktan periton diyalizi hastaları (PD) ile rezidüel böbrek fonksiyonu olan ve NT-proBNP düzeyleri daha düşük hastaların çalışmanın başlangıcında ve 3 ay sonraki ölçümlerde serum NGAL düzeyleri yönünden karşılaştırılmasını amaçladık. Yaş, cinsiyet yönünden farklı olmayan 20 ayaktan periton diyalizi hastasında ve 20 sağlıklı kontrol grubunda serum NT-proBNP, NGAL ve fibroblast growth faktör 23 (FGF23) ölçüldü.

Sonuçlar: Hastalarda serum NT-proBNP, NGAL ve FGF 23 düzeyleri anlamlı olarak hastalarda daha yüksekti ($p < 0.05$). NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml üzerinde olan (10 hasta: hipervolemik grup) hastalar ile NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml altında olan hastalar (10 hasta) arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, serum kreatinin, Parathormon, NGAL, FGF23 kan ure azotu (BUN), idrar volümü, Cockcroft-Gault ve Modification of Diet in Renal Disease Study formülüne göre hesaplanan glomerüler filtrasyon oranı ve ekokardiyografik incelemede sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol atrium çapı, aort kökü genişliği yönünden çalışma başlangıcındaki ve 3 ay sonraki değerlendirmede bir farklılık saptamadık ($p > 0,05$). NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml üzerinde olan (hipervolemik grup) hastaların ortalama NT-proBND düzeyleri $13323,3 \pm 11235,9$ pg/ml, NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml altında olan hastaların ise $456,1 \pm 266,7$ pg/ml idi. NGAL düzeyleri ile ekokardiyografik incelemede sol ventrikül

diyastol sonu çapı, sol atrium çapı, aort kökü genışliği, rezidü idrar miktarı arasında da bir ilişki saptayamadık. NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml üzerinde olan hastalar ile NTProBNP düzeyleri 1000 pg/ml altında olan hastaların 3 ay sonraki 2. lmlerinde NT-ProBNP düzeyleri ilk ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak ($13323,3 \pm 11235,9$ pg/ml den $9667,3 \pm 9483,2$ pg/ml) azaldı ($p < 0.05$). NGAL düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı. NT-ProBNP düzeyleri 1000 pg/ml altında olan hastalar 3 ay sonraki 2. lmlerinde serum NT-ProBNP ve NGAL düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulamadık. Her iki grup arasında hastaların 3 ay sonraki değerlendirilmelerinde Cockcroft-Gault ve Modification of Diet in Renal Disease Study formülleri ile hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı yönünden fark yoktu. Serum NGAL ilk ölçümünün belirleyicilerini saptamak amaçlı multivariate regresyon analizinde modele grup 1 (hipervolemik grup) olmak, yaş, serum albumin ve NT proBNP alındığında NGAL'ın bağımsız belirleyicisi olarak albumini saptadık. Serum NGAL ikinci ölçümün belirleyicilerini saptamak amaçlı multivariate regresyon analizinde modele grup 1 (hipervolemik grup) olmak, yaş, serum albumin ve serum NT proBNP düzeyleri arasındaki değişiklik alındığında NGAL in bağımsız belirleyicisi olarak albumini saptadık. Diğer faktörlerin ise bir etkisi olmadığını saptadık.

Sonuç olarak hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre serum NT-ProBNP, NGAL ve FGF 23 düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Periton diyalizi hastalarında vücut volüm durumunun bir göstergesi olarak değerlendirilen serum NT-ProBNP ile NGAL düzeyleri arasında bir ilişki yoktu. Periton diyalizi hastalarında albumin gibi diğer faktörler serum NGAL düzeylerinin belirleyicisi olarak görünüyor.

7. SUMMARY

Several studies showed that urinary concentration of NGAL increased in patients with chronic heart failure and mildly reduced GFR. It was reported that venous congestion is also an important determinant of GFR in chronic heart failure, with lower GFR in subjects with the highest venous pressure. This might be due to chronically increased renal interstitial pressure and consequent renal damage. In this pilot study we aimed to compare ambulatory peritoneal dialysis patients (PD) with residual renal function and high serum NTpro BNP levels to PD patients with residual renal function and lower serum NTpro BNP levels according to NGAL levels which would be measured at the beginning and 3 months later. We investigated glomerular filtration rate calculated according to Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Study formulae, N terminal-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Fibroblast growth factor 23 (FGF 23) in 20 peritoneal dialysis patients and 20 age and sex matched healthy controls. Therefore, in patients with NT-ProBNP levels higher than 1000 pg/ml (hypervolemic patients) and in patients with NT-ProBNP lower than 1000 pg/ml serum NGAL and parameters of echocardiography at the beginning and 3 months later were evaluated.

Results. In patients serum NT-proBNP levels, NGAL and FGF 23 were significantly higher than those of healthy controls whereas eGFR was lower ($p < 0.05$). There were no significant differences between patients with NT-ProBNP levels higher than 1000 pg/ml (as hypervolemic patients) and patients with NT-ProBNP levels lower than 1000 pg/ml with regards to age, sex, body mass index, serum creatinine, parathyroid hormone, blood urea nitrogen, urine volume, glomerular filtration rate calculated according to Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Study formulae and left ventricular end-diastolic diameter, left atrial diameter, aortic root size

measured by echocardiographic evaluation at the beginning and at the second measurement ($p>0,05$). Plasma NT-ProBNP levels were markedly greater in patients with NT-ProBNP levels higher than 1000 pg/ml ($13323,3\pm11235,9$ pg/ml) than those of patients with NT-ProBNP levels lower than 1000 pg/ml ($456,1\pm266,7$ pg/ml) ($p<0.05$). In patients with NT-ProBNP levels higher than 1000 pg/ml there was significant decrease in NT-ProBNP levels at the second measurement (from $13323,3\pm11235,9$ pg/ml to $9667,3\pm9483,2$ pg/ml) ($p<0.05$). However no significant changes were detected in serum NGAL levels, FGF 23 and eGFR. In patients with NT-ProBNP levels lower than 1000 pg/ml serum NT-proBNP, NGAL, FGF 23 and eGFR did not change ($p>0.05$). In multivariety regression analysis predictor of NGAL 1(the first measurement) was serum albumin levels wherease no significant relationship found between NGAL 1 and age, serum NT-ProBNP levels. In multivariety regression analysis predictor of NGAL 2 (the second measurement) was serum albumin levels wherease no significant relationship found between NGAL 2 and age, having NT-ProBNP levels higher than 1000 pg/ml and changes in NT-proBNP.

As a conclusion serum NT-proBNP, NGAL, FGF 23 levels are significantly higher in dialysis patients. There is no significant relationship between serum NGAL levels and NT-proBNP levels in peritoneal dialysis patients. It seems that other factors such as serum albumin are predictors of NGAL levels in peritoneal dialysis patients.

8. KAYNAKLAR

1. Prasad Devarajan Division of Nephrology and Hypertension, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH 45229-3039, USA Correspondence and offprint requests to: Prasad Deverajan, MLC 7022, 3333 Burnet Avenue, Cincinnati, OH 45229-3039, USA. 'Neutrophil gelatinase-associated lipocalin an emerging troponin for kidney injury'
2. Florian Kronenberg, Nature Reviews Nephrology 5, 677-689 (December 2009) doi:10.1038/nrneph.2009.173 'Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression'
3. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H *et al.* Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195–203
4. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M *et al.* Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152–1155
5. Yamamoto K, Burnett J, Jougasaki M *et al.* Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28: 988–994
6. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G *et al.* Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59:1559–1566
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Supp* 2009 ;(113):S1-130

8. Brenner BM, Lazarus JM. Chronic Renal Failure: Harrison's Principles of Internal Medicine , 12 th edition, 1991;1:1151-1156
9. Brian J G Pereira. Newperspective in chronic renal Insuficiency. American j of kidney Disease. 2000;Suppl. 3. s. 1-61
10. Davidson AM, Stewart C, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E. The patient with Chronic Renal Failure: Section 11, volüm III Oxford Texbook of Clinical Nephrology, Oxford Medical Publicatios 1998; s. 1790-2000
11. Saulo K. Chronic Renal Failure: Management, The Lancet 1991;338:423-427
12. Schreiner GE. Uremia: Chapter 38, extbook of Neophrology, second edition, William&Wilkins, Baltimore-USA, 1989;s.540-547
13. Ritz E, Matthias S, Siedel A et al. Disturbed calcium metabolism in renal failure-pathogenesis and therapeutic strategies. Kidney Int 1992;42(suppl 38):37-42
14. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS, The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. New England J Med 1989;321:1773-1777
15. Hollenberg NK, Raij L. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection and renal protection. Arch Intern Med 1993;153:2426-2435
16. Mucsi I, Herch G. Control of serum phosphate in patients with renal failure. New Aproaches. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2457
17. Granolleras C, Oules R, Branger B, Fourcade J, Shaldon S. Iron supplementation o hemodialysis patients receving recombinant human erythropoietin therapy. Erythropoietin molecular physiology and clinical applications. Bauer J, Koch KM, Scigalla P, Wieczorec L(eds):Marcel Dekker, Inc. New York.1993;211-229

18. Consensus statement. How to diagnose and correct iron deficiency during r-huEPO therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:246-250
19. Fishbane S, Maesaka JK, Iron Management in End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1997;29(3):319-333
20. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, Bonventre JV, Slotopolsky E. Polyalliamin hydrokloride(renagel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29(1):60
21. Fournier A, Drueke T, Moriniere P, Zingraf J, Boudailliez B, Achard JM. The new treatment of secondary hyperparathyroidism secondary to renal insufficiency. *Adv in Nephrol* 1992(vol21);237-283
22. Bosch JP, Stein JH, Hemodialysis: High-efficiency treatment in Contemporary Issues in Nephrology (Volume 27). Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, Tokyo 1993
23. Morris JP: Kidney transplantation; Principles and practice, 5th Ed, WB Saunders Company, Philadelphia, 2000
24. Helderman JH. Principles and practice of renal transplant rejection. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S: The principles and practice of nephrology, 2nd ed, Mosby, St Louis, 1995, s.811-821
25. Pedro FJ, Young B, Carlos JA. Asymptomatic Pericardial Effusion in uremic patient: Effect of Long-Term Dialysis. *Nephron* 1985;39:296-301
26. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003Apr; 325(4): 163-7. Review.
27. Menso J. Nube. The acute phase response in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular disease *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 3):19-23.

- 28.** Paparello J, Kshirsagar A, Batlle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2002 Nov;22(6):494-506. Review.
- 29.** Tammy Keough-Ryan, MD, Tom Hutchinson, MB, BCh, Brenda MacGibbon, PhD, Martin Senecal, MSc. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological and statistical critique. *Am J Kidney Dis.*2002;39:1196-1205
- 30.** Akçiçek SF (Editör) Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi. Ege Üniversitesi Basımevi. Bornova. İzmir 1997
- 31.** Gokal R, Khanna Ramesh, Krediet R, Nolph K, Editörler. Textbook of Peritoneal Dialysis. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2000
- 32.** Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *New Engl J Med* 1994;331:1338
- 33.** Daugridas JT, Ing TS (eds). Handbook of dialysis 3rd ed. Little Brown and Company Boston, New York, Toronto, London 2001
- 34.** Krediet RT, Arisz L. Fluid and solid transport across the peritoneum during continuous ambulatory peritoneal dialysis CAPD. *Perit Dial Int.* 1989;9:15-25
- 35.** Koch KM. Dialysis Related amyloidosis. *Kidney Int* 1992;4:1416-1429
- 36.** Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, et al. Expression of neutrophil gelatinaseassociated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:136–42
- 37.** Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993;268:10425–32

38. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2):407-13
39. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1996;38: 414–20
40. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*. 1991;11: 1223–30
41. Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, Newby AC. Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B. *FEBS Lett*. 1998;435:29 –34
42. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem*. 1995;270:22565–70
43. Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, et al. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1996;27:1734 –8
44. De-xiu BU, Hemdahl AL, Gabrielsen A, et al. Induction of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Vascular Injury via Activation of Nuclear Factor-κB *Am J Pathol*. 2006 December; 169(6): 2245–53
45. Flower DR. The lipocalin protein family: a role in cell regulation. *FEBS Lett*. 1994;354:7–11
46. Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B, et al. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors. *Atherosclerosis*. 1997;131:79–84
47. Ronco C: N-GAL: Diagnosing AKI as soon as possible. *Crit Care* 2007; 11: 173

48. Mori K, Lee HT, Rapoport D et al. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115:610-21
49. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231–8
50. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T, Devarajan P, Barasch J: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin- mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 442–449
51. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432:917–21. [PubMed: 15531878]
52. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002;10:1033–43. [PubMed: 12453412]
53. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore- iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115:610–21. [PubMed: 15711640]
54. Paller MS, Hedlund BE. Role of iron in postischemic renal injury in the rat. *Kidney Int* 1988;34:474–80. [PubMed: 3143849]
55. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307–315

56. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J: Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008; 148: 810–819
57. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, Rizos D, Baltopoulos G, Haliassos A: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 79–82
58. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P: Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007; 11:R127.
59. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and EGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 295–296
60. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231–8. [PubMed: 15811456]
61. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007;71:967–70. [PubMed: 17342180]
62. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, Barasch J, Devarajan P: Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3073–3082

63. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43
64. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115:610-21
65. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3073-82
66. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:261-6
67. Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail* 2008;30: 904-13
68. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M, et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res* 2007;30:408-15
69. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2089-95
70. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:79-82

71. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008; 148:810-9
72. Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, Hess PJ Jr, Klodell CT, Ejaz AA, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1554-60; discussion 60-1
73. Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. *Crit Care Med* 2008;36:S172-8
74. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008;52:425-33
75. Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS, Haines KA, Olson J, Onel KB, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:403-12.
76. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6: 1639-45
77. Manfredi MA, Zurakowski D, Rufo PA, Walker TR, Fox VL, Moses MA. Increased incidence of urinary matrix metalloproteinases as predictors of disease in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1091-6
78. Smith ER, Zurakowski D, Saad A, Scott RM, Moses MA. Urinary biomarkers predict brain tumor presence and response to therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:2378-86

79. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C -type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992;130:229–70
80. Raine AE, Erne P, Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide ve atrial pressures in patients with kongestive heart failure. *N Engl J Med*. 1986;315:533–7
81. Skorecki KL, Winaver J, Abassi ZA: Extracellular fluid and adema formation. In: *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th Ed., edited by Brenner BM, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008, pp 398–458
82. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29:707–69
83. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jongasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM: Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 28: 988–994, 1996
84. Luchner A, Hengstenberg C, Loewel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S: N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: A marker of cardio-renal function. *Hypertension* 39: 99–104, 2002
85. Madsen LH, Ladefoged S, Correll P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D: N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 71: 548–554, 2007
86. Wang AY, Lam CW, Yu CM *et al*. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 321–330

87. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:341–56
88. Chen HH, Burnett JC, Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardio vasc Pharmacol*. 1998;32:22–8
89. Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology*. 1994; 134:2505 –15
90. Wei CM, Heublein DM, Perella MA, et al. Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation*. 1993;88:1004–9
91. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 1996; 77:828 –31
92. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*. 1992; 86:1081–8
93. Lynch JR, Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke* 2004;35:57 –63
94. Nakagawa K, Yamaguchi T, SeidaM, Yamada S, Imae S, Tanaka Y, et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in pati ents with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:157–64
95. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT, Vuolteenaho O, Tapanainen JM, Ylitalo K, et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005;36:1016 –20
96. Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000;6:92 –6

97. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78–81
98. Segawa H, Kawakami E, Kaneko I, Kuwahata M, Ito M, Kusano K, Saito H, Fukushima N, Miyamoto K 2003 Effect of hydrolysis-re- J Clin Endocrinol Metab, February 2010, 95(2):578–585 jcem.endojournals.org 583 sistant FGF23-R179Q on dietary phosphate regulation of the renal type-II Na/Pi transporter. *Pflügers Arch* 446:585–592
99. Segawa H, Onitsuka A, Kuwahata M, Hanabusa E, Furutani J, Kaneko I, Tomoe Y, Aranami F, Matsumoto N, Ito M, Matsumoto M, Li M, Amizuka N, Miyamoto K 2009 Type IIc sodium-dependent phosphate transporter regulates calcium metabolism. *J AmSoc Nephrol* 20:104–113
100. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T 2004 FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 19:429–435
101. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang IM, Miyauchi A, Econs MJ, Lavigne J, Juppner H 2003 Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 348:1656–1663
102. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Yamashita T, Fukumoto S 2002 Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4957–4960
103. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD 2003 Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 18:1227–1234

104. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, Yu X, Rauch F, Davis SI, Zhang S, Rios H, Drezner MK, Quarles LD, Bonewald LF, White KE 2006 Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 38:1310–1315
105. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Page's A, Amyere M, Wagenstaller J, Müller-Barth U, Badenhoop K, Kaiser SM, Rittmaster RS, Shlossberg AH, Olivares JL, Loris C, Ramos FJ, Glorieux F, Vikkula M, Juppner H, Strom TM 2006 DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 38:1248–1250
106. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, Waguespack S, Gupta A, Hannon T, Econs MJ, Bianco P, Gehron-Robey P 2003 FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 112:683–692
107. Yamamoto T, Imanishi Y, Kinoshita E, Nakagomi Y, Shimizu N, Miyauchi A, Satomura K, Koshiyama H, Inaba M, Nishizawa Y, Juppner H, Ozono K 2005 The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Metab* 23:231–237
108. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Juppner H, Wolf M 2005 Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16:2205–2215
109. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB 2003 Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 64:2272–2279

110. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Wang H, Elashoff RM, Sahney S, Gales B, Juppner H, Salusky IB 2009 Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 94:511–517
111. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, Ritz E, Kronenberg F, Kuen E, König P, Kraatz G, Mann JF, Müller GA, Kohler H, Riegler P 2007 Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 18:2600–2608
112. Hsu HJ, Wu MS 2009 Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 337:116–122
113. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collierone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, DeFilippi C, Wolf M 2009 Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 119:2545–2552
114. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C 2009 High levels of serum fibroblast growth factors (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 24:279–2796
115. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M 2008 Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 359:584–592
116. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M 2009 Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 20:388–396

117. Sehgal AR, Sullivan C, Leon JB, Bialostosky K 2008 Public health approach to addressing hyperphosphatemia among dialysis patients. *J Ren Nutr* 18:256–261
118. Stubbs JR, Liu S, Tang W, Zhou J, Wang Y, Yao X Quarles LD. Role of hyperphosphatemia and vitamin D in vascular calcification and mortality in FGF23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2116:2124
119. Jean G, Terrat J, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF-23) are associated with increased mortality in longterm haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24: 2792–2796
120. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauw-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smtih K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. FGF-23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584–592
121. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, Ritz E, Kronenberg F, MMKD Study Group, Kuen E, Konig P, Kraatz G, Mann JF, Muller GA, Kohler H, Riegler P. FGF-23 predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2600 2608
122. Ting SM, Nair H, Ching I, Taheri S, Dasgupta I. Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009;112:c121–127
123. Taskapan MC, Taskapan H, Ulutas O, Orhan M, Sahin I. Relationships between brain natriuretic peptide, troponin I and QT dispersion in asemptomatic dialysis patients, *Ren Fail* 2007;29(2):221-5; Taskapan C, Senel S, Ulutas O, Aksoy Y, Sahin I, Kosar F, Taskapan H. Brain Natriuretic Peptide and P wave durations in dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2007;39(2):603-8.

- 124.**Taskapan MC, Ulutas O, Aksoy Y, Senel S, Sahin I, Kosar F, Taskapan H. Brain natriuretic peptide and its relationship to left ventricular hypertrophy in patients on peritoneal dialysis or hemodialysis less than 3 years. *Ren Fail.* 2006;28(2):133-9
- 125.**Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92:843–9.).
- 126.**Naganuma T, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Sugimura T, Masuda C, et al. The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22: 437–44
- 127.**127.Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:321–30
- 128.**Damman K, Navis G, Smilde T.D, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;9:872-878.).
- 129.**Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, Laughlin GA, Ix JH, Maisel AS . Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: the rancho bernardo study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 20;59(12):1101-9.
- 130.**Koca F, Tanboğa IH, Can MM, Ozkan A, Keleş N, Tokgöz HC, Bezgin T, Kaymaz C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in right and left heart failure: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 498-503