



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

YENİ TANI ALMIŞ EVRE V KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
VOLÜM YÜKÜ BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Yaşar Yıldırım

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M.Emin Yılmaz

DİYARBAKIR - 2012

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

YENİ TANI ALMIŞ EVRE V KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
VOLÜM YÜKÜ BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Yaşar Yıldırım

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M.Emin Yılmaz

DİYARBAKIR - 2012

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme, etik çalışma ve disiplini öğrendiğim, bilgi ve birikimi ile büyük bir değer olan, saygıdeğer hocam İç Hastalıkları A.B.D. ve Nefroloji Kliniği Başkanı Prof. Dr .M.Emin YILMAZ’a, birlikte çalışmaktan büyük bir zevk aldığım, özellikli insan, değerli hocam Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU’na, özellikle teşekkür ederim. Onlar olmazsa olmazdı.

İç Hastalıkları kliniğinin başta Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU olmak üzere, değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof Dr. Alpaslan TUZCU, Prof .Dr. Muhsin KAYA’ya teşekkürü borç bilirim.

Nefroloji kliniğinde birlikte çalıştığım sevgili arkadaşlarım Doç.Dr Hasan Kayabaşı ve Yrd.Doç Zülfikar Yılmaz’a teşekkür ederim. Nefroloji Kliniği ve Diyaliz Merkezimizin cefakar çalışanlarına, çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum, çalışkanlıklarını ve iyi niyetlerini çok iyi bildiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve yan dal eğitimini birlikte yaptığım değerli dostlarıma teşekkür ederim.

Güçlerini her zaman arkamda hissettiğim onlardan çaldığım zamanları mütevazilikle kabullenen özel insanlara; sevgili eşime ve yaşama sevincim olan sevgili çocuklarıma minnettarım. Onların sabır ve desteği benim şansım oldu. Sonsuz teşekkürlerimle....

Dr. Yaşar Yıldırım

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	4
SİMGELER KISALTMALAR	5
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	7
1- GİRİŞ VE AMAÇ	9
2- GENEL BİLGİLER	10
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	10
2.1.1. Tanım ve Evreleme	10
2.1.2. Epidemiyoloji	11
2.1.3. Etyoloji	12
2.1.4. Fizyopatoloji	13
2.1.5. Klinik Semptom ve Belirtiler	15
2.1.6. Komplikasyonlar	16
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar	23
2.3. Natriüretik Peptitler	30
2.4. Vücut Sıvı Kompozisyonları	37
2.5. Biyoelektrik Empedans Analiz	39
3- MATERYAL VE METOD	42
4- BULGULAR	44
5- TARTIŞMA	52
6- KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
NKF/DOQI:	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
CCr:	Creatinine Clearance
GFR:	Glomerular Filtration Rate
TND:	Türk Nefroloji Derneği
RRT:	Renal Raplasman Tedavisi
HT:	Hipertansiyon
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
NSAİİ:	Non Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
RAAS:	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
TGF-β:	Transforming Büyüme Faktörü Beta
ESS:	Ekstrasellüler Sıvı
JNC7:	Joint National Committee-7
ESH/ESC:	European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology
K/DOQİ:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
EPO:	Eritropoetin
IGF-I:	İnsülin like Growth Faktör
USRDS:	United States Renal Data System
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
LVH:	Left Ventrikul Hypertrophy
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
CRP:	C- Reaktif Protein
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör

iPTH:	İmmünreaktif Paratiroid Hormon
EKG:	Elektrokardiyografi
ANP:	Atriyal Natriüretik Peptid
BNP:	Brain Natriüretik Peptit
CNP:	C tip Natriüretik Peptit
NT-proBNP:	N-Terminal Brain Natriüretik Peptit
NPR:	Natriüretik Peptid Reseptörü
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
SVH:	Sol ventrikül hipertrofisi
SAD:	Sol atrium dilatasyonu
VCI:	Vena Cava İnferior
KH:	Kapak hastalığı
SVDD:	Sol ventrikül diastolik disfonksiyon
VF:	Volüm Fazlası
İSS:	İntraselüler Sıvı
ESS:	Ekstraselüler Sıvı
TVS:	Total Vücut Sıvısı
RDS:	Rölatif Doku Sıvısı

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1: Diyaliz hastalarında ölüm nedenleri	23
Şekil 2: Kronik böbrek hastalığında risk faktörleri	24
Şekil 3: Natriüretik peptidlerin yapısı.....	31
Şekil 4: proBNP sentezi.....	32
Şekil 5: proBNP sentezi.....	33
Şekil 6: BNP' nin fizyolojik etkileri.....	34
Şekil 7: Natriüretik peptid fonksiyonları.....	35
Şekil 8: BNP ve Nt-pro BNP'nin sentez, salınım ve reseptör ilişkileri.....	36
Şekil 9: BIA Ölçüm, Şematik Görünüm	41
Şekil 10: Volüm yükünün cinsiyete göre dağılımı	48
Şekil 11: Volüm Fazlasının ve ESS karşılaştırması.....	50
Şekil12: Volüm Fazlası ile VCI çapının karşılaştırması.....	50
Şekil 13: Volüm Fazlası ile Proteinüri karşılaştırması.....	51

TABLolar

Sayfa

Tablo 1: Kronik böbrek hastalığı evrelemesi	11
Tablo 2: Kronik Böbrek Hastalığının Başlangıç ve Progresyonu'nu Etkileyen Faktörler	12

Tablo 3: Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedenleri.....	13
Tablo 4: Kronik Böbrek Yetmezliğinin progresyonunda rol oynayan faktörler.....	15
Tablo 5: Kronik böbrek hastalığında hedef kan basıncı düzeyleri.....	17
Tablo 6: Kronik böbrek hastalığında anemi sebepleri.....	18
Tablo 7: Kardiyovasküler risk faktörleri.....	25
Tablo 8: Natriüretik Peptit Ailesi.....	31
Tablo 9: Natriüretik Peptitlerin arttığı ve azaldığı durumlar.....	35
Tablo 10: Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri.....	42
Tablo 11: Çalışmaya dahil olan hastaların etyolojik dağılımı.....	44
Tablo 12: Çalışmaya dahil olan hastaların demografik, klinik, lab, ECHO ve BIA sonuçları,....	45
Tablo 13: Rölatif Doku Sıvısına göre tespit edilen grupların klinik, lab, ECHO ve BIA sonuçlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 14: Rölatif Doku Sıvısının ödem ile ilişkisi.....	47
Tablo 15: Rölatif Doku Sıvısının Cinsiyet ile ilişkisi	47
Tablo 16: Çalışmaya dahil olan hastalarında BİA ile tespit edilen volüm fazlasının; klinik, lab, ECHO ve BIA sonuçları ile korelasyonu.....	49

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızı genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalmakta üremik belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber böbrek yetmezliğinin son dönemlerine kadar korunan su klirensi geriye kalan sağlam nefronlara yüklenen sıvıyı atma kapasitesini aşınca volüm yükü meydana gelmektedir. Bu durumun kardiovasküler sonuçları olmakta kan basıncı yükselmekte, myokard fonksiyon bozukluğu karşımıza çıkmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde mortalitenin en önemli sebebinin kardiovasküler hastalıklar olduğu bilinmekteyken bu hasta popülasyonunda sıvı yükünün belirlenmesinin ne kadar önemli olduğu ortadadır.

Volüm yükünün belirlenmesinde pretibial, sakral ödemin tespiti, PA akciğer grafisi gibi ilk başta yapılabilen tetkikler yeterli olmayabilir. Ekokardiografi ile volüm yükündeki artışa duyarlı kardiyak çap ve volümlerin tespiti tanı ve takipte uzun süredir kullanılmaktadır. Biz bu parametrelerden vena cava inferior çapı ile volüm yükünün ilişkisini araştırdık. Volüm yükünün tespitinde kullandığımız bir diğer tetkik proBNP idi. Pro BNP volüm ve basınç yüküne bağlı olarak salgılanır diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Ancak volüm yükünün iyi bir belirteci olabilecek Pro BNP'nin böbrek yoluyla elimine olması ve kalp yetmezliğinde de artması gibi çalışma zorlukları vardır.

Biyoimpedans Analiz, vücut sıvı kompozisyonunun belirlenmesinde son yıllarda kullanılmaya başlanmış, detaylı bilgiler veren, kolay uygulanabilir, ucuz bir yöntemdir. Bu teknoloji insan vücudundaki akım iletimi esasına dayanmakta olup su ve iyonlara bağlı oluşan rezistansı ve hücre membranlarının kapasitör özelliğine bağlı olarak meydana gelen reaktanları ölçer. Bu özelliği nedeniyle sadece vücut sıvılarının miktarını ve kompozisyonunu belirlemekle kalmaz nutrijonel durumla ilgili verilerde sunar.

Çalışmaya henüz bir renal replasman tedavisi almamış, evre 5 kronik böbrek hastaları dahil edildi. Biyoimpedans cihazı ile bu hastaların vücut sıvı konfigrasyonları ve volüm yükünü gösteren rölatif doku sıvısı, ekstraselüler sıvı ve volüm fazlası gibi parametreler çalışıldı. Eş zamanlı olarak volüm yükü ile artan vena cava inferior çapı ve pro-BNP'de çalışıldı. Volüm yükünden etkilendiği bilinen bu parametrelerin renal replasman tedavisi almamış hastalarda nasıl değiştiği ve bu değişikliklerin kendi aralarında korelasyon gösterip göstermediği araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1.Tanım ve Evre

Kronik böbrek hastalığı (KBH) , değişik etyolojilere bağlı olarak böbrek parankiminde kronik inflamatuvar ve dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı bir hastalık grubudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ise , kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesiyle ortaya çıkan bir tablodur. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) tarafından yapılan tanımlamaya göre KBY; 3 ay veya daha fazla devam eden böbrek hasarı bulgusunun olması (Böbrek hasarı ; böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerinin glomeruler filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun ya da olmasın, klinikte patolojik anormallikler olması), böbrek hasarı olsun ya da olmasın, 3 ay veya daha uzun süreli GFH'nın 60 ml/dak/1.73m² altında olması. ¹

Primer olayın tedavi edilebildiği ve böbrek hasarının çok ileri olmadığı bazı hastalarda bu kronik değişikliklere rağmen, böbrekler vücudun gereksinimlerini karşılayabilir ve böbrek hastalığına bağlı herhangi bir klinik veya biyokimyasal anormallik gözlenmez. Öte yandan kronik böbrek hastalıklarının pek çoğu ilerleyici bir şekilde seyrederek ve zamanla nefron sayısı giderek azalır. Bir süre sonra da hastada böbrek yetersizliğinin biyokimyasal ve klinik bulguları ortaya çıkar. Az sayıda hastada primer olayın ilerlemesi durdurulabilirse hasta, yaşamını oldukça uzun bir süre bu böbrek fonksiyonu ile sürdürür. Ancak çoğu hastada hastalığın kritik bir düzeye ilerlemesiyle nefronların sayısı giderek azalır ve kanda hastanın hayatını tehdit edecek düzeyde toksik madde birikir. Böbreklerin vücudun gereksinimlerini artık hiçbir şekilde karşılayamadığı bu döneme son dönem böbrek yetersizliği denir. SDBY böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur. Üremi ise akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromu tanımlar. Akut hasarlanmayı takiben böbrek, fonksiyonlarını tekrar kazanabilir. Öte yandan, böbreğin kronik hastalıklarının %90 ından fazlası SDBY ile sonuçlanır ²

Terminal döneme gelince hastayı hayatta tutabilmek için replasman tedavileri adı verilen kronik düzenli hemodiyaliz, kronik periton diyalizi veya böbrek transplantasyonu gibi tedavi yöntemlerinden birini uygulamak şarttır.

Yakın zamana kadar, tanımlanmasındaki yetersizlikler ve standardizasyon eksiklikleri, KBH'nın gerçek sıklığının anlaşılmasını zorlaştırmıştır. Tek başına serum kreatinin düzeyi, azalmış böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde yetersiz olup yetmezliği gruplamak üzere saptanan eşik değerler klinik gözlemlerden yola çıkarak ampirik olarak belirlendiğinden yakın zamana kadar KBH'nın gerçek sıklığı anlaşılamamıştır.³ Cockcroft ve Gault tarafından geliştirilmiş olan bir formül ile hesaplanan GFH, renal fonksiyon bozukluğunun düzeyini, sadece serum kreatinine göre daha doğru olarak göstermektedir.⁴ NKF (National Kidney Foundation) tarafından önerilen ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışma grubunun geliştirdiği formül Cockcroft-Gault'inkine göre renal fonksiyonu daha doğru olarak göstermektedir.⁵

Cockcroft-Gault formülü

$$CCr \text{ (ml/dk)} = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Ağırlık} / 72 \times Cr \text{ (Kadınlarda } \times 0.85)$$

Tablo 1: Kronik böbrek hastalığı evrelemesi.

Evre	Tanım	GFR (mL/dk/1.73 m ²)
1	Normal veya artmış GFR; böbrek hasarının bazı bulgularını yansıtan microalbuminüri/proteinüri, hematüri, veya histolojik değişiklikler	GFR ≥90 mL/dk/1.73 m ²
2	GFR'de hafif derecede azalma	GFR 89-60 mL/dk/1.73 m ²
3	GFR'de orta derecede azalma	GFR 59-30 mL/dk/1.73 m ²
4	GFR'de ağır derecede azalma	GFR 29-15 mL/dk/1.73 m ²
5	Yaşamı devam ettirmek için diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavisinin düşünüldüğü evre	GFR <15 mL/dk/1.73 m ²

2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik böbrek yetersizliği, medikal yönünün yanı sıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir. Türkiye'de kronik böbrek yetersizliği sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre 2007 yılı sonu itibarıyla

ükemizde hemodiyaliz tedavisi gören hasta sayısı 39267, kronik periton diyalizi tedavisi gören hasta sayısı ise 5307'dir.⁶ Toplam 621 merkezden alınan bilgilere göre, 2006 yılında Türkiye'de SDBY prevalansı milyonda 578, insidansı milyonda 189 bulunmuştur.⁷

İngiltere de RRT (Renal Raplasman Tedavisi) ile tedavi edilen SDBY insidansı yılda, her 1 milyon popülasyonda yaklaşık 100 yeni hastadır.⁸ Bunun, yılda % 5- 8 yükseldiği tahmin edilmektedir fakat halen Avrupa ortalaması (yılda yaklaşık 129/her 1 milyon popülasyonda) ve Amerika ortalamasının(yılda yaklaşık 333/her 1 milyon popülasyonda) altındadır.⁹ (Tablo 2).

Kronik böbrek hastalığı, tedavi maliyeti nedeniyle de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Tedavi maliyeti 2002'de yıllık 17 milyar dolara ulaştığı belirtilmektedir.¹⁰ 2010 yılına kadar dünya çapında 2 milyondan fazla kişi 1 trilyon \$ maliyetle RRT ile tedavi edilecektir.¹¹

Dünya çapında SDBY' likli hastalardaki artış, nüfusun yaşlanmasını ve tip 2 DM' ün küresel epidemisini yansıtır. Tip 2 diyabet ve hipertansiyonun artmasına paralel olarak KBY insidans ve prevalansı da artmaktadır.

Tablo 2: Kronik Böbrek Hastalığının Başlangıç ve Progresyonu'nu Etkileyen Faktörler.

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

2.1.3. Etyoloji

Ülkeler arası farklılıklar olmakla birlikte en sık SDBY sebepleri diyabet, hipertansiyon, kronik glomerülonefritler, kronik interstisyel nefrit, hereditör/konjenital hastalıklar ve malignitelerdir.¹² ABD de istatistiklere göre 2010 yılına kadar SDBY insidansının yıllık %6-7 olacağı öne sürülmüştür.¹³ Diyabetes Mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerülonefrit

SDBY'nin etyolojisinde ilk üç sırada yer almakta olup hastalığın etyolojisinin yaklaşık %80 inde sorumlu tutulmaktadır. Türk Nefroloji Derneği (TND) kayıtlarına göre ülkemizdeki verilerde buna paraleldir. (Tablo 2.2) TND verilerine göre 2007 yılı sonu itibariyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında ilk üç sırayı almaktadır.¹⁴ Bunun dışında kistik böbrek hastalıkları, veziköüreteral reflü, ürolojik problemler, hereditör böbrek hastalıkları , multipl myeloma böbreği, amiloidoz, vs... SDBY neden olabilen diğer hastalıklardır. Olguların yaklaşık %10-20 sinde ise etiyolojik neden saptanamamaktadır.

Tablo 3: Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedenleri

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

* : USRDS Annual Report 2007

** : EDTA Registry 2005

*** : TND Registry 2007

2.1.4.Fizyopatoloji

Kronik böbrek yetersizliğine neden olan hastalıkların hepsinde böbrek dokusunun yerini fibröz dokunun almasıyla nefron sayısı giderek azalır. Altta yatan hastalığın progresyon hızına göre değişen bir sürenin sonunda böbrekler vücudun ihtiyaçlarını karşılayamaz ve üremik sendrom ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalığı bulunanların uzun süreli takiplerinde çok önemli bir nokta dikkati çekmiştir.Böbrekler belli bir ölçüde hasara uğradıktan ve parankiminin kritik bir miktarı kaybedildikten sonra, primer hastalık tamamen iyileşse bile SDBY'ne gidiş önlenemez. Yani, böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz şekilde kritik bir düzeyin altına inmesinden sonra SDBY kaçınılmazdır. Bu düzey çoğu kez GFR'nin <30-35 ml/dak olmasıdır. Bu döneme

gelmiş böbreklerin histopatolojik incelemesinde primer olaya bağlı olmaksızın birçok ortak bulgu saptanır. Şöyle ki; glomerüllerde skleroz, renal interstisyumda ise fibröz doku varlığı ile lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamasyon gelişimi söz konusudur. Bu bulgulara bakarak primer olayın ne olduğu söylenemez.

Her gün vücuttan atılması gereken sabit bir metabolik atık madde yükü vardır. Çoğu kez 600 mOsm/gün miktarında olan bu yük, sağlıklı kişilerde yaklaşık 2 milyon nefron tarafından vücut dışına atılır. Öte yandan, primer bir hastalığa bağlı olarak parankim kaybı ortaya çıktığında skleroza uğramış glomerüller devreden çıkacak, böylece primer hastalıktan hiç etkilenmemiş nefronların iş yükü artacaktır. Sağlam kalmış nefronlarda ilk gözlenen değişiklik, belirgin hipertrofi ve her bir nefrona düşen plazma akımının artmasıdır (hiperperfüzyon). Bu artış, her bir nefronun glomerüler filtrasyonunun artmasıyla sonuçlanır (hiperfiltrasyon). Her bir glomerül kapalı bir hacim gibi varsayılırsa, bu alana gelen kan hacminin artmasıyla intraglomerüler hipertansiyon görülecektir. Bu hipertansiyon, glomerül kapillerlerinde endotel hasarına ve mikroanevrizma oluşumuna yol açar. Endotel hasarı koagülasyonu uyarır; intraglomerüler tromboz, fibroz ve glomerüloskleroz ortaya çıkar. Skleroza uğramış glomerüllerin yükü daha da artar, bu olaylar tekrarlanır ve sonuçta bir kısır döngü gelişir. Glomerüloskleroz gelişimine, glomerüllerde hücre ve matriks artışı da katkıda bulunur. Bu durum, pek çok hormon ve büyüme faktörleri, lipidler, sitokinler ve vazoaaktif maddelerin etkisiyle ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalarının hemen hepsinde renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu sonucunda plazma düzeyi artan anjiyotensin-II çok etkili bir büyüme faktörü ve glomerüldeki endotelial ve mezangial hücrelerin proliferasyonunu artırır. Ayrıca bu faktörün salınımını uyardığı transforming büyüme faktörü beta (TGF- β) adlı sitokin de sklerozu uyarır; böylece primer hastalıktan bağımsız bir şekilde sadece mekanik ve hormonal olaylar ile böbrek yetersizliği ilerler.¹⁵

Bazı faktörler, kronik böbrek hastalığının seyri sırasında böbrek yetersizliğinin ilerlemesini hızlandırır, bunlardan birkaçı; sistemik ve intraglomerüler hipertansiyon, diyetteki protein, lipid ve fosfor içeriği ve proteinüridir. Proteinüri aslında böbrek hastalığının bir göstergesidir ve arttıkça değişik mekanizmalarla primer hastalıktan bağımsız bir şekilde böbrek yetersizliğinin ilerlemesi hızlanır. Böbrek yetersizliğinin ilerlemesine yol açan diğer risk faktörleri ise, yaş, cinsiyet, etnik köken ve aile öyküsüdür.

Tablo 4: Kronik Böbrek Yetmezliğinin progresyonunda rol oynayan faktörler

Proteinüri	Metabolik asidozis
Hipertansiyon	Fosfat retansiyonu
Altta yatan hastalığın tipi; Diabet gibi...	Yüksek proteinli diyet
Erkek cinsiyet	Sigara içimi
Obezite	Hiperlipidemi
Diabetes Mellitus	

2.1.5.Klinik Semptom ve Belirtiler

Böbreğin fonksiyonel adaptasyon yeteneği nedeniyle böbrek dokusunun % 75 oranında kaybı , glomerül filtrasyonunda, ancak yarıyarıya bir azalmaya neden olur. Böbrek rezervinin ileri derecede azaldığı dönemlerde, böbrek fonksiyonunda ölçülebilir bir düşme söz konusudur.

Kronik böbrek hastalığının erken teşhisi, sadece böbrek yetmezliğinin ilerlemesini geciktirmez aynı zaman da komplikasyonlardan da korur (özellikle artmış kardiyovasküler riskten). Evre 1-3 (GFR >30 ml/dk) kronik böbrek hastaları genellikle asemptomatikler ve sıvı-elektrolit bozuklukları veya endokrin bozukluklar meydana gelmez. Genellikle bu bozukluklar evre 4-5 (GFR <30 ml/dk) hastalarda gelişir. Evre 5 kronik böbrek hastalığında görülen üremik belirtiler başlıca toksinlerin birikimine sekonder gelişir. Altta yatan böbrek hastalığına bağlı olarak proteinüri veya hematüri gelişebilir. İdrarın konsantrasyon bozukluğuna bağlı olarak sıklıkla noktüri gelişir. Halsizlik, bitkinlik, yorgunluk, iştahsızlık, mental kapasitede azalma üreminin erken belirtilerindendir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR <10 ml/dk diabetik olmayan hastalar, GFR<15 ml/dk olan diabetik hastalar) nöromusküler semptomlar (hiperrefleksi, kas seğirmeleri, periferik sensoryal ve motor nöropatiler, kas krampları, inme ,genellikle hipertansif ve metabolik ensefalopatinin sonucu olarak) görülebilir. İştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, stomatit, ağızda kötü tat görülebilir. Cilt sarı, kahverengi görünüm alabilir. Kaşıntı rahatsız edici boyutlarda görülebilir. İleri böbrek hastalığında, perikardit ve GİS ülserasyonu ve kanama yaygındır. Kardiyomiyopati (hipertansif, iskemik) ve renal sodyum ve su retansiyonu ödem ve kalp yetmezliğine yol açabilmektedir.

Böbrek fonksiyonlar için çeşitli görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri kullanılabilirse de böbreğin ekskresyon fonksiyonunu en iyi gösteren parametre glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH). Renal sintigrafi gibi zaman alıcı ve teknik ekipman gerektiren yöntemlerle daha doğru saptanabilirse de, klinik pratikte GFH; kreatinin klirensi, Cockcroft-

Gault formülü ve MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) formülü gibi basit ve güvenilir yöntemlerle ölçülerek böbrek rezervleri değerlendirilir ve evrelere ayrılır. Endojen kreatinin klirensi normalde 90-125 ml/dk dır. GFH normalin %20-35 nin altına düştüğünde azotemi gelişmeye başlar ve normalin % 5-10 u seviyesine indiğinde, üremik sendrom (Evre5; Son Dönem Böbrek Yetmezliği) tablosu meydana gelir.¹⁶

2.1.6 Komplikasyonlar

Hipertansiyon

Hipertansiyon renal fonksiyonlar bozuldukça KBH' larının %80-85'inde önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır.¹⁷ Hipertansiyon tedavisi kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskini ve proteinüriyi azaltarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltmaktadır. Başarılı kan basıncı kontrolü renal fonksiyonlarda azalmanın hızını yavaşlatır. Kalp ve arterlerin her ikisinde hasarı azaltabilir ve kardiyovasküler komplikasyonların riskini azaltır. Genellikle çoklu ilaç rejimleri gerekmesine rağmen KBH' lığı olan hastalarda antihipertansif ajanların tüm sınıfları kullanılabilir ve böbrek hastalığının altta yatan nedeni ilaç seçimini etkileyebilir.¹⁸ Yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı ve diette günlük <2.4 gr (100 mmol) sodyum kısıtlaması teşvik edilmelidir.

Glomerüler hasarın ilerlemesi ile birlikte belirgin ödem bulguları olmadan sıvı yüklenmesine bağlı hipertansiyon, temel mekanizmalardan biridir. Hem ekstrasellüler sıvı (ESS) hacminin genislemesi,¹⁹ hem de sempatik asırı aktivite ve renin-angiotensin eksenine bağlı vasokonstriksiyon²⁰ son dönem hastaları dahil böbrek hastalarındaki hipertansiyonun patogeneğinde rol oynar. Evre 3-5 KBH' da sıvı retansiyonu olduğundan, antihipertansif rejim diüretik içermelidir. Genellikle evre 1-3 hastalarda tiazidler önerilmekte ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda loop diüretikleri önerilir.²¹ Evre 4-5 KBH' da potasyum tutucu diüretiklerden kaçınılmalı ve dikkatli kullanılmalıdır, özellikle ACE inhibitörleri ve ARB' lerle kombine edildiğinde. Bu nedenle sıvı yüklenmesinden şüphelenilen hastalarda diüretik tedavisi çoğu zaman etkin kan basıncı kontrolüne neden olmaktadır.

Kronik böbrek hastalarında hedef kan basıncı K/DOQİ kılavuzu ve Joint National Committee-7 (JNC7), European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology (ESH/ESC) 'ye göre 130/80 mm/Hg, eğer 1 g/gün' den fazla proteinüri varsa 125/75 mm/Hg olarak hedeflenmelidir.^{22,23} Hastalıklara göre hedef tansiyonları tablo 6' de özetlenmiştir.

Tablo 5: Kronik böbrek hastalığında hedef kan basıncı düzeyleri

	JNC VII (2003)	ESH/ESC (2003)	KanadaRaporu (2002)
Kardiyovasküler Hastalık	< 140/90	< 140/90	<140/90
Diyabetes Mellitus	< 130/80	< 130/80	< 130/80
Böbrek Hastalığı	< 130/80	< 130/80	< 130/80
İnme	< 140/80	< 140/80	< 140/80
Proteinüri > 1 g/gün	125/75	< 125/75	< 125/75 0.5 g/gün↑

Anemi

Böbrek hastalarında GFH 60 ml/dakika altına düşünce normokrom normositer tipte anemi oldukça sık karşılaşılan sorundur.²⁴ Eritrositlerin üremik toksinlere bağlı yaşam süresinin kısalması ve böbreklerden eritropoetin (EPO) üretiminin azalması ile beraber eritropoetine kemik iliğinde azalmış cevap en başta gelen sebeplerdir.²⁵ Renal anemi, tipik olarak izole normokrom, normositer anemidir ve lökopeni ve trombositopeni yoktur.

K/DOQİ klavuzu 2006 önerilerine göre hemoglobin değerinin erkeklerde <13,5 g/dL, bayanlarda <12 g/dL anemi olarak kabul edilmeli ve prediyaliz hastalarında 11-12 g/dL hedef tedavi düzeyi olmalıdır. Hastalar anemi açısından takip edilirken KBH dışında nedenlerinde anemi sebebi olabileceği akılda tutulmalıdır.²⁶

Kronik böbrek hastalarında gastrointestinal sistemden artmış demir (Fe) kaybı, emilim bozukluğuna bağlı Fe eksikliği gelişebilmektedir. Ayrıca depo Fe'in mobilize olmasında problemde vardır bu nedenle anemi gelişmesini önlemek için KBH' da serum Fe ve ferritin düzeyleri yüksek olmalıdır. K/DOQİ klavuzu 2006 önerilerine göre transferrin saturasyonu >%20, serum ferritin düzeyi 100 ng/mL üzerinde olması önerilmektedir.^{27,28}

Anemi tedavi edilmezse, dokulara oksijen taşınmasında bozukluğa²⁹, kardiyak debide artmaya, sol ventrikül hipertrofisine, kalp yetersizliğine³⁰, kognitif ve entelektüel fonksiyonlarda azalmaya³¹ ve immün sistemde bozukluklara³² neden olur. Eğer uygun şekilde tedavi edilmezse anemi hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini azaltır³³.

Tablo 6: Kronik böbrek hastalığında anemi sebepleri

EPO yetersizliği	Azalmış kemik iliği fonksiyonu
Yetersiz diyaliz	Hemoliz
Demir eksikliği	Beslenme bozuklukları
B12/Folik Asit eksikliği	Kan kaybı
Hiperparatiroidizm	Aluminyum birikimi
Azalmış kemik iliği fonksiyonu	Hemoglobinopatiler
Azalmış eritrosit ömrü (70 gün)	

Dislipidemi

Anormal lipid metabolizması KBH’ da sık karşılaşılan problemdir.³⁴ Trigliserid yüksek olmakla beraber total kolesterol düzeyleri genellikle normal, HDL kolesterol düzeyi düşük olarak gözlenir.

Kronik böbrek yetersizliği hastalarında en sık görülen lipid bozukluğu hipertrigliseritemidir. Sıklıkla trigliserit yüksekliği HDL düşüklüğü ile birlikte bulunur. Lipoprotein lipaz tarafından çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yıkılmasındaki bozukluğun hipertrigliseritemiye neden olan majör mekanizma olduğu gözükmemektedir.³⁵

Hipertrigliseridemi tek başına kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk artışı yapmamaktadır, muhtemelen öteki risk faktörleri ile birlikte hızlanmış ateroskleroza yatkınlığa sebep olmaktadır. Kronik böbrek hastalığı koroner arter hastalığı eşdeğeri olduğu ve LDL düzeylerinin yüksekliği de kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk içerdiği için agresif tedavi önerilmektedir. KBH’ da hedef LDL’nin 100 mg/dL’nin altına düşürülmesi şeklindedir.³⁶

Kemik ve Mineral Metabolizması

Kemik ve Mineral Metabolizması bozukluğu içinde serum kalsiyum, fosfat, magnezyum anormallikleri ve paratiroid hormon ve D vitamin metabolizma bozuklukları bulunur. Bu anormallikler ile birlikte üremik durum ile ilişkili diğer faktörler iskelet sistemini etkiler ve renal osteodistrofi olarak bilinen kemiğin kompleks bozuklukları ortaya çıkar. Renal osteodistrofide görülen iskelet anomalileri; Osteitis fibroza, Osteomalazi ,Adinamik kemik hastalığı ,Osteopeni veya Osteoporoz , Mixed renal osteodistrofi dir.

Üremiklerde çoğu kez hipokalsemi vardır, çünkü aktif D vitamini sentezindeki bozukluğa bağlı olarak barsaktan kalsiyum Emilimi azalmıştır. Ayrıca hiperfosfatemi de serum iyonize kalsiyum düzeyini düşürür. Parathormonun kemik rezorpsiyonu yapıcı etkisine iskelet sisteminin

direnci ve hipoproteinemik hastalarda proteine bağı kalsiyum düzeyinin azalması da bu hastalardaki hipokalsemiye katkıda bulunur. Buna karşın, asidoz nedeniyle serum iyonize kalsiyum oranı yüksek olduğu için üremik hastalarda hipokalsemik tetani çok nadir görülür. Düzenli diyaliz tedavisi döneminde veya transplantasyon yapılmış bazı hastalarda paratiroid bezlerdeki hiperplazinin otonom karakter kazanması ile (tersiyer hiperparatiroidizm) hiperkalsemiler ortaya çıkabilir. Hastalara tedavi amacıyla yüksek doz D vitamini verilmesi de, diğer bir hiperkalsemi nedenidir. Serum kalsiyumu ile fosfor çarpımının >55 olması durumunda metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkabilir.³⁷ Bunlar bursalar, periartiküler dokular, kan damarları, miyokard, akciğerler ve subkutan dokularda sıktır. Kalsifikasyonların konjonktivada olması kırmızı göz sendromuna, korneada olması bant keratopatiye yol açar.

GFR 25 ml/dk'nın altına düşünce serumda fosfor retansiyonu başlar. Diyetle alınan proteinli gıdalar fazla ise, hiperfosfatemi daha belirgin olur. Üremik hastalardaki yüksek parathormon (PTH) düzeyi fosfatüriyi artırır; bu kompensasyon mekanizması yüksek fosfor düzeyini normale döndürmeye yöneliktir.

Renal osteodistrofi patogenezi şöyle özetlenebilir: Kronik böbrek yetersizliği olanlarda nefron hasarının artmasıyla birlikte serum fosfat düzeyi yükselir. Hiperfosfatemi serum iyonize kalsiyum düzeyini düşürür. Hipokalsemi, PTH salınımını uyarır (sekonder hiperparatiroidizm). Artmış PTH, fosfatın tubuler emilimini inhibe ederek serum fosfor ve kalsiyum düzeylerini normale getirir, bu arada kemiklerden de kalsiyumu mobilize eder; böylece kan fosfor ve kalsiyumunun normal düzeylere gelmesi amaçlanır. Öte yandan, kalsiyum içeriğinin azalması sonucunda kemiklerin mineralizasyon ve direnci azalır; yüksek PTH düzeylerinin etkisiyle de kemik rezorpsiyonları ortaya çıkar. Üremik hastalarda PTH'nın etkisine karşı iskelet sisteminin direnci ve PTH klirensinin azalması da sekonder hiperparatiroidizmi artırmaktadır.³⁸

D vitamininin böbrek hidroksilasyonundaki bozukluğu sonucunda serum 1,25 dihidroksikolekalsiferol düzeyinin düşük olması, hem barsaktan kalsiyum emilimini önler, hem de kemiklerdeki mineralizasyonu iyice bozarak osteodistrofinin patogenezinin katkıda bulunur. Renal osteodistrofinin oluşmasında metabolik asidoz nedeniyle kemikten kalsiyumun mobilize olması da önemli rol oynamaktadır. Sonunda, bu hastalarda patolojik fraktürler, kemik ağrıları ve deformiteler gelişir. Bu hastalarda gözlenen bir diğer iskelet sistemi patolojisi alüminyum kemik hastalığıdır. Özellikle diyalize giren hastalarda kemiklerde alüminyum birikmesi sonucunda ortaya çıkar ve tedavisi oldukça güçtür.

Metabolik Asidoz

Böbrekler asit-baz dengesinin sağlanmasında çok önemli rol oynar. Kronik böbrek hastalığında GFR %50 oranında azalınca kadar, arteriyel pH, serum bikarbonat (HCO_3) düzeyi ve PCO_2 normaldir. Böbrek fonksiyonlarının daha fazla kötüleşmesiyle metabolik asidoz yerleşir; söz konusu asidoz, çoğu kez vücut sıvılarındaki PO_4 , SO_4 ve diğer organik asitlerin birikimine bağlı artmış anyon açığı olan asidozdur. Başlangıçta bu asidoz asemptomatiktir; serum HCO_3 düzeyi çoğu kez 12-15 mEq/L dolayındadır ve kan pH'sı 7.25'in altına genellikle düşmez. Ancak, asit yükünde ani bir artış (katabolizma artışı, ateşli hastalıklar, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz gibi) veya yetersizliğin çok ilerlemesi durumunda hayatı tehdit eden ağır asidoz tablosu ortaya çıkar. Kussmaul solunumu ve bilinç kaybı olur; hızla diyaliz yapılmazsa hasta kaybedilir.

Asidozun gelişimi hiperkalemiyi agreve eder, protein anabolizmasını inhibe eder ve hidrojen iyonlarının tamponlandığı kemiklerden kalsiyum kaybını hızlandırır.³⁹ Evre 5 KBH' li hastalarda şiddetli asidozun mevcudiyeti (örn, serum $\text{HCO}_3 < 20$ mmol/l) diyalize başlamanın bir endikasyonudur.

Malnutrisyon

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile birlikte beslenme ve metabolik problemler sık karşılaşılan durumdur.^{40,41} Özellikle evre 4-5 hastalarda bazı diyet ve metabolik değişimler sonucunda protein katabolizması artmakta ve kas kitlesi ile total vücut protein miktarında azalma meydana gelmektedir.⁴² Sonuçta gelişen beslenme bozukluğu birçok faktöre bağlı olup üremik malnutrisyon olarak adlandırılmaktadır.

Üremik toksinlerin vücutta birikimi, inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler artması sonucunda, hastalar spontan olarak protein ve enerji alımını azaltmaktadır.⁴³ İlerleyici metabolik asidoz, ubiquitin aracılı protein yıkımını artırıp dallı zincirli amino(DZAA) asit metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Bütün bunlara ek olarak yapılan kontürolsüz protein kısıtlamasıda malnutrisyona yatkınlığı daha da artırmaktadır.⁴⁴ Bu nedenle protein kısıtlaması yapılırken albumin, prealbumin, ağırlık takibi, transferrin, triceps kas kalınlığı gibi beslenme parametreleri sıkı kontürol edilmelidir.

Malnutrisyon diyaliz hastalarında yaygındır fakat evre 4-5 hastalarda da görülebilir ve ölüm için artmış risk ile ilişkilidir.⁴⁵ Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda PEM'nin olması mortalitede 2-10 kat artışa neden olmaktadır. Protein alımındaki ve vücut ağırlığındaki düşüklük hemodiyaliz hastalarında mortalitenin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda serum albumin düzeyindeki 1 gr/dl'lık azalmanın kardiyovasküler mortalitede %39-66'lık bir artışa neden

olduğu tespit edilmiştir. Malnütrisyon diyaliz öncesi hastalarda %30-51 oranında görülürken, HD hastalarında %23-76, PD hastalarında ise %18-50 oranında görülmektedir.

Sodyum ve Su Retansiyonu

Böbrek yetmezliğinin ileri evrelerine kadar vücutta sodyum ve su dengesi iyi bir şekilde korunur. Total vücut suyu ve sodyumunda artışlar olsa da buna bağlı klinik belirtiler görülmez. Yalnızca, aşırı miktarda su ve tuz alınması durumunda hastalarda hipervolemiye ait klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar; hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, ödem ve asit görülür. Sodyum alımının günlük 2.4 g (100 mmol) sınırlandırılması böyle şikayetleri azalmasına yardımcı olabilir ve kan basıncında artışı kontrol etmemize yardımcı olur. Bu hastalarda bazen görülen ve hiponatremiyle birlikte olan hipervolemi, fazla miktarda su içilmiş olmasının veya elektrolitsiz parenteral sıvı verilmiş olmasının bir sonucudur. Tubulointerstisyel hastalıklara bağlı bazı böbrek yetersizliklerinde vücuttan aşırı tuz kaybı olabilir (tuz kaybettiren nefrit).

Hiperkalemi

Böbrek hastalıklarında potasyum (K) düzeyi yükseldikçe aldosteron sekresyonu uyarılır bu mekanizma ile distal tübüllerden K atılımını artırılarak serum düzeyinin yükselmesi önlenmektedir.⁴⁶ Ayrıca kolondan ve ter yolu ile K atılımı artırılmasında normal sınırlarda tutulmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle hiperpotasemi idrar miktarının 400 mL/gün'den daha az olması, GFH'nın 5-10 mL/dakika altına düşmesi, yüksek K'lu diyet, renin anjiotensin sistemi (RAS) blokajı yapan ilaçlar ve diabetes mellitus gibi hipoaldesteronizm yapan durumlar, primer olarak böbrek medüllasını tutan hastalıklar zemininde gelişebilmektedir. İlerlemiş hastalarda asidoza bağlı olarak hücre içine K alım mekanizmasının bozulmasında buna katkı sağlamaktadır.⁴⁷

Hiperpotasemi diyetten K alımının azaltılması, serum K düzeyini artıran nonsteroid antiinflatuarlar, β bloörler ve RAS blokajı yapan ilaçların alımına dikkat edilerek önlenabilir.^{48,49}

Endokrin Anormallikleri

Sekonder hiperparatiroidizm, üremik hastalarda en sık görülen endokrin problemidir. Artmış PTH, bu hastalardaki kaşıntı, kardiyomiyopati, anemi, empotans ve nöropati gibi pek çok belirtinin patogenezinde rol alır; ayrıca renal osteodistrofiye yol açar.

KBH'da İnsülinin klirensi azalır,fakat artmış periferik direnç ile bu durum dengelenir. Bunun sonucu olarak, genellikle herhangi bir klinik durum meydana gelmez ve hastalar

hipoglisemiye eğilimli değildirler. Ancak, diabetik hastalarda, böbrek fonksiyonları azaldıkça insülini azaltmak gerekebilir ve diyaliz başladığında tersine eğilim olabilir.⁵⁰

sT3 ve sT4 düzeyleri düşük veya normal olabilir. Hastalar ötiroid görünümüne rağmen hipofiz yanıtı azalmıştır.⁵¹ Toplam plazma tiroksin (T4) seviyeleri normal olabilir ve T4 -T3 konversiyonu bozulduğu için reverse T3 artabilir. Tiroid bağlayıcı ajanın kaybına bağlı olarak dolaşan toplam T4 konsantrasyonunu daha fazla azaltabilir.⁵² Hastalar klinik olarak hipotiroidik olmazlar.

Büyüme hormonunun bazal düzeyi böbrek hastalığının derecesi ile orantılı olarak yüksektir ve önemli bir aracısı olan insülin like growth -1 (IGF-I)'e karşı direnç vardır.⁵³ Çocuklarda, büyüme geriliği gelişebilir ve bu durum fizyolojik dozun üstünde exojen rekombinant büyüme hormonu verilmesi ile düzeltilebilir.

Erkeklerde prolaktin seviyeleri evre 5 KBH' da artar ve jinekomasti ve sexual disfonksiyona katkıda bulunabilir. Testesteron seviyeleri sıklıkla düşük veya normaldir. Gonadotropinler artabilir ve testiküler disfonksiyonu işaret eder.⁵⁴ Erkeklerdeki en önemli sexual problem erektil disfonksiyondur. Bu endokrin bozukluklardan çok nörolojik, psikolojik, ve vasküler anormalliklerden kaynaklanır ve sildanefil sitrat gibi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine yanıt verebilir.

Evre 4-5 KBH olan kadınlarda hipofizer-ovaryan aks bozulabilir.⁵⁵ LH seviyeleri artmasına rağmen, normal pulsatil salınım ve preovulatar pik yoktur. Bundan dolayı sikluslar sıklıkla anovulatarıdır ve düzensiz olabilir veya amenore olabilir. Yükselmiş prolaktin seviyeleri de infertiliteye katkıda bulunabilir.

Nörolojik Komplikasyonlar

Üremide santral veya periferik sinir sisteminin tutulmasına bağlı olarak; Periferik nöropati, Otonom nöropati, Üremik ensefalopati, Uyku bozuklukları ve Huzursuz bacak gibi komplikasyonlar görülür.

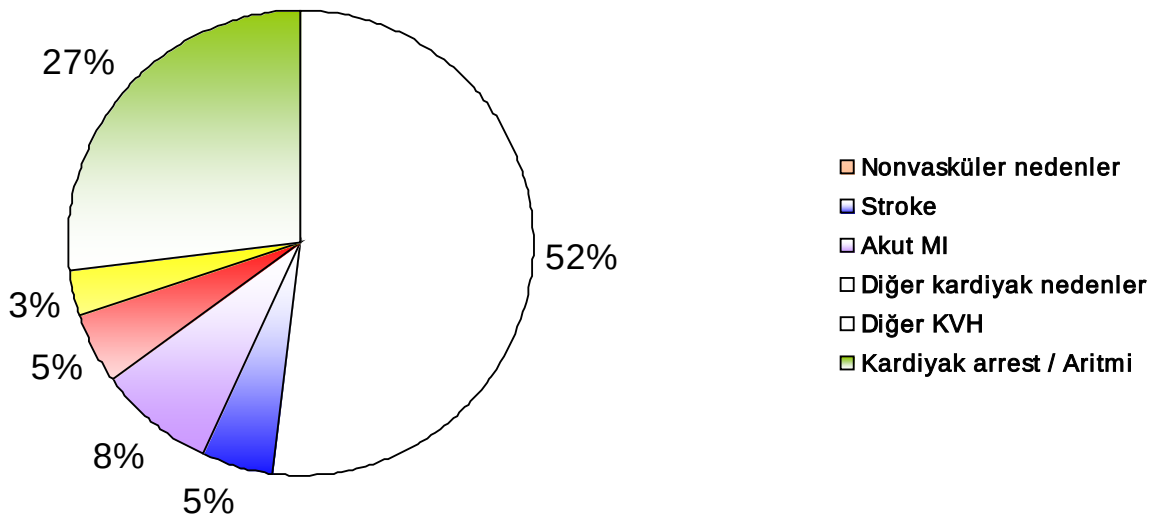
GİS Komplikasyonları

KBH' da aşağıda ki GİS hastalıklarının görülme sıklığı artmıştır.

- Gastroparezi
- GÖR
- Peptik Ülser
- Gastrit ve düodenit
- GİS Kanama

2.2.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kronik böbrek hastalarının yaşam süresi azalmıştır. Dializ hastalarının erken ölüm sebeplerinin % 50'sine yakını inme ve AMI, konjestif kalp yetmezliği gibi kalp hastalıkları oluşturur.⁵⁶ Renal replasman tedavisindeki hastaların kardiyovasküler hastalıklardan dolayı erken ölüm riskinin beklenmedik bir şekilde arttığı görülmektedir. Günümüzde renal replasman tedavisinde olumlu gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, kardiyovasküler hastalık riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır.^{57,58}



Şekil 1: Diyaliz hastalarında ölüm nedenleri (Data from USRDS,2005)

Kardiyovasküler mortalitenin en önemli nedeni ateroskleroz olmasına rağmen, KVH paterni bu hipervolemi ve sol ventikül hipertrofisinde atipiktir. Bunlara ilaveten, ani kardiyak ölüm, aritmiler, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı, perikardit insidansı anlamlı derecede artmıştır ve kardiyak arrest ve aritmi bu hasta popülasyonunda kardiyovasküler ölümün major nedenidir. GFR' nin düşmesi ile HT' nun prevalansı progresif artar ve diyaliz hastalarının %75-%85 de mevcuttur. Hipertansiyonun sonucu olarak (ve diğer faktörler, örneğin; anemi, volem fazlalığı) KBH' da LVH prevalansı artar.

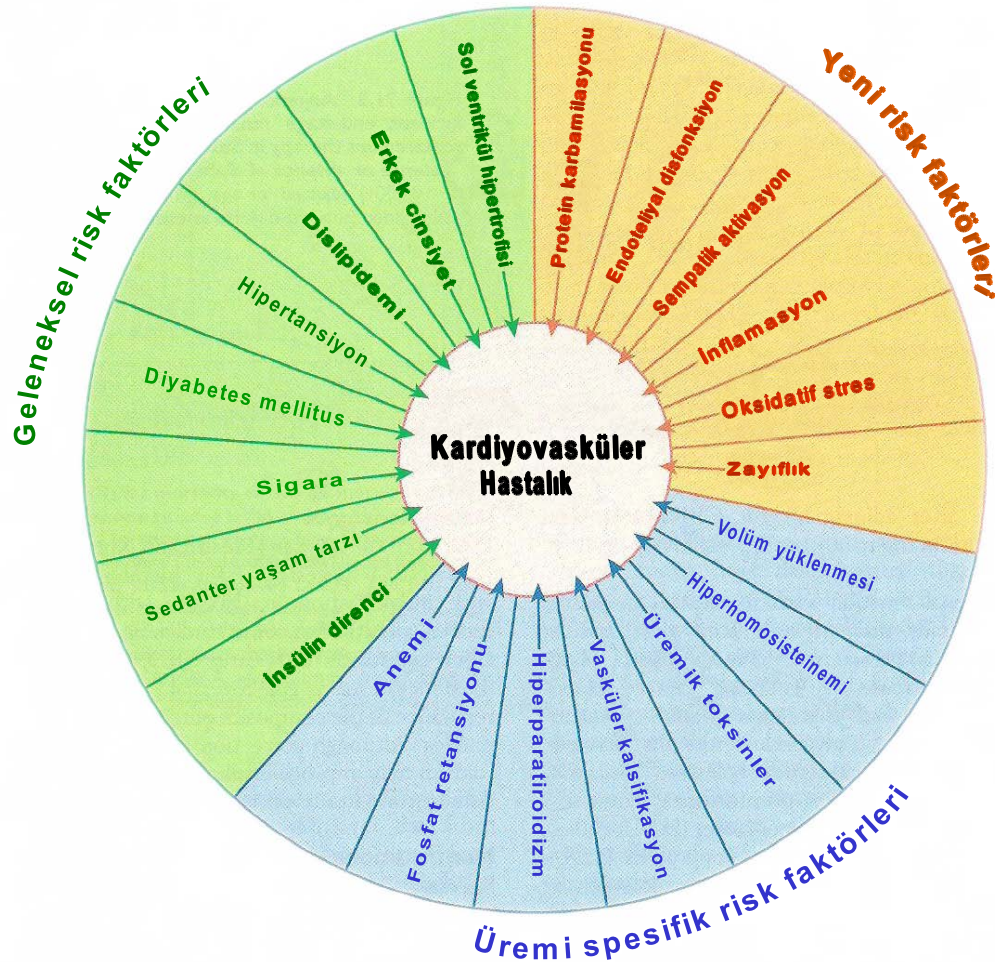
Bundan dolayı kronik böbrek hastaları KVH için yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirilmelidir. NKF bünyesindeki çalışma grubu, 1999 yılında KBH'nda artan kardiyovasküler riski vurgulayan bir rapor yayınlamıştır. Bu raporda KBH'nın KVH açısından en

yüksek risk sınıfında değerlendirilmesi, tedavi önerilerinin bu konu göz önünde bulundurularak yapılması gerektiği vurgulanmıştır.⁵⁹

Kardiyovasküler ölüm için artmış risk genç kronik böbrek hastalarında en fazladır. Bilinen başlıca risk faktörleri (sigara, HT, yaş vb.) yanı sıra KBH ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığının artmasına sebep olur. Bu risk faktörleri: sıvı fazlalığı, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, lipid metabolizma bozuklukları, hiperhomosisteinemi, üremik toksinler ve damar kalsifikasyonu olarak sıralanabilir.^{60,61} Fakat tüm bunlar bu hasta popülasyonundaki artmış kardiyovasküler riskin ancak yarısını açıklamaktadır.

Etyoloji ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri Şekil.2 ve Tablo 7’de gösterilmiştir.



Şekil.2: Kronik böbrek hastalığında risk faktörleri (ComprehensiveClinical Nephrology 2007)

Geleneksel Risk Faktörleri

Yaş, Cinsiyet ve Sigara

RRT alan birçok hastada yaşla birlikte KVH sıklığı artar. ABD’ de diyalize başlayan hastaların yaş ortalaması 60 yaştan büyüktür ve ölüm riski yaşla yıllık %3 artar. Kronik böbrek hastalarının tüm yaş gruplarında MI insidansı erkeklerde, kadınlara göre yaklaşık 2.5 kat daha fazladır. Sigara, kronik böbrek hastalarında KVH’ larla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda KBH’nın çoğunda diyaliz öncesi sigara içimi mevcuttur. Sigaranın bırakılmasını önermek gerekmektedir.

Tablo 7: Kardiyovasküler risk faktörleri

Geleneksel Risk Fak.	Yeni Risk Faktörleri	Üremi Spesifik Risk Fak.
Erkek Cinsiyet	İnflamasyon	Volum Yüklenmesi
Sigara	Endotel Disfonksiyonu	Hiperhomosisteinemi
Diyabetes Mellitus	Oksidatif Stres	Üremik Toksinler
Hipertansiyon	Sempatik Aktivasyon	Vasküler Klasifikasyon
Sol Ventrikül Hipertrofisi	Proteinlerin Karbamilasyonu	Hiperparatiroidizm
İnsülin Rezistansı		Anemi
Dislipidemi		Fosfat retansiyonu

Diabetes Mellitus

DM, SDBY’ nin en önemli nedenidir ve kardiyovasküler komplikasyonların prognozu bu hastalarda daha kötüdür. RRT başlayan diyabetik hastalar dislipidemi, hipertansiyon, artmış oksidatif stres, inflamasyon belirtilerini içeren birçok KVH risk profili gösterirler. Diyaliz başlanan diyabetik hastalar diyabetik olmayan SDBY’ li hastalar ile karşılaştırıldığında DM’nin tüm ölümler ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölümler için bağımsız bir risk faktörü olduğu şaşırtıcı değildir. Diyabetik hastalarda risk KAH için %65, erken ölüm için %36, MI sonrası ölüm için %34’ tür.

Hipertansiyon

İlerleyici kronik böbrek hastalığı olan hastaların %60-90’ında diyaliz tedavisine başlamadan önce sistemik hipertansiyon gelişir.⁶² Hem ekstrasellüler sıvı hacminin genişlemesi^{63,64} hem de sempatik aşırı aktivite ve reninanjyotensin eksenine bağlı

vazokonstrüksiyon⁶⁵ son dönem hastaları dahil böbrek hastalarındaki hipertansiyonun patogenezinde rol oynar.

HT, KVH için önemli bir risk faktörüdür. Düşük kan basıncı KBY hastalarının mortalitesi ile koreledir. Artmış nabız basıncı ile birlikte izole sistolik hipertansiyon KBY hastalarında en sık görülen basınç anomalisidir. Damar sertliği artmış nabız dalga hızına neden olur ve erken yansıyan nabız dalgası tarafından artmış sistolik pik basıncı ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol ventrikül disfonksiyonu ve sonunda KKY gelişir. HT, LVH' ne neden olarak, KBH'daki kardiyak hasarda önemli bir rol oynar.⁶⁶ Foley ve arkadaşları ortalama kan basıncındaki artışın, yaş, diyabet, iskemik kalp hastalığı, hemoglobin ve serum albumininde düzelme sağlandığında bile, SVH'da ilerleyici bir artışa, kalp yetmezliğine ve iskemik kalp hastalığına neden olduğunu göstermişlerdir.⁶⁷

Dislipidemi

KBH popülasyonunda, hiperkolesterolomi, KVH ve mortalite arasındaki ilişki zayıftır; çünkü kardiyomyopati ve arterioskleroz gibi kardiyovasküler anormallikler bu hastalarda dislipidemiye göre diğer faktörlerle daha fazla ilişkilidir. Paradoksal olarak yüksek serum kolesterolünden ziyade düşük serum kolesterolü diyaliz hastalarında düşük survey ile ilişkilidir.⁶⁸ Bu ters epidemioloji malnütrisyon veya inflamasyon ile ilişkilidir. Birçok SDBY hastasında trigiliserid seviyeleri artar, oysa total serum kolesterolü beslenme durumu ve inflamasyonun varlığına bağlı olarak artmış, düşük veya normal olabilir. HDL kolesterol tipik olarak azalmıştır ve LDL, VLDL, Lipoprotein (a) seviyeleri artmaya eğilimlidir. Artmış Lipoprotein (a) seviyeleri KVH için artmış mortalite ile ilişkilidir.

İnsülin Rezistansı

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verileri, farklı böbrek fonksiyon düzeyleri olan hastalarda metabolik sendromun, inflamasyon ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.⁶⁹

Geleneksel Olmayan ve Üremi Spesifik Risk Faktörleri

Oksidatif Stres

Böbrek ve böbrek dışı yapılan Kohort çalışmaları, artmış oksidatif stresin (serbest radikallerin fazlalığı) aterogenez ve aterosklerotik kardiyovasküler olaylar ve diğer SDBY komplikasyonları ile ilişkili olabildiğini göstermiştir. Vasküler duvarda reaktif oksijen türlerinin bulunması aterosklerozun karakteristik özelliğidir. Oksidatif stres, reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan koruyucu sistemler arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Sadece reaktif oksijen

ürünlerinin artması, oksidatif stres anlamına gelmez. Beraberinde antioksidan mekanizmaların da etkilenmesi, yani her ikisi arasındaki dengenin bozulması gerekir.⁷⁰

İnflamasyon

Diyaliz hastalarının çoğu kronik inflamasyon mevcuttur.⁷¹ İnflamatuar yanıtın akut fazı, vücudun herhangi bir uyarıya karşı (infeksiyon, travma vb.) ani bir şekilde başlattığı fizyolojik değişikliklerdir. Birçok çalışma CRP, IL-6, fibrinojen ve beyaz küre sayısı gibi çeşitli inflamasyon markerlarının, kronik böbrek hastalarının mortalitesi için güçlü ve bağımsız prediktörler olduklarını göstermiştir.⁷² KBH' da diğer bir güçlü sonuç belirleyici hipalbuminemidir ve inflamatuvar biyomarkerları ile güçlü biçimde ilişkilidir.

Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu KBH'nın önemli bir özelliğidir. KBH' da endotel disfonksiyonun nedenleri; inflamasyon, asimetrik dimetilarginin (ADMA) retansiyonu, oksidatif stres, hiperhomosisteinemi, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyondur.⁷³

NO sentazın endojen bir inhibitörü olan ADMA, böbrek yetmezliğinde birikir ve NO düzeyinde azalmaya sebep olur. NO düzeyindeki azalma, KBY ile ilişkili endotelyal disfonksiyonda, en önemli rolü oynamaktadır.⁷⁴

KBH'da endotelyal disfonksiyon hem büyük hem de küçük çaplı arterlerde izlenir.⁷⁵ Mikroalbuminuri endotelyal disfonksiyon ile ilişkilidir ve onun bir göstergesi olabilir.⁷⁶

Anemi

Anemi iskemik kalp yetmezliğine sebep olmakla birlikte bundan bağımsız olarak de novo kalp yetmezliği ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur.⁷⁷ Anemi SDBY' de LVH ve LV dilatasyonu için temel nedenlerdendir. Hemogloblin değerlerindeki her 1 gr/dl'lik düşme LV kitle indeksinde 10 gr/m² lik artışla sonuçlanmaktadır.⁷⁸ Bazı çalışmalarda eritropoetin tedavisi ile LV dilatasyonunun ve LVH nin kısmen gerilediği gösterilmiştir.^{79,80}

Sekonder Hiperparatiroidizm ve Mineral Metabolizması

Kalsiyum ve fosfat metabolizması bozuklukları evre 3 KBH gibi erken evrelerde başlar. Arterioskleroz ve arterioskleroz kalsifikasyonu için potansiyel nedendirler. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, hiperfosfatemi ve yükselmiş kalsiyum x fosfat çarpımının mortalitenin bağımsız, güçlü bir risk belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Oysa hiperkalsemi orta risk taşır ve artmış immünreaktif paratiroid hormon (iPTH) zayıf risk taşır, fakat halen anlamlı riske sahiptir⁸¹. Artmış serum fosfat düzeyleri de valvuler kalsifikasyon ve kardiyak ölümler (özellikle KAH ve ani ölüm' den ileri gelen ölümler) ile ilişkilidir.

Kardiyovasküler Kalsifikasyon

Kardiyovasküler kalsifikasyon arterial media, arterosklerotik plaklar, miyokardium ve kalp kapaklarını tutabilir. Medial kalsifikasyon arteriyel sertliğe neden olur ve sonuç olarak nabız basıncı artar. Sol ventrikül hipertrofisine ve artmış kardiyovasküler mortalite riskine yol açarlar. Vasküler kalsifikasyonu ölçmede ve tespit etmede değişik metodlar geliştirilmiştir. Bu metodlardan en önemli olan ikisi; EBCT (electron beam tomografi) ve multiple spiral CT dir. Diğer kullanılan metodlar ise; Ekokardiografi, Ultrason, CT, MR ve Angiografidir.⁸²

İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (AGEs)

AGEs, proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu ve oksidatif reaksiyonlar sonucunda oluşmaktadır.⁸³ In vivo olarak birkaç AGEs yap sal olarak biliniyor. Bunlardan N-carboxymethyl-lysine (CML), Pentozidin, İmidadolon ve Pirralin dolaşımda proteine bağlı ve serbest olarak bulunur.⁸⁴

KBH'da N-carboxymethyl-lysine (CML), Pentozidin ve diğer ileri glikolizasyon son ürünleri birikir. Arteroskleroz ve diyaliz ilişkili amiloidoza katkıda bulunabilirler. Ancak ne yükselmiş Pentozidin nede CML seviyeleri KBH' da mortaliteyi tahmin ettirmez ve diğer ileri glikozilasyon son ürünlerinin böbrek hastalarındaki rolü tam belli değildir.

Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi prevlansı evre 5 KBH' da % 90'dan fazladır. Böbrek fonksiyonları plazma homosistein konsantrasyonunun önemli bir belirleyicisidir. GFR yaklaşık 70 ml/dk'nın altına düştüğü zaman, serum homosistein düzeyleri ters orantılı olarak artmaya başlar. Homosistein aracılıklı vasküler hasar direkt endotelial toksisite yanısıra trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki fonksiyonel bozukluklar nedeniyle de gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda homosistein düzeylerindeki artış kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. SDBY hastalarında homosistein düzeyindeki her 10 µmol/l'lik artışın aterotrombotik olaylarda %35 risk artışına, fatal kardiyovasküler komplikasyonlarda % 20'lik risk artışa neden olduğu rapor edilmiştir.^{85,86}

KBY' de Görülen Kardiyak Hastalıklar

Hipertansiyon ve Sol Ventrikül Hipertrofisi:

Elektrokardiografi (EKG) ve Telekardiografisi normal bulunan hastaların % 30-40' ında sol ventrikül hipertrofisi belirlenmiştir; bu sebeple ekokardiografi tanıda daha duyarlıdır. İki boyutlu ve M-mode ekokardiografi ile sol ventrikülün yapı ve fonksiyonu non invazif olarak değerlendirilebilir. Sol ventrikül hipertrofisinin derecesi; artmış sol ventrikül duvar kalınlıkları (IVSD: İnter Ventricular Septal Dimension , LVPWD: Left Ventricular Posterior Wall Dimension) gösterilerek değerlendirilir.⁸⁷

KBH' da HT genellikle artmış volume bağlıdır. Ayrıca hastalarda renin sekresyonunun ve sempatik aktivitenin artması sonucu vazokonstriksiyon oluşması ve vazodilatör prostaglandinlerin renal yapımının azalmış olması da HT oluşumunda önemli rol oynar. En önemli faktör hasarlı böbreğin yeterli miktarda sodyumu atamaması nedeniyle vücuttaki suyun da artmasıdır. KBY hastalarının % 90'ında esas nedeni oluşturur. Hastalar kuru ağırlıklarına indirildiği zaman büyük bir kısmında kan basıncını kontrol etmek mümkün olabilmektedir.

Bazen hipertansiyon KBY seyrinde erken safhada ortaya çıkabilir ve böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma ve kardiyovasküler hastalık gelişimi gibi sonuçlar doğurabilir. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma; kan basıncı düzeyi ile diyabetik ve non diyabetik böbrek hastalığı gelişme hızı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. KBY'de eritropoetin kullanımı kan basıncını yükseltebilir ve antihipertansif ilaç gereksinimi arttırabilir.

Anemi ve arteriyovenöz fistül kardiyak outputu arttırarak sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Sol ventrikül hipertrofisi ve dilate kardiyomiyopati, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışında en önemli risk faktörleridir. Primer olarak uzun süreli hipertansiyon ve volem yüklenmesi sonucunda gelişirler.

SDBY hastalarında sol ventrikül hipertrofisi sıktır ve kardiyak yaşam süresi için önemli bir habercidir.⁸⁸ Diyaliz hastalarında belgelenmiş normotansiyon saptansa bile progresif olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişir.⁸⁹ Hipertansiyon, hipervolemiye bağlı hipersirkülasyon ve anemi sol ventrikül hipertrofisinin başlıca nedenidir. Böbrek yetersizliği olmayan sol ventrikül hipertrofili hastalara göre SDBY hastalarındaki sol ventrikül hipertrofisinin bazı farklı yönleri vardır. Bunlar sol ventrikül kompliyansındaki değişim ile birlikte, azalmış koroner rezerv ve aritmojenitede artma olarak sayılabilir.^{90,91}

Sol ventrikül hipertrofisi genel populasyon için güçlü bir kardiyovasküler mortalite risk faktörüdür ve sıklıkla SDBY olan hastalarda mevcuttur.⁹² Prospektif, çok merkezli Canada çalışmasında üremik hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir.⁹³

İskemik kalp hastalığı:

KBY'de koroner kalp hastalığı prevalansının artışında hem klasik hem de KBY ile ilişkili risk faktörleri önemli rol oynar. Klasik risk faktörleri; diyabet, hipertansiyon, hipervolemi, dislipidemi, sempatik aktivite artışı ve hiperhomosisteinemi'dir. KBY ile ilişkili risk faktörleri ise anemi, hiperfosfatemi, hiperparatiroidi ve diyalizle beraber katlanarak artan mikroi inflamasyondur. Tüm bu faktörler sol ventrikül hipertrofisi ve mikrovasküler hastalığa bağlı olarak miyokardın iskemiye toleransını azaltırlar. Sonuçta iskemik kalp hastalığı gelişir.

Konjestif kalp yetmezliği:

Miyokardiyal iskemi ve/veya sol ventrikül hipertrofisine sekonder oluşan anormal kardiyak fonksiyonlar; üremide su ve tuz retansiyonu nedeniyle konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner ödeme neden olur.

Perikardit:

Perikardit, SDBY'nin en sık rastlanılan komplikasyonlarından biridir. Çoğu kez fibrinöz tiptedir; bazen hemorajik perikardit de görülür ve kalp tamponadına yol açabilir.⁹⁴ Diyalize yeni başlayan hastaların ekokardiyografik incelemelerinde % 40-70 oranında perikardta sıvı toplandığı görülmektedir.

Klasik elektrokardiyografik bulgular PR intervalinde kısalma ve diffüz ST elevasyonudur. Perikardiyal sıvı artışı ekokardiyografi ile saptanabilir. Üremik perikarditte toplanan perikardiyal sıvı viral perikarditlere göre daha fazla hemorajik olma eğilimindedir.⁹⁵

Aritmiler

Aritmiler, SDBY' de yaygın görülen klinik problemlerdendir ve sıklıkla diyaliz süresince ortaya çıkmaktadır. Ani ölüm, SDBY' de en önemli mortalite nedenlerindendir, sıklıkla ventriküler fibrilasyondan kaynaklanır Asistolik olaylar (% 20) diğer önemli sık sebebidir. Hiperkalemi, SDBY' de aritmiler ve ani ölüm ile ilişkili en önemli metabolik anomalidir.

2.3. NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Natriüretik peptid sistem, atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP), endotelyal kökenli C-tip natriüretik peptid (CNP) ve ürodilatinden oluşmaktadır. ANP ilk olarak Kangwa ve Matsuo tarafından 1984' te tanımlanmıştır. ANP' nin diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon gibi etkileri vardır ve çoğunluğu atriumlardan salgılanmakla birlikte az miktarda ventriküllerden salgılanır. Atriyal duvar tansiyonu artışı salınım için en önemli uyarıdır⁹⁶. Daha sonra yapısal olarak ANP' ye benzeyen BNP ve CNP'de keşfedildi. 32 aminoasitli BNP, adının aksine ventriküllerde beyine oranla çok daha yüksek oranda bulunur⁹⁷. BNP volüm ve basınç yüklenmesine bağlı olarak ventriküllerin gerilimi sonrası salgılanır⁹⁸. CNP ise diğerlerine göre kalpte daha az bulunmakla birlikte daha çok vasküler endotel hücrelerinden salgılanır ve vazodilatasyonda rol alır.

Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinde atriyal ve ventriküler basınç artışlarına yanıt olarak miyositlerden ANP ve BNP sekresyonunda artış görülmüştür^{99,100}. Bunların artış düzeyi de bozulmuş kardiyak fonksiyonların derecesi ile doğru orantılı olarak bulunmuştur. İkiside kardiyak fonksiyonları değerlendirmek açısından faydalı bilgiler vermekle birlikte BNP ventriküllerden salgılandığı ve ventriküller hakkında bilgi verdiği için daha önemli görülmüştür. İnsanda brain natriüretik peptid, BNP ve NT-proBNP formunda bulunur. NT-proBNP normal kişilerde, kalp yetmezliğinde, böbrek yetmezliğinde ve miyokard infarktüsü sonrası dolaşımda

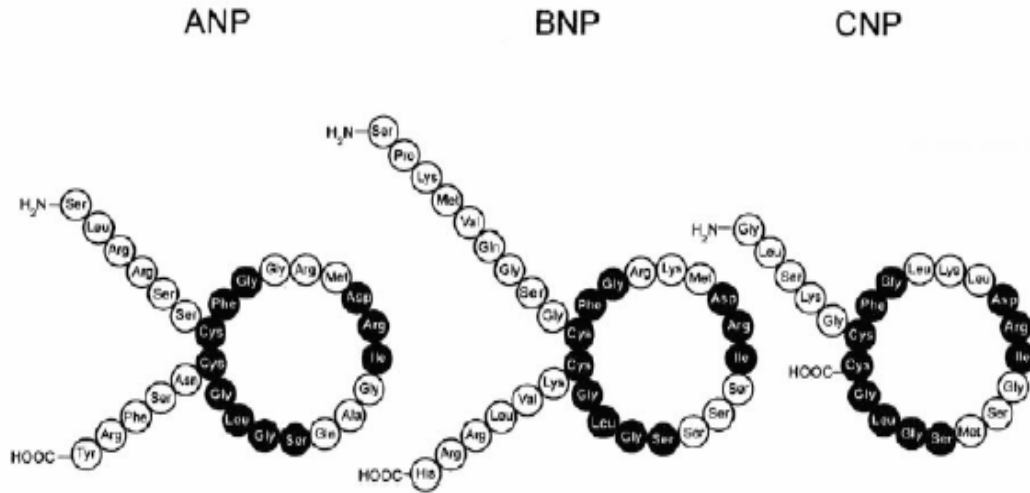
bulunur^{101,102,103}. NT-proBNP normalde BNP’ den 2-5 kat fazla olmakla birlikte kalp yetmezliğinde BNP’ den daha fazla artış gösterir.

Tablo 8: Natriüretik Peptit Ailesi

NATRIÜRETİK PEPTİT AİLESİ				
	ANP	BNP	CNP	ÜRODİLATİN
Aminoasit Sayısı	28	32	22	32
Kaynak	Kardiyak atriyum	Kardiyak ventrül	Vasküler endotel	Böbrek
Hormon Tipi	Endokrin	Endokrin	Parakrin, Otokrin	Parakrin
Fonksiyonu	Vazodilatasyon Natriürez,Diürez	Vazodilatasyon Natriürz, Diürez	Vasküler tonusun düzenlenmesi	Toplayıcı tübülde Na ve su reabsorp.

Natriüretik Peptidlerin Yapısı

ANP, BNP, CNP’ de bulunan 17 aminoasitin halkasal yapısı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasit arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir. (Şekil 3)



Şekil 3: Natriüretik peptidlerin yapısı.

Üç peptidinde 17 aminoasitlik halkasal yapısı ve 11 aminoasitlik benzer zincir yapısı olmakla birlikte ANP 28, BNP 32 ve CNP ise 22 aminoasitten oluşmaktadır. ANP ve CNP’ nin aminoasit

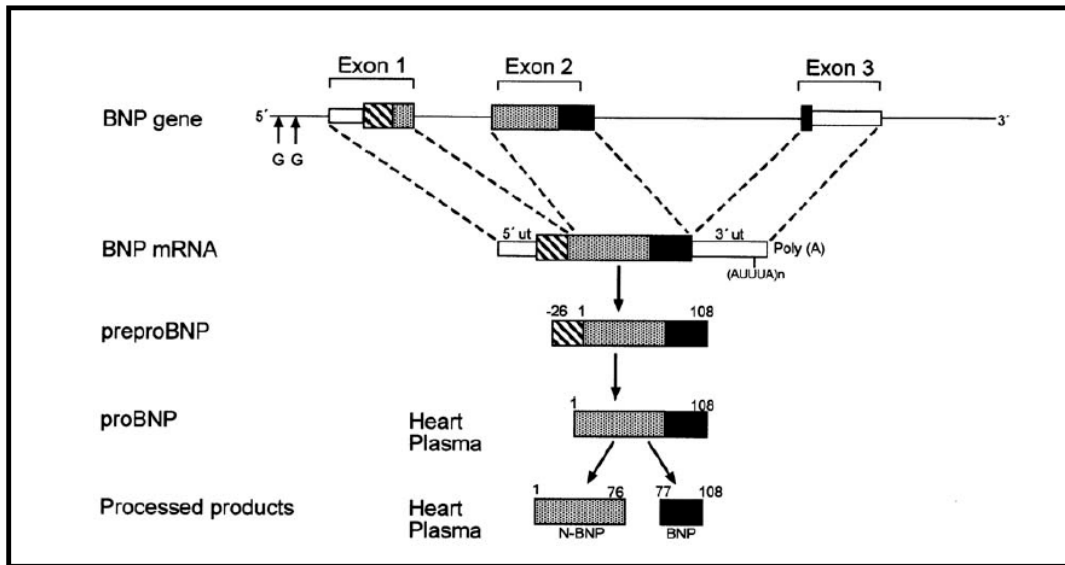
zincirleri çeşitli canlı türleri arasında benzerlik gösterir. BNP için aynı durum geçerli değildir. Türler arasında farklı yapıda görülmektedir. İnsan BNP' si 32 aminoasit, domuz BNP'si 26 aminoasit ve rat BNP'si 45 aminoasit içerir.^{104,105}

Natriüretik Peptidlerin Salgılandıkları Yerler ve Depolanması

ANP ve BNP daha çok kalp ve beyinde bulunur. Bununla birlikte ANP spinal kord, beyin, hipofiz, böbrek ve böbrek üstü bezinde de bulunur¹⁰⁶. BNP ise kalp dışında adrenal bezlerde bulunur¹⁰⁷. ANP ve BNP kalpte diğer dokulara göre üç kat daha fazla bulunur. Ayrıca atriyumlarda ventriküllere göre iki kat daha fazla bulunur¹⁰⁸. ANP atriyal dokulardan sentezlenir ve prekürsör peptid olan proANP olarak membrana bağlı granüllerde depolanır¹⁰⁶. BNP ise atriyumlardan sentezlenmekle birlikte büyük oranda ventriküllerden sentezlenir fakat ANP gibi depolanmamaktadır.

Natriüretik Peptid Sentezi

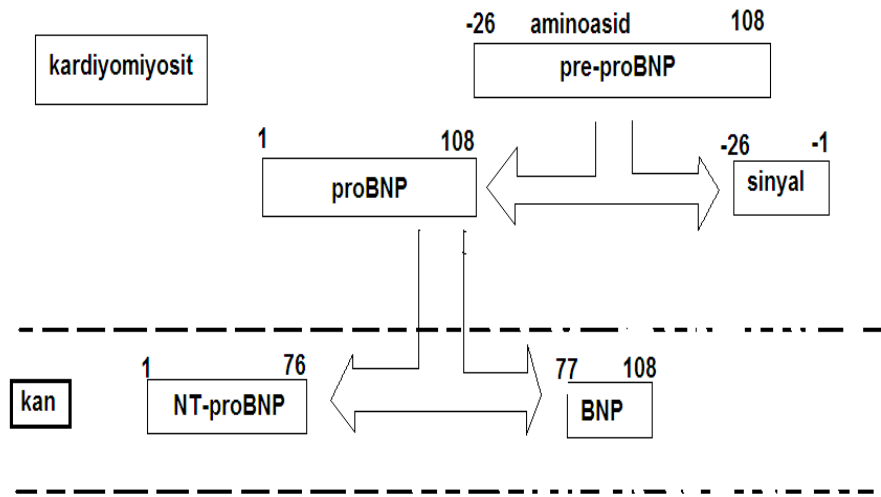
BNP geni 1. kromozomda bulunur¹⁰⁹. BNP geni üzerinde bir çok regülatör bölge tespit edilmiştir. Bunlar AP-1 bağlanma bölgesi, serum yanıt elementleri, M-CAT (Citozin, Adenin, Timin) ve GATA (Guanin, Adenin, Timin, Adenin) bölgeleridir^{110,111}. BNP geni üzerindeki kodlama bölgeleri üç ekson içermekte ve bunu "ATTTA" motifleri (mRNA'da AUUUA) içeren translate edilmemiş bölgeler takip etmektedir (Şekil 4). Bu motifler mRNA'yı destabilize etmektedir. Pre-proBNP'den 26 aminoasit sinyal peptidinin ayrılması ile 108 aminoasitlik prekürsör pre-proBNP oluşmaktadır. proBNP 76. ile 77. aminoasitler arasından ayrılarak biyolojik olarak aktif 32 aminoasitlik BNP ve 76 aminoasitlik NT-proBNP'yi oluşturmaktadır.



Şekil 4: proBNP sentezi

İnsan BNP'si prekürsörü pre-proBNP (1-108)'nin aminoasit sıralaması baz alınarak BNP (77-108) tarif edilmektedir. Fakat genelde BNP-32 veya sadece BNP olarak adlandırılmaktadır. Aminoterminal BNP ise proBNP (1-76), N-BNP veya NT-proBNP olarak isimlendirilmektedir.

Yapılan labaratuvar çalışmaları, ventriküler miyositlerin gerilmesiyle proBNP' nin (108 aminoasit) enzimatik olarak parçalandığı ve BNP (32 aminoasit) ile aminoterminal peptid [NT-proBNP (1-76)] oluştuğu gösterilmiştir¹¹² (Şekil 5). Pre-proBNP'nin kısmi olarak BNP ve NT-proBNP'ye dönüşümü, insan kalbinde sekresyondan önce ve sekresyon sırasında oluşmaktadır. Bunun kanıtı, ventriküler ve atriyal dokularda bu üç formun da (proBNP, BNP, NT-proBNP) bulunması¹¹³ ve proBNP' nin kanda BNP ve NT-proBNP'ye dönüşmemesidir¹¹⁴. BNP, NT-proBNP ve prekürsörleri olan pre-proBNP hem normal kişilerin hem de kalp yetmezliği olanların plazmasında değişik seviyelerde bulunmaktadır.^{115,116,117}



Şekil 5: proBNP sentezi

Natriüretik Peptidlerin Reseptörleri

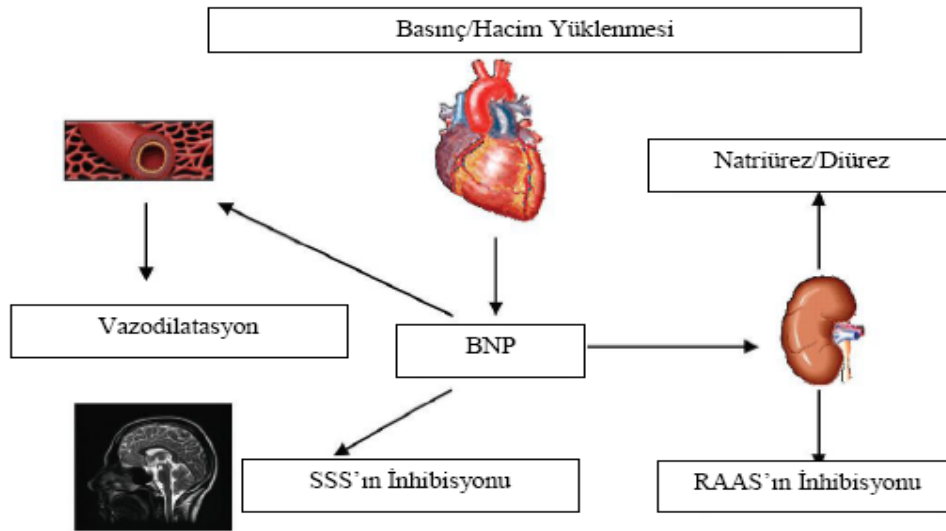
Natriüretik peptid reseptörü (NPR); NPR-A, NPR-B ve NPR-C olmak üzere üç tane olup; tümü guanozintrifosfatı (GTP) siklik 3-5 guanozinmonofosfata (cGMP) çeviren guanil siklaz bağımlı transmembran reseptörleridir.^{118,119} NPR-A ve NPR-B yapı olarak birbirlerine benzerdir. Natriüretik peptid reseptör A (NPR-A), ANP ve BNP' yi bağlar. NPR-B, CNP' yi bağlar. NPR-C ise peptidlerin klirensinde rol oynar.¹²⁰ Her iki reseptör adrenal bez ve böbrekte

bulunmasına rağmen NPR-A büyük kan damarların endotelinde, NPR-B ise beyinde özellikle pituitar bezde baskındır. NPR-C reseptörü vasküler endotel, düz kas, kalp, adrenal bez ve böbrek olmak üzere birçok dokuda yer alır.

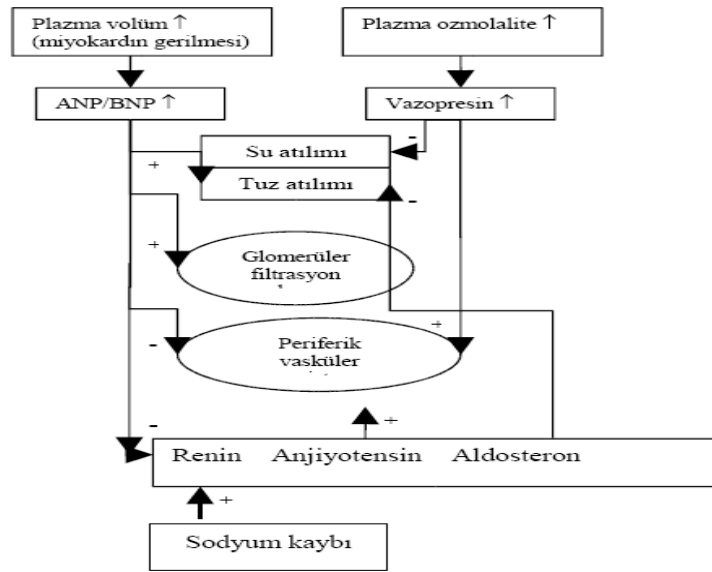
Yapılan çalışmalarda NPR-C reseptörlerinin ANP, BNP ve CNP için klirens reseptörü olduğu gösterilmiştir. Natriüretik peptidler bu reseptöre bağlandıktan sonra internalize edilerek enzimatik olarak yıkılır ve C-reseptör hücre yüzeyine geri döner. Böbrekler ve vasküler dokudaki tüm reseptörlerin %95 'den fazlası klirens reseptörleridir. NPR-C, natriüretik peptid yıkımı ve dolayından natriüretik peptidlerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır.^{121,122}

Natriüretik Peptidlerin Vücuttaki Fonksiyonları

Natriüretik peptidler vasküler tonüsü azaltıp, venöz kapasite artışına ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi, endotelin, sitokin ve vazopressin gibi birçok hormon sisteminin aktivitesinin inhibisyonuna neden olurlar. ANP ve BNP'nin özelliği refleks taşikardi oluşturmada kardiyak ön yükü azaltmalarıdır. Bu azalma olasılıkla vagal afferentlerin stimülasyonu, santral sinir sisteminden sempatik dışı akımın inhibisyonu ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalması nedeniyle. Vasküler özellikleri nedeniyle natriüretik peptitler renal hemodinami ve fonksiyonlar üzerine direkt etkiye sahiptirler. Toplayıcı kanalda sodyum geri emilimini azaltarak sodyum atılımını artırır. Afferent renal arteriollerde vazodilatasyon, efferent arteriollerde vazokonstriksiyon sonucu glomerüler kapillerde basınç artışı ve buna bağlı glomerüler filtrasyonda artışa neden olurlar. Bu özellikleri ile arteriyel ve venöz yatakta vazodilatasyon dengesi aynı zamanda natriürez ve diürez sağlar. BNP'nin aktif formu kapiller yataktan interstisyuma sıvı geçişi sonucunda intravasküler volüm azalması ve hipotansiyona yol açar.



Şekil 6: BNP' nin fizyolojik etkileri¹²³



Şekil 7: Natriüretik peptid fonksiyonları

Natriüretik peptidlerin koroner arterlerde direkt vazodilatasyon etkisi gösterilmiştir. Ayrıca kalp ve diğer organ sistemlerinde antimitojenik etki, hücre büyümesinin modülasyonunda potansiyel rol oynadığı gösterilmiştir.^{124,125}

Tablo.9: Natriüretik Peptitlerin arttığı ve azaldığı durumlar¹²⁶

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

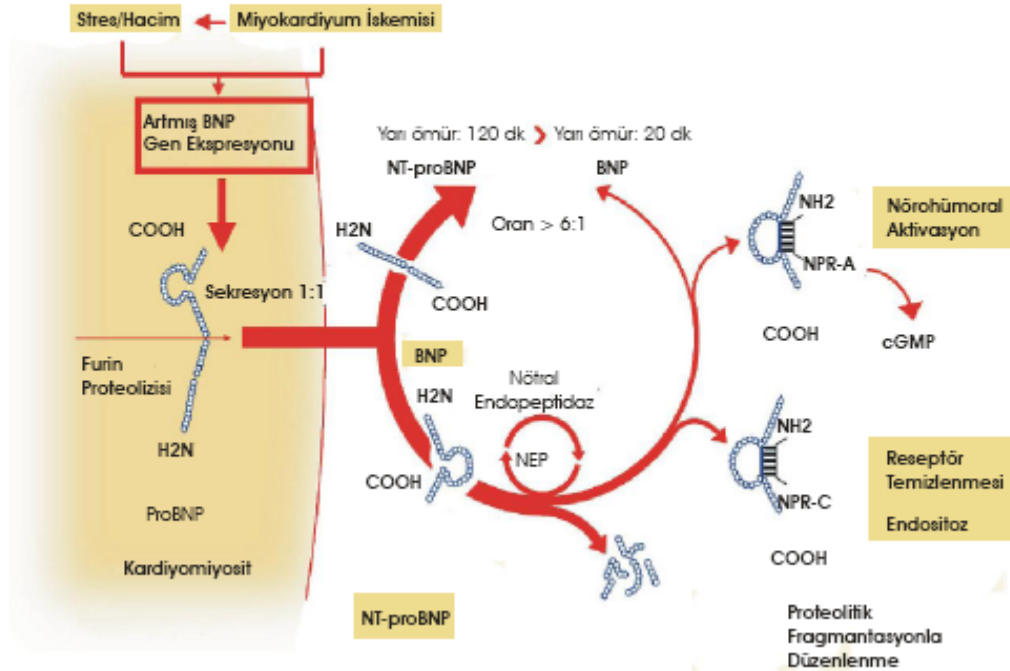
Brain Natriüretik Peptid'in Sekresyonu

Volüm yüklenmesi olduğu zaman ventriküler duvar basıncı artar ve böylece BNP sekresyonu artar¹²⁷. Ventriküler miyositlerin genişlemesi hem BNP hem de NT-proBNP salınmasını arttırmaktadır. BNP sekresyonu artışı, otokrin veya parakrin etki gösteren Endotelin 1 ve anjiyotensin II' ye de bağımlıdır¹²⁸. Östrojen ve interlökin β ' de natriüretik peptid sentezini arttırabilir.

Natriüretik Peptid Metabolizması

Natriüretik peptidlerin yarılanma ömrü metabolize olunan yolların farklılığına bağlı olarak farklıdır. ANP' nin yarılanma ömrü 3 dakika, BNP' nin 20 dakikadır. Bununla birlikte Nt-proANP' nin 1 saat ve Nt-proBNP' nin ise 1-2 saattir.¹²⁹

Natriüretik peptidlerin yıkılımı iki yoldan olmaktadır. İlki natriüretik peptide clearance receptor (NPR-C) yoludur. İkinci yol ise nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoludur. BNP' nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. Nötral endopeptidaz vücutta birçok dokuda ve hücre yüzeyinde bulunmakla birlikte özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur.¹³⁰ İnsan BNP' sinin nötral endopeptidaz ile hidroliz hızı ANP' ye göre daha düşük bulunmuştur. Bu da BNP' nin ANP' ye göre daha uzun yarı ömürlü olmasını açıklamaktadır. Nt-proBNP için spesifik bir eliminasyon yolu gösterilememiştir.



Şekil 8: BNP ve Nt-pro BNP'nin sentez, salınım ve reseptör ilişkileri.¹³¹

2.4. VÜCUT SIVI KOMPARTMANLARI

Total vücut sıvısı iki esas kompartman arasında dağılmıştır. Hücre dışı, ekstraselüler ve hücre içi, intraselüler kompartman. Hücre dışı sıvı da ayrıca hücreler arası ve kan plazması olmak üzere iki kısma ayrılır Transselüler sıvı denen bir küçük kompartman daha vardır. Bu kompartmana sinovial, peritoneal, perikardial, göz içi ve beyin omurilik sıvıları da dahildir. Bazı hallerde bileşimi plazma ve hücreler arası sıvılarından farklılık gösterse de genellikle bu sıvılar özelleşmiş, hücre dışı sıvılar olarak kabul edilir. Bütün transselüler sıvı toplamı 1-2 lt kadardır.

70 kg ağırlığındaki normal yetişkin bir insanda toplam vücut sıvısı vücut ağırlığının %60'ı kadar veya 42 litredir. Bu oran yaşa, cinsiyete veya şişmanlığın derecesine göre değişebilir. Şahıs yaşlanırken vücut ağırlığının sıvı yüzdesi giderek azalır. Bunun nedeni kısmen yaşlanma ile vücutta yağ dokusu yüzdesi artarken vücut su yüzdesinin azalmasıdır. Kadınlar erkeklere göre normalde daha fazla yağ içerdiklerinden vücut ağırlığının yüzdesi olarak ifade edildiğinde erkeklere göre daha az su oranına sahiptirler. Böylece ortalama vücut sıvı kompartmanlarını tartıştığımız zaman yaşa, cinsiyete ve obeziteye göre değişiklikler olacağını bilmemiz gerekir.

HÜCRE İÇİ (İNTRASELLÜLER) SIVI KOMPARTMANI

Vücuttaki 42 litre sıvının takriben 28 litresi 75 trilyon hücrenin içinde bulunur ve hücre içi sıvısı olarak isimlendirilir. Böylece ortalama bir insanda hücre içi sıvı toplam vücut ağırlığının % 40' ını oluşturur. Her hücrenin içerdiği sıvı değişik maddelerin karışımından oluşur fakat bu maddelerin konsantrasyonu bir hücreden diğer hücreye oldukça benzerlik gösterir. Gerçekten de ilkel tek hücreli canlılardan insana kadar farklı hayvanlarda bu hücre sıvılarının bileşimi belirgin benzerlik gösterir. Bu nedenle bütün farklı hücrelerdeki hücre içi sıvısı birlikte tek bir sıvı kompartmanı gibi düşünülmektedir.

HÜCRE DIŞI (EKSTRASELLÜLER) SIVI KOMPARTMANI

Hücrelerin dışında bulunan sıvıların hepsine birden hücre dışı sıvısı denir. Bu sıvılar toplam vücut ağırlığının %20' sini oluşturup 70 kg' lık normal bir yetişkinde takriben 14 litredir. Hücre dışı sıvısı iki önemli bölümden oluşur. Bunlardan hücreler arası sıvı, hücre dışı sıvının dörtte üçünü oluştururken, diğeri bu kompartmanın dörtte birine eşdeğer veya takriben 3 litre olan plazmadır. Kanın hücre içermeyen kısmı olan plazma, kapiller membranın porları aracılığı ile hücreler arası sıvı ile devamlı iletişim halindedir. Bu porlar proteinler dışında hücreler arası

sıvıdaki maddelerin hemen hepsine oldukça geçirgendir. Böylece, hücre dışı sıvılar sürekli olarak birbirine karışır, bunun sonucu olarak plazma ve interstiyel sıvının bileşimi proteinler dışında aynıdır. Proteinler plazmada daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

KAN HACMİ

Kan, hem hücre dışı (plazma sıvısı) hem de hücre içi sıvısı (eritrosit içi sıvısı) içerir. Ancak kan ayrı bir sıvı kompartmanı olarak dikkate alınır çünkü kendine has bir bölümde dolaşım sistemi içinde bulunur. Kalp ve dolaşım sistemi dinamiğinin kontrolünde kan hacmi özel bir öneme sahiptir. Normal bir yetişkinin ortalama kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık %8'i kadar veya 5 litredir. Ortalama olarak kanın yüzde %60 kadarı plazma ve yüzde 40'ı eritrosittir, fakat bu değerler yaş, cinsiyet ve diğer faktörlere bağlı olarak şahıslar arasında büyük değişimler gösterir.

HÜCRE DİŞİ VE HÜCRE İÇİ SIVILARIN BİLEŞİMLERİ

Hücrelerarası Sıvı Ve Plazmanın İyonik Bileşimi Aynıdır

Plazma ve hücrelerarası sıvı, birbirinden sadece geçirgenliği yüksek olan bir membran ile ayrıldığı için iyonik birleşimleri birbirine benzerdir. Bu iki kompartman arasındaki en önemli fark kapilleri plazma protein yoğunluğunun fazla olmasıdır, dokuların çoğunda hücrelerarası boşluğa az miktarda protein sızar.

Donnan etkisi nedeniyle pozitif yüklü iyonların (katyonlar) yoğunluğu hücrelerarası sıvıya göre plazmada hafifçe (% 2 kadar) yüksektir. Bu etki şu şekilde gerçekleşir: plazma proteinleri ne negatif yüke sahiptir ve sodyum, potasyum iyonları gibi pozitif yüklü katyonları bağlama eğilimindedir, bundan dolayı fazla miktarda katyon plazma proteinleri ile birlikte plazmada tutulur. Diğer taraftan negatif yüklü iyonlar (anyonlar)ın yoğunluğu hücrelerarası sıvıda, plazmaya oranla hafifçe fazla olma eğilimindedir, çünkü plazma proteinlerinin negatif yükü, negatif yüklü anyonları iter. Ancak pratik açıdan plazma ve hücrelerarası sıvıların iyon konsantrasyonu eşit olarak kabul edilir.

Hücre dışı sıvının suyu geçiren fakat elektrolitlerin çoğuna geçirgen olmayan seçici bir hücre zarı ile ayrılmıştır. Hücre zarı vücuttaki farklı hücrelerin içinde benzer bir sıvı bileşimini muhafaza eder. Hücre dışı sıvının aksine hücre içi sıvısı az miktarda sodyum ve klorür iyonu içerir, hemen hemen hiç kalsiyum içermez. Bunun yerine hücre dışı sıvısında miktarları az olan potasyum ve fosfat iyonları fazla miktarda bulunur ayrıca oldukça çok miktarda magnezyum ve

sülfat iyonu içerir. Hücreler hemen hemen plazmadakinin 4 misline yakın bol miktarda proteinde içerirler.

ÖZEL VÜCUT SIVI KOMPARTMANLARININ HACİMLERİNİN BELİRLENMESİ TOTAL VÜCUT SIVISININ ÖLÇÜLMESİ

Radyoaktif su veya ağır su toplam vücut sıvısının hacim ölçümünde kullanılabilir. Bu su şekilleri kana injekte edildikten sonraki birkaç saat içinde toplam vücut suyu ile karışır ve dilüsyon prensibi toplam vücut suyunun hesaplanmasında kullanılabilir. Total vücut suyunun ölçümünde kullanılan bir başka madde, yağda çok iyi eriyebilen ve hücre zarını kolayca geçebilen ve hücre içi ve hücreler arası kompartmanlarda eşit olarak dağılabilen antipirindir.

HÜCRE DIŞI SIVI HACMİNİN ÖLÇÜMÜ

Hücre dışı sıvının hacminin ölçümü plazma ve hücreler arası mesafede dağılan fakat hücre zarını geçemeyen birçok maddeden herhangi birinin kullanımı ile yapılabilir. Radyoaktif sodyum, radyoaktif klorür, radyoaktif iototalamat, tiyosülfat iyonu ve insülin bunlar arasındadır. Bu maddelerden herhangi biri kana injekte edilir ve genellikle 30-60 dakika içinde hemen tamamen hücre dışı sıvılarda dağılır. Ancak radyoaktif sodyum gibi bu maddelerden bazıları az miktarda hücre içine diffüze olabilir. Bu nedenle hücre dışı sıvı hacmi yerine sıklıkla sodyum alanı veya inülin alanından bahsedilir.

HÜCRE İÇİ HACMİNİN ÖLÇÜLMESİ

Hücre içi hacim doğrudan ölçülemez. Ancak aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

Hücre İçi Hacim = Total Vücut Sıvısı – Hücre Dışı Hacim

PLAZMA HACMİNİN ÖLÇÜMÜ

Plazma hacmini ölçmek için damara injekte edildikten sonra kapiller duvara penetre olmayan ve damar sistemi içinde kalan bir madde kullanılmalıdır. Plazma hacminin ölçümünde genellikle kullanılan maddelerden birisi radyoaktif iyot ile işaretlenmiş albumindir. (125-I – Albumin) Aynı zamanda evans mavisi (T-1824) gibi plazma proteinlerine bağlanan boyalar plazma hacminin ölçümünde kullanılabilir.

HÜCRELER ARASI SIVI HACMİNİN ÖLÇÜLMESİ

Hücreler arası sıvı hacmi doğrudan ölçülemez.

Hücrelerarası sıvı= hücre dışı sıvı hacmi – plazma hacmi

2.5. BİYOELEKTRİK EMPEDANS ANALİZİ (BIA)

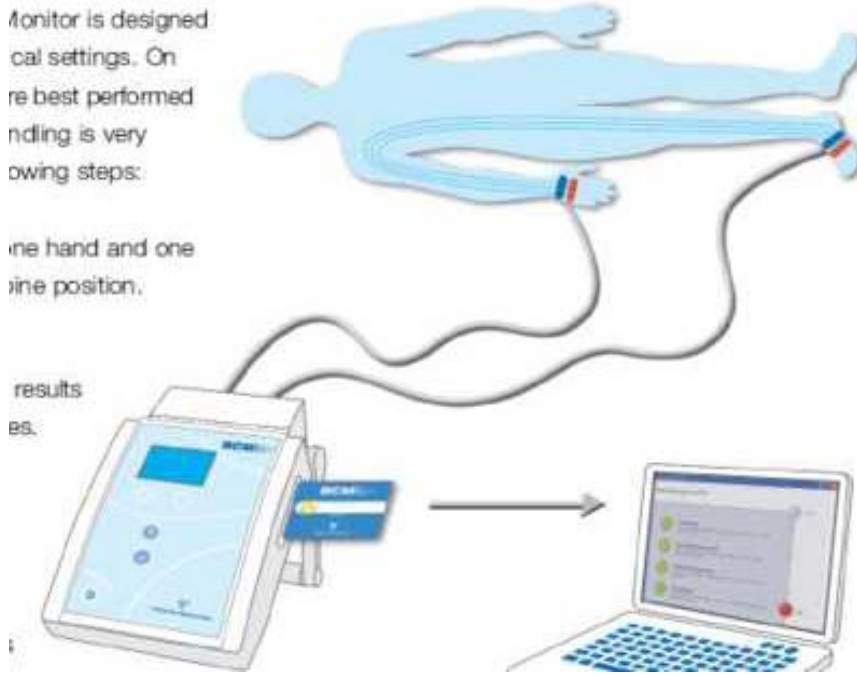
BIA, vücuda yayılan küçük bir akıma karşı gösterilen empedansın ölçümü esasına dayanır. Empedans ölçümü önceden tanımlanan eşitliklerde vücut suyunun hesaplanmasında

kullanılır. Pratikte, uyarıcı akım el ve ayaklarda önceden belirlenen bölgelere distal elektrotlar yoluyla girer, voltajdaki azalma proksimal ayak bölgesindeki elektrotlar aracılığıyla ölçülür.

BIA; güvenli, hızlı, non-invaziv, uygulanması kolay bir tekniktir, antropometri de gözlenen hatalardan daha az hataya sahiptir. Bu teknikte kullanılan akım çoğunlukla 800 μ A seviyesindedir. 1MHz' ten yüksek frekanslarda, akım hücre membranlarından geçerek hemen hemen tüm vücuttaki su havuzuna ulaşabilir. Daha düşük frekanslarda ise bu geçiş ekstrasellüler sıvılarla sınırlıdır. Ticari olarak satılan çoğu makine 50kHz frekansında çalışmaktadır. Çoklu frekansa sahip BIA kullanımı ekstrasellüler ve total vücut suyu ayırımının yapılmasını sağlar.

BİYOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZİ (BİA) ÖLÇÜMÜ NASIL YAPILIR?

Yağsız doku kitlesi ve yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir analiz yöntemidir. BİA ile ölçülen elektriksel ve biyolojik parametreler kişiden kişiye değişiklik gösterir. BİA cihazının elektrik akımı 50kHz frekansa sahip 800 μ A'lık bir akımdır. Kaynak ve dedektör olarak isimlendirilen iki elektrodu vardır. Cihaz vücutta ohm kanununa göre farklı noktalar arasında gerilim oluşturur. Uygulama sırasında elektrotlar el ve ayak bileğine yerleştirilir. Elektrik akımı vücuttaki iletken materyaller aracılığıyla iki elektrot arasında akar. Akımı fiziksel olarak taşıyan vücut bileşenleri sodyum, potasyum gibi iyonlardır. Bu iletken materyaller kan ve idrarda yüksek, kaslarda orta, kemik, yağ ve havada düşük oranda bulunur. Elektrik akımı esas olarak taşıyıcılığı yüksek olan materyaller içinden geçer. Vücudun ön kol gibi bölümlerinde yüksek bir rezistans vardır. Gövde gibi vücudun geniş bölgelerinde ise rezistans daha düşüktür. BİA, duyarlı elektrotlar arasındaki yol üzerinde ortaya çıkan voltajı ölçer. Bu voltaj el bileğinden ayak bileğine kadar olan yolda yükün ünitesi başına harcanan enerjiyi gösterir. Akımın geçtiği yol; kişiler arasındaki vücut tipi, elektrolitler ve sıvı dağılımındaki farklılıklar nedeniyle değişiklikler gösterir. BİA cihazı ile vücut yağ yüzdesi (%), yağ ağırlığı, yağsız doku oranı ve ağırlığı, toplam vücut ağırlığının % olarak sıvı seviyesi, toplam vücut su miktarı, bazal metabolik oran (tahmini), ortalama enerji gereksinimi(tahmini), beden kitle endeksi, akım geçişine karşı vücut direnci (impedans) saptanır.



Şekil 9 : BIA Ölçüm, şematik görünüm

BİA ile değerlendirilecek kişinin;

Testten en az 4-5 saat öncesinde hiçbir şey yememiş ve içmemiş olması, testten 12 saat öncesinde hiçbir egzersiz yapmamış olması, testten önceki 24 saat içerisinde alkol ve kafein içeren içecek ve yiyecekleri tüketmemesi, test sonuçlarının doğru olarak değerlendirilmesi açısından önemlidir. Test, hamileliğin ilk dönemindeki bayanlara ve kalp pili taşıyan kişilere tavsiye edilmemektedir. Ascit, periferik ödem, travma, yanık, sepsis ve diyaliz sırasında ayrıca vücut sıvı dağılımının değiştiği durumlarda BİA analizi geçerli sayılamaz. BİA cihazı, ölçüm kolaylığı, taşınabilirliği, maliyetinin nispeten düşük olması ve güvenilirliği nedeniyle vücut bileşenlerinin belirlenmesine yönelik diğer kompleks yöntemlere göre daha çok tercih edilmektedir.

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 2011-2012 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nefroloji kliniğine yatırılarak rutin takip ve tedavileri yapılan diyabetik ve diyabetik olmayan yeni tanı almış evre 5 kronik böbrek hastalığı olan 86 hasta dahil edildi. Çalışma için etik kurul izni ve hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Çalışmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri aşağıdaki tablo da özetlenmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri

DAHİL ETME KRİTERLERİ	HARIÇ TUTMA KRİTERLERİ
18-70 yaş arası renal replasman tedavisi almamış evre 5 KBH'lı hastalar	Herhangi bir malign hastalığı olanlar
EF % 55 nin üzerinde olan	EF % 55 nin altında olanlar
Onam alınanlar	Hemodinamisi stabil olmayan hastalar
Akut Koroner Sendromu olmayanlar	Serebrovasküler hastalığı olan ve genel durumu bozuk olanlar
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olmayanlar	Herhangi bir nedenle şuuru kapalı olan komadaki hastalar
Böbrek dışı nedene bağlı ödemi , vaskülit olmayan	Çalışmaya katılmak istemeyenler
Diüretikler dışında antihipertansif kullananlar	Diüretik tedavisi alanlar

Hastaların demografik özellikleri kendilerinden ve hasta dosyalarından alındı. Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, en az 15 dakika dinlendikten sonra sağ koldan havalı manometre kullanılarak ölçüldü. Bütün hastaların klinikte 24 saatlik idrarı toplatılarak kreatinin ve protein çalışıldı. Kreatinin klirensi, İdrar kreatinin / serum kreatinin x İdrar volümü / 1440 formülü ile hesaplandı. 24 saatlik idrarda proteinüri hesaplandı.

12 saatlik açlık sonrası hastaların biyokimyasal, hematolojik, hormonal, serolojik parametreleri için kan örnekleri alındı. Örnekler bekletilmeden; üre, kreatinin, Na, K, Ca, fosfor, ALT, AST, ALP, glukoz, albümin, T.kolesterol, TG, LDL, ürik asit, WBC, Hb, HTC ve PLT değerleri çalışıldı.

Tüm hastaların kan gazları erken dönemde çalışılarak asit-baz bozuklukları yönünden tetkik edildi.

Tüm hastalarda Nt-proBNP düzeyi, Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Elecys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Pro-BNP'nin referans aralığı 75 yaş altı sağlıklı bireylerde 0-125 pg/ml arasındadır.

Bütün hastaların 12 derivasyonlu Standart EKG' leri çekildi. EKG kayıtlarında Sokolow-Lyon Kriterleri (V1-V2S + V5-V6R > 35 mm) ve Cornell Kriterleri (V3S + aVLR > 24 mm E, 20 mm K) kullanılarak sol ventrikül hipertrofisi olup olmadığı manuel olarak ölçüldü. Kalp ritmi ve iskemi varlığı değerlendirildi.

Kardiyoloji polikliniğinde M mod iki boyutlu ekokardiyografi cihazı ile hastaların vena cava inferior çapı tıbbi müdahale yapılmadan erken dönemde ölçüldü. Vakaların EF'ları tespit edildi, %55 altındaki EF değerleri çalışma dışı bırakıldı. Radyoloji Kliniğinde da bütün çalışma hastalarının renal ultrasonografileri ile böbrek parankim ekoları ve büyüklükleri tespit edildi.

Hastaların volüm yükünün tespiti için 5-1000 kHz arasında 50 farklı frekansla ölçüm yapabilen Fresenius BCM (Body Composition Monitoring) cihazı kullanıldı. Hastalar sırtüstü yatar pozisyonda iken ölçüm yapıldı. Hastaların üzerinde iletiyi bozacak metal ve elektronik cihazların olmaması sağlandı. Vakaların testten en az 4-5 saat önce ağır bir yemek yemediği, testten 12 saat öncesinde egzersiz yapmamış olduğu, testten önceki 24 saat içerisinde alkol ve kafein içeren içecek tüketmediği tespit edilerek işlem yapıldı.

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 11 programı kullanılarak yapıldı. Volüm yüküne göre belirlenen grupların bağımsız değişkenlerinin karşılaştırılmasında student t testi uygulandı. Parametreler arasındaki ilişkinin analizinde Pearson's correlation test,bağımlı değişkenlerin belirlenmesinde chi-square testi kullanıldı. Veriler ortalama değer $\pm$ SD olarak gösterildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0.05$ standart sapma düzeyinde kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yeni tanı almış evre 5 kronik böbrek hastalığı bulunan 85 hasta (n=85) alındı. SDBY'nin gruplara göre etyolojik dağılımı tablo 11'de verildi.

ETYOLOJİ	OLGU (n)	YÜZDE ORAN (%)
Hipertansiyon	25	29.9
Diabetes Mellitus	24	28.2
Obstrüktif Nefropati	15	17.6
Sebebi Bilinmeyen	6	7.0
Glomerülonefrit	4	4.6
Polikistik Böbrek H.	4	4.6
ABY	4	4.6
KTIN	2	2.4
Renal Arter Stenoza	1	1.1

Tablo 11 : Vakaların Etiyolojik Dağılımı

Vakaların tanı esnasında henüz bir renal replasman tedavisi almamışken demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve biyoimpedans analiz yöntemleri ile tespit edilmiş volüm parametreleri ve sonuçları tablo 12'de özetlenmiştir. Bu tabloda görülebileceği gibi ortalama 9.16 ml/dk GFR sahip hastalarımızın 3,8 lt volüm fazlası, 11.32 mm/m² vena cava inferior çapı ve 521.49 pg/mlt pro BNP ortalaması vardı. Hastaların sıvı-elektrolit ve asit baz bozukluğu bulunmuyordu. Volüm yükü ile ilişkili parametreleri tetkik edilen hastalarımızın ortalama 1.66 lt/gün idrar çıkışı vardı.

Tablo 12: Çalışmaya dahil olan hastaların demografik, klinik, lab, ECHO ve BIA sonuçları

	Ortalama	Standart Deviasyon
Yaş (yaş)	51,998	16,805
SKB (mmHg)	133.00	19.13
DKB (mmHg)	83.41	10.21
Üre (mg/dl)	177.64	80.30
Kreatinin (mg/dl)	6.80	2.95
Na (mEq/lt)	136.62	3.85
Albumin (gr/dl)	2.84	0.77
Proteinüri (gr/gün)	2.96	2.2
pH	7.34	0.07
VF (lt)	3.8	3.59
TVS (lt)	35.59	7.58
ESS (lt)	17.86	4.46
ISS (lt)	17.82	4.12
Pro BNP (pg/mlt)	521.49	513.47
VCI (mm/m2)	11.32	2.14
GFR (mlt/dk)	9.16	3.46
RRF (lt/gün)	1.66	0.78

Takiben, volüm fazlası (overhydratation)/ ekstraselüler sıvı (ESS) oranı ile vakaların rölatif doku sıvı oranı tespit edildi. Rölatif doku sıvısının %15'in üzerinde olmasının mortalite ile ilişkili olduğunu, şiddetli volüm yükü olarak yorumlandığını bilmekteyiz. Vakalar, rölatif doku sıvısı %15'in üzerinde ve altında olmak üzere grup 1 ve grup 2 olarak ikiye ayrıldı. Değişkenler student-T testi ile değerlendirildi.

Grup 1 : Rölatif Doku Sıvısı %15'in üzerinde

Grup 2 : Rölatif Doku Sıvısı %15'in altında

	Grup 1	Grup 2	P
Yaş(yıl)	51,34± 17,40	52,86±16,14	0,684
SKB(mmHg)	138,06±19,44	126,11±16,60	0,004
DKB(mmHg)	85,81±10,27	80,13±9,29	0,010
Üre(mg/dl)	192±93,59	157±52,83	0,052
Kreatin(mg/dl)	7,21±3,41	6,25±2,10	0,143
Na(mEq/lt)	136,49±4,21	136,81±3,36	0,712
Proteinüri(gr/gün)	3,43±2,44	2,31±1,64	0,019
RRF(lt/gün)	1,51±0,76	1,86±0,77	0,042
GFR(mlt/dk)	8,54±3,56	10,00±3,22	0,056
VF(lt)	5,60±3,19	1,35±1,14	<0,001
TVS(lt)	35,85±7,10	35,23±8,28	0,710
ESS(lt)	18,98±4,46	16,33±4,04	0,006
ISS(lt)	17,05±3,64	18,87±4,55	0,052
pH	7,34±0,07	7,34±0,06	0,952
Albumin(gr/dl)	2,59±0,75	3,18±0,66	<0,001
VCI(mm/m2)	12,01±2,08	10,37±1,86	<0,001
Pro BNP (pg/mlt)	635,84±531,67	365,86±449,31	0,016
ESS/TVS	0,522±0,487	0,455±0,366	<0,001

Tablo 13: Rölatif Doku Sıvısına göre tespit edilen grupların klinik, lab, ECHO ve BIA sonuçlarının karşılaştıırılması

Her iki grup arasında yaşı, cinsiyet, üre, kreatinin, Na, GFR, TVS (total vücut sıvısı) ISS ( ntrasel ler vücut sıvısı) pH açısından istatistiksel anlam taşıyan fark saptanmadı. Ancak gruplar

arasında sistolik kan basıncı ($p=0,004$), diastolik kan basıncı ($p=0,01$), proteinüri ($p=0,019$), günlük idrar volümü ($p=0,042$), volüm fazlası ($p<0,001$), ESS (ekstraselüler sıvı) ($p=0,006$), albumin ($p<0,001$), vena cava inferior çapı ($p<0,001$), pro BNP ($0,016$), volüm yükünün bir başka belirteci olan ECW/TBW oranı ($p<0,001$) açısından istatistiksel anlam ifade eden fark görüldü.

Vakaların yatış esnasında fizik muayene ile belirlenen pretibial ödemin rölatif doku sıvısı ile ilişkisi araştırıldı. Tablo özetlendi

Grup 1 : Rölatif Doku Sıvısı %15'in üzerinde

Grup 2 : Rölatif Doku Sıvısı %15'in altında

	Grup 1	Grup 2
PTÖ yok	23	29
PTÖ +/-	20	7
PTÖ +++/++++	6	0

Tablo 14: RDS (VF/ESS) ile Ödem İlişkisi (n=85)

Grup 1'deki 49 hastanın 26'sında grup 2'deki 36 hastanın ancak 7'de pretibial ödem vardı. Grup 1'de, şiddetli volüm yükü olan hastalarda (++++/++) pretibial ödem 6 hastada varken Grup 2'de yoktu. Her iki gruptaki vakaların en fazla fizik muayene ile pretibial ödem tespit edilmeyen grupta kümelendiğini saptadık.

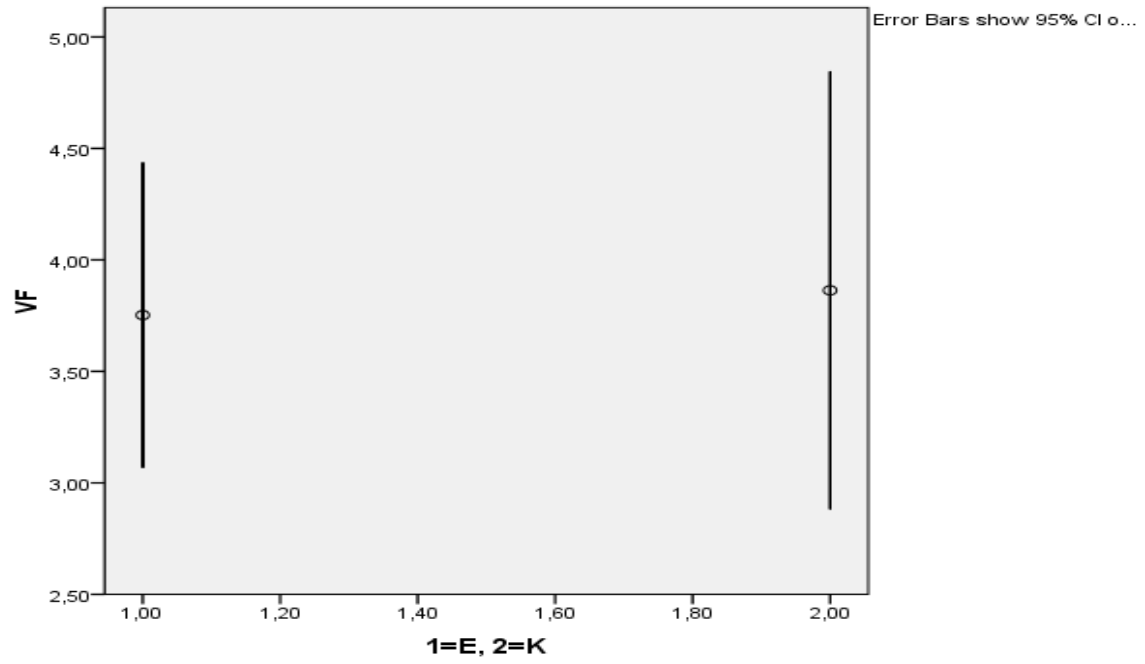
Cinsiyet dağılımının rölatif doku sıvısı ile ilişkisi tespit edildi.

Grup 1 : Rölatif Doku Sıvısı %15'in üzerinde

Grup 2 : Rölatif Doku Sıvısı %15'in altında

	Erkek	Kadın
Tüm çalışma grubu	49	36
Grup 1	25	19
Grup 2	24	17

Tablo 15: Rölatif Doku Sıvısının cinsiyet ile ilişkisi



Şekil 10: Volüm yükünün cinsiyete göre dağılımı

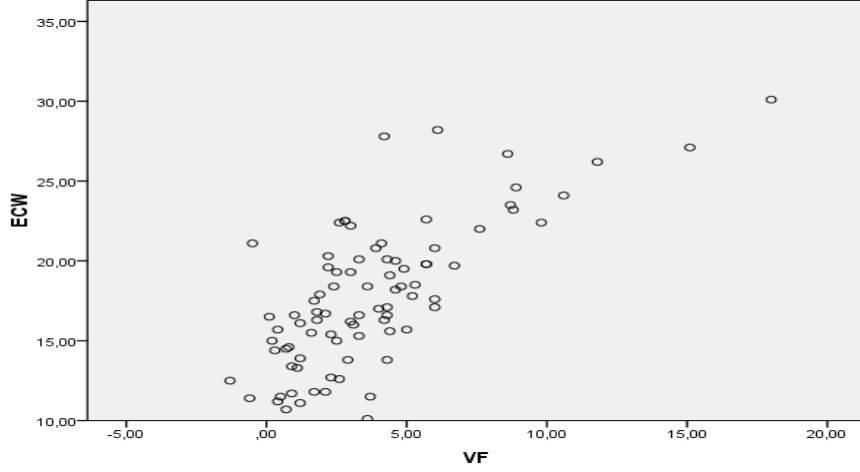
Çalışmada volüm yükünün tespitinde kullanılan bir başka bioimpedans analiz parametresi olan volüm fazlasının diğer değişkenlerle ilişkisi de araştırıldı. Pearson's korelasyon ile volüm fazlası ve diğer değişkenler arasında istatistiksel analiz yapıldı, sonuçlar tablo .. özetlenmiştir.

	R	P
VF&Yaş	-0.020	0.855
VF&SKB	0.436	< 0.001
VF&DKB	0.352	< 0.001
VF&Üre	0.075	0.497
VF&Cre	0.055	0.615
VF&Na	0.046	0.675
VF&Proteinüri	0.360	0.001
VF&pH	0.064	0.561
VF&RRF	-0.305	0.005
VF&GFR	-0.156	0.155
VF&TVS	0.411	< 0.001
VF&ESS	0.725	< 0.001
VF&İSS	-0.016	0.881
VF&Pro BNP	0.519	< 0.001
VF&VCI	0.459	< 0.001
VF&Albumin	-0.398	< 0.001
VF&RDS	0.939	< 0.001

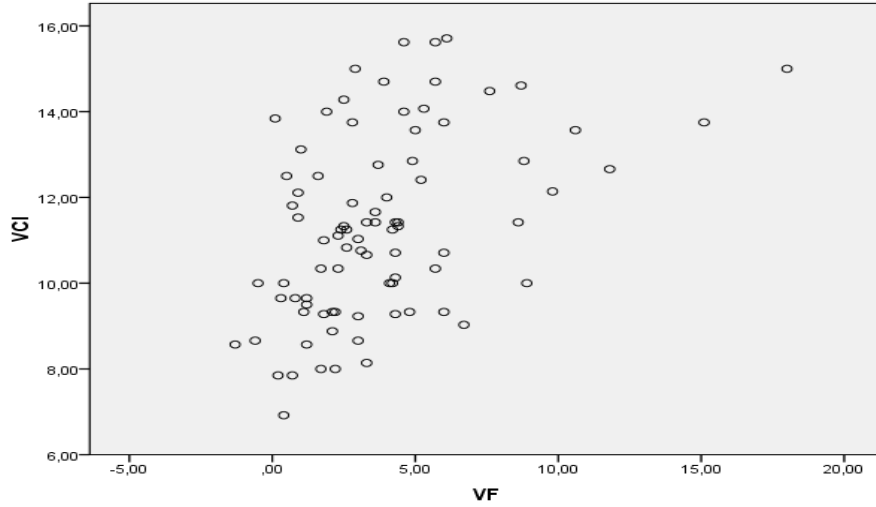
Tablo 16 : Çalışmaya dahil olan hastalarında BİA ile tespit edilen volüm fazlasının; klinik, lab, ECHO ve BIA sonuçları ile korelasyonu

Volüm fazlası ile istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon SKB (beta=0,436, p<0,001), DKB (beta=0,352, p<0,001), proteinüri (beta= 0,360, p=0,001), TBW (beta= 0,411, p<0,001), ECW (beta=0,725, p<0,001), BNP (beta=0,519, p<0,001), VCI (beta=0,459, p<0,001), Rölatif Doku Sıvısı(beta=0,939,p<0,001) ile gördük. Volüm yükü ile residüe renal fonksiyon (beta=-0,305, p=0,005) ve albumin (beta= -0,398, p<0,001) arasında istatistiksel anlam ifade eden

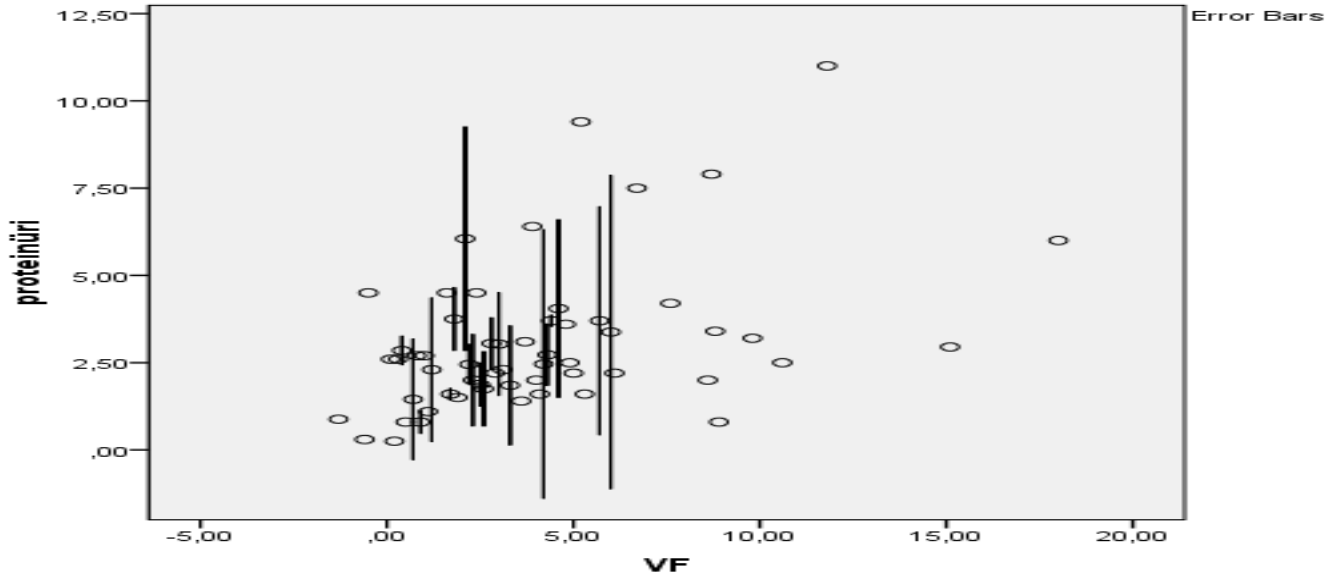
negatif korelasyon tespit ettik. Volüm fazlası ile yaş ($\beta=-0.020, p=0.855$) üre ($\beta=0.075, p=0.497$) kreatinin ($\beta=0.055, p=0.615$) Na ($\beta=0.046, p=0.675$) PH ($\beta=0.064, p=0.561$), GFR ($\beta=-0.156, p=0.155$) İSS ($\beta=-0.016, p=0.881$) arasında istatistiksel anlam bulunmuyordu.



Şekil 11: Volüm Fazlasının ve ESS karşılaştırması



Şekil 12: Volüm Fazlası ile Vena Cava İnferior çapının karşılaştırması



Şekil 13: Volüm Fazlası ile Proteinüri karşılaştırması

Volüm yükü ile ilişkili lineer regresyon analizinde pozitif korelasyon saptanan değişkenlerden en güçlü ilişkiyi ECW ($p<0,001$), TBW ($p=0,003$), VCI ($p=0,003$) ile tespit ettik.

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığında kardiovasküler hastalıkların insidansının artışı ve bu durumun hasta kohortunda en önemli morbidite ve mortalite sebebi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kronik böbrek hastaları kardiovasküler hastalıklar için yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirilir.¹³²

Kronik böbrek hastalığında, kardiovasküler hastalık gelişiminde belirlenmiş olan geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra anemi, artmış volüm yükü, sıvı elektolit bozukluğu, bozulmuş Ca-P metabolizması, kronik inflamatuvar süreç ve hiperhomosisteinemi gibi ek risk faktörleri de sürece katılmaktadır.¹³³

Hipervolemi, vücuda alınan su ve tuzun renal ve ekstrarenal kayıpların toplamından fazla olması sonucunda gelişir. Bu durumun klinik yansıması periferik ödem ve dolaşım yüklenmesidir.¹³⁴ Volüm yükündeki artış kardiyak fonksiyonlar normal olsa bile preloadu artırarak hipertansiyona neden olur. Progressif dolaşım konjesyonu ve artan kardiyak doluş basınçları akciğer ödemine sebep olabilir. Temelde yatan olayın şiddeti ve süresine bağlı olarak bütün hipervolemik hastalarda değişen derecelerde periferik ödem oluşur.

BCM, 5-1000 kHz gibi farklı frekanslarla intra ve ekstraselüler rezistansı ölçerek İntra, ekstra ve total vücut sıvı volümlerini tespit eden portable bir cihazdır.¹³⁵ Volüm yükünü tespit etmede pratik kullanıma girmiştir.¹³⁶ Bioimpedans analizde volüm yükünün tespitinde OH¹³⁷ (sıvı fazlası) ve RDS, rölatif doku sıvısı¹³⁸ (sıvı fazlası/ekstraselüler sıvı volümü) parametreleri esas alınmaktadır. Belizzi ve ark¹³⁹ ekstraselüler volümdeki %5'lik artışın bile ödem ve kan basıncı artışı ile ilişkilendirmesine rağmen mortalite ile ilişkili bulunan volüm artışı Machek ve ark.¹⁴⁰ tarafından 3.5 litre üzerindeki volüm yükü olarak tanımlanmıştır. Wizemann ve ark¹³⁸ rölatif doku sıvısının (sıvı fazlası/ekstraselüler sıvı) %15'in üzerinde olmasını anlamlı kabul etmişlerdir. Çalışmada rölatif doku sıvısı bioimpedans cihazı ile tespit edildi. Yeni tanı almış olan 85 SDBY olan vakanın 49'da (%57,6) volüm yükü tespit edildi. Bu değer Bellizi ve ark¹³⁹ aynı popülasyonda tespit ettiği %60, Van Biesen ve ark¹⁴¹ %53, Dumler ve ark¹⁴² %62 değeri ile uyumlu idi. Ancak Wizemann ve ark¹³⁸ renal replasman tedavisi alan hasta popülasyonunda yaptıkları çalışmada bu oranı %21,56 olarak bulmuşlardır. Yukarıda adı geçen çalışmalara ek olarak Baretta ve ark¹⁴³ erken dönem kronik böbrek hastalarını sağlıklı hipertansif olmayan kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmada ESS'da artış gözlemişlerdir. Benzer sonucu Caravaca ve arkadaşları¹⁴⁴ GFR'ı 40 ml/dk'nın altında olan 175 hastada yaptığı çalışmada volüm yükü tespit edilen grupta anlamlı olarak ESS artışı ile tespit etmişlerdir. Hastalarımızda volüm yükü olan ve olmayan gruplar arasında ESS yükü arasında tespit ettiğimiz p=0,006, VF ile

ESS arasındaki korelasyon çalışmasında tespit edilen $p < 0,001$ ilgili çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Zaluska ve ark¹⁴⁵ sağlıklı ve KBY'li hastaları volüm yükü açısından ESS/TVS oranı ile karşılaştırdıkları çalışmalarında elde ettikleri istatistiksel olarak anlamlı farkı bizde volüm yükü olan ve olmayan gruplarımız arasında ($p < 0,001$) gördük.

TVS %4 artışı volüm yükü olarak değerlendirilebilir¹⁴⁶ Son dönem böbrek yetmezliğinde üzerinde ise ESS artışı ile ilişkili olup ISS değerinin değişmediği gözlenmiştir. Volüm yükü ve İSS arasında tespit ettiğimiz $p=881$ değeri, Mitch ve ark¹⁴⁷ KBY'de volüm fazlasıyla ISS'nin değişmediği, Bruce ve ark¹⁴⁸ KBH ve normal popülasyonda ISS aynı olduğunu gördükleri, Dumler ve ark¹⁴² çoğunluğunu diabet mellituslu hastaların (58 kişi) oluşturduğu ve volüm yükü ile ISS'nin değişmediğini gösterdikleri çalışmayla uyumlu idi.

Kronik böbrek yetmezliğinin ileri evrelerinde artan volüm yükünün bu popülasyonda tespit edilen kan basıncının önemli bir sebebi olduğu bilinmektedir. Volüm yükü ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Uzun süre hemodiyaliz yapıldığı için ultrafiltrasyona daha fazla tolerans gösteren Tassin grubu hastalarında ekstraselüler sıvı kontrolünün daha iyi yapıldığı ve kan basıncının daha iyi kontrol edildiği bilinmektedir.¹⁴⁹ Chen ve ark¹⁵⁰ hemodiyaliz, Günal ve ark¹⁵¹ periton diyaliz hastalarında ESS'u azaltarak kan basıncının daha iyi kontrol edilebileceğini gösterdiği çalışmalar benzer sonuçlara sahiptir. Fagugli ve ark¹⁵² ESS ile hipertansiyon arasındaki pozitif korelasyonu ESS ile sol ventrikül hipertrofisi arasında da göstermişlerdir. Alvarez ve ark¹⁵³ ise kan basıncı ile ESS ilişkisini, kan basıncı ile TVS arasında da göstermişlerdir, SDBY olan hastaları kan basıncı yüksek ve normal olan iki gruba ayırarak yaptıkları bioimpedans çalışmasında hipertansif grupta istatistiksel olarak anlamlı TVS ($p < 0,05$) ve ECW ($p < 0,01$) artışı tespit etmişlerdir. Çalışmamızda aynı hasta grubunda tespit ettiğimiz volüm yükü ile sistolik kan basıncı ($p < 0,001$) ve diastolik kan basıncı ($p = 0,001$) arasındaki pozitif korelasyon literatür ile uyumlu idi. Benzer sonuçları sıvı fazlası / ekstraselüler sıvı formülü ile hesaplanan rölatif doku sıvısı % 15'ten fazla olan grup 1 hastalarımızda, %'15'ten az olan grup 2 hastalarımıza göre yüksek sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde de gördük. Zuccarelli ve ark¹⁵⁴ volüm yükü ile kan basıncı arasındaki pozitif korelasyon ilişkisini 24 saatlik TA holter monitorizasyonu ile de göstermişlerdir

Kronik böbrek yetmezliğinin ileri evrelerinde renal ekskresyonun azalması ile volüm yükü meydana gelir. Volüm yüküyle beraber natriüretik polipeptitler artmaya başlar. BNP ve pro-BNP gibi natriüretik polipeptidlerin renal klirensi ile GFR arasındaki negatif korelasyon Roland R.J.ve ark¹⁵⁵ çalışmasında BNP ile GFR arasındaki negatif korelasyon da Vasavada ve ark¹⁵⁶ çalışmasında tespit edilmiştir. David ve ark¹⁵⁷ son dönem böbrek yetmezliği olan 62 hastada, Sandeep ve ark¹⁵⁸ kardiyak fonksiyon bozukluğu olmayan 2784 kronik böbrek hastasının

bulunduğu geniş bir çalışma grubunda pro BNP anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Öyleki Mc Collugh ve ark¹⁵⁹ geniş bir çalışma grubunda GFR 60 ml/dk altında olan hastalarda BNP'nin referans değerini 200 pg/mlt üzerinde tespit etmişlerdir Palmer ve ark¹⁶⁰ ise Pro BNP'nin azalmış GFR değerlerinde BNP'den daha fazla arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmalarla uygun olarak normal sağlıklı bireylerde 125 pg/mlt altında olan pro BNP düzeyi vakalarımızda ortalama 521,49 pg/mlt idi. Booth ve ark¹⁶¹ son dönem böbrek yetmezliği olan demografik özellikleri ile çalışmamıza benzeyen 72 hastada yaptıkları çalışmada pro BNP ile volüm yükü arasında (ancak ESS/TVS çalışılarak) buldukları pozitif istatistiksel korelasyonu ($P=0,009$) bizde sıvı yükü/ESS ile tespit ettiğimiz iki grup arasında $p = 0,016$ ile tespit ettik. Mevcut bulgulara rağmen son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda volüm yükünün varlığını ve miktarını natriüretik polipeptidlerle belirlemek zordur. Zira bu peptid yapısındaki belirteçler volüm yükündeki artış dışında kardiyak anormalliklerden de etkilenir. Öyle ki Lee JA ve ark¹⁶² pro-BNP ile sol ventriküler hipertrofi arasındaki korelasyonun volüm yükü durumundan daha fazla olduğu göstermişlerdir. CREED (The Cardiovascular Risk Extended Evaluation) çalışmasında¹⁶³ SDBY hastalarında BNP değerlerinin LV hipertrofisinin ekarte edilmesinde sınırlı değeri olduğu, Lee E ve ark¹⁶⁴ non-diyalitik 256 hastada yaptıkları çalışmada ise artan proBNP değerlerinin volüm yükünden daha fazla kalbin LV sistolik fonksiyonları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bu hastalarda pro BNP'nin değerini azaltmaktadır.

ECW artışının sonuçlarından biride periferik ödem gelişmesidir. Bu nedenle volüm yükünü göstermede periferik ödem muayenesi önemlidir ancak bu muayenenin sensitivitesi düşüktür¹⁶⁵ David ve ark¹⁵⁷ ESS artışı ile ödem arasında ($p < 0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Caracava ve ark¹⁴⁴ yaptıkları çalışmada volüm yükü olan çalışma gruplarında ödem ve kontrolsüz kan basıncı yüksekliği daha fazla görülmüştür. Çalışmamızda da volüm yükü fazla olan grup 1 vakalarında periferik ödem görülme sıklığı ve şiddeti grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti. Bellizi ve ark¹⁶⁶ 85 hastalık bir seride ödem yokken bile bioimpedans analizin volüm yükü tespitinde erken dönemlerde bile faydalı olabileceğini göstermişlerdir. Bizde; bioimpedans analizle belirgin volüm yükü olan grup 1 vakalarımızın % 46,9'da pretibiyal ödem tespit edemedik.

Artmış ESS'nin vasküler lümen dilatasyonu ve duvar hipertrofisini indüklediği, endotelial fonksiyonları değiştirdiği ve bu nedenle son dönem böbrek yetmezliği olanlarda vasküler yapı ve fonksiyonlarda değişiklikler olduğu bilinmektedir¹³⁷ Volüm yükü, kalbin ve büyük vasküler yapıların birçok çap ve volümleri ölçülerek araştırılmıştır. Ancak bu ölçümleri etkileyen kalbe ait fonksiyon bozuklukları sebebiyle kabul edilmiş altın bir standart bulunmamaktadır. Çalışmamızda vena cava inferior çapı çalışılmış, volüm yükü ile vena cava

7. LİTERATÜR/KAYNAKLAR

-
- ¹ K/ DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002;39 :S1-246
- ² Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. 14 th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998: S: 1513-1520.
- ³ Coresh, J., et al., Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis, 2003. 41(1): p. 1-12.
- ⁴ Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 1976. 16(1): p. 31-41.
- ⁵ Levey, A.S., et al., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group Ann Intern Med, 1999. 130(6): p. 461-70.
- ⁶ Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N, Sifil A: Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2007. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2008.
- ⁷ Coresh, J., et al., Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis, 2003. 41(1): p. 1-12.
- ⁸ Perkiomaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM, Rantala A, Lilja M, Kesäniemi A, Huikuri HV: Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. Hypertension 28: 16–21, 1996
- ⁹ U.S. Renal Data System (USRDS):2004 Annual Data Report:Atlas of End Stage Renal Disease in the United States.Bethesda, Md, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004
- ¹⁰ USRDS. 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD; 2003.
- ¹¹ Lacson E, Kuhlmann MK, Shah K, et al: Outcomes and economics of ESRF. In El Nahas AM (ed) :Kidney Disease in Developing Countries and Ethnic Minorities. New York, Taylor & Francis, 2005, pp 15-38.

-
- ¹² U.S. Renal Data System. USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2001.
- ¹³ Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. Primer on Kidney Diseases. 4th ed. Greenberg A (ed). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005, p:444-54.
- ¹⁴ Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N, Sifil A: Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2007. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2008.
- ¹⁵ Hohenstein B, Daniel C, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Aman K and Hugo C. Correlation of enhanced thrombospondin-1 expression, TGF- β signalling and proteinuria in human type-2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(12): 3880-7.
- ¹⁶ Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of Chronic Renal Failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Johnson RJ, Feehally J, (eds). Mosby. Edinburgh, 2003, p:857-72.
- ¹⁷ Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases *BMJ* 2004;329(7471):912-915.
- ¹⁸ Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998: S: 1513-1520.
- ¹⁹ Ritz E, Charra B, Leunissen KML, et al. How important is volume excess in the etiology of hypertension in dialysis patients? *Sem Dialysis* 1999;12:296.) 6.
- ²⁰ Kim KE , Onesti G, Schwartz Ab, et al. Hemodynamics of hypertension in chronic end stage renal disease. *Circulation* 1972;46:452.
- ²¹ Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998: S: 1513-1520.
- ²² Jafar, TH, Stark, PC, Schmid, CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta- analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4):244-252.
- ²³ Toto RD. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2005;25(6):435-9.

-
- ²⁴ Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):504-510
- ²⁵ Astor BC, Muntner P. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162(12):1401-1408.
- ²⁶ K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1.
- ²⁷ K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 3):26.
- ²⁸ Fishbane S, Pollack S. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):57-61.
- ²⁹ Horina JH, Schwaberg G, Brussee H, Sauseng-Fellegger G, Holzer H, Krejs GJ: Increased red cell 2,3-diphosphoglycerate levels in haemodialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1219-1222, 1993
- ³⁰ Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995
- ³¹ Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A, Carr C, Nissenson AR: Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 14: 478-485, 1989
- ³² Vanholder R, Van Biesen W, Ringoir S: Contributing factors to the inhibition of phagocytosis in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 44: 208-214, 1993
- ³³ Lowrie EG, Ling J, Lew NL, Yiu Y: The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients, in Friedman EA (ed): *Death on Hemodialysis: Preventable or Inevitable?* 13. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, pp 121-141, 1994
- ³⁴ Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39(1):169-83.
- ³⁵ Chan MK, Persaud J. Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1991;25:815
- ³⁶ Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39(1):169-83.
- ³⁷ Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12(5):500-9.
- ³⁸ Ferreira A. Development of renal bone disease. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36 Suppl 2:2-12.
- ³⁹ Alpern RJ, Sakhaee K: The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Suppl 3) S1-S201

-
- ⁴⁰ Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(6):1002-1009
- ⁴¹ Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J*. 1997;43(3):246-50
- ⁴² Metrotta R, Kopple JD. Nutritional management of maintain dialysis patient: Why aren't we doing better. *Ann rev nutt* 2001;21:343-372
- ⁴³ Ikizler TA, Greene JH et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(5):1386-1391
- ⁴⁴ Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations in the treatment of patients with chronic uremia. *Miner Electrolyte Metab*. 1998;24(4):285-289
- ⁴⁵ Kalantar-Zadeh K: Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin Dial* 2005;18; 365-369
- ⁴⁶ Gonick HC, Kleeman CR et al. Functional impairment in chronic renal disease. 3. Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci*. 1971;261(5):281-290.
- ⁴⁷ Hsu CY, Chertow GM et al. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1419-1425.
- ⁴⁸ Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002 ;62(1):1-9.
- ⁴⁹ Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(4):1134-42.
- ⁵⁰ Synder RW, Berns JS: Use of insulin and oral hypoglycaemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17: 365-370
- ⁵¹ Uptodate. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. Ekim 2008
- ⁵² Lim VS: Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 1) S80-S84
- ⁵³ Uptodate. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. Ekim 2008
- ⁵⁴ Schmidt A, Luger A, Horl WH: Sexuel hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 368-371
- ⁵⁵ Holley JL: The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chroniv Kidney Dis* 2004;11:337-341
- ⁵⁶ Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (Suppl): S112-S119

-
- ⁵⁷ Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003Apr; 325(4): 163-7. Review.
- ⁵⁸ 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.
- ⁵⁹ *J Kidney Dis*, 1998. 32(5): p. 853-906.
- ⁶⁰ 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.
- ⁶¹ Goodman WG, Goldin, J, Kuizon, BD et al. "Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis" *N Engl J Med.* 2000; 342: 1478-83
- ⁶² Mallioux LU, Levey S. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Supple3):S120.
- ⁶³ Ritz E, Charra B, Leunissen KML, et al. How important is volume excess in the etiology of hypertension in dialysis patients? *Sem Dialysis* 1999;12:296.) 6.
- ⁶⁴ Vertes V, Cangiano JL, Berman LB, et al. Hypertension in end stage renal disease. *N Eng J Med* 1991;280;978.)
- ⁶⁵ Kim KE, Onesti G, Schwartz Ab, et al. Hemodynamics of hypertension in chronic end stage renal disease. *Circulation* 1972;46:452.
- ⁶⁶ Locatelli, F., et al., Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(3): p. 459-68.
- ⁶⁷ Foley, R.N., et al., Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1996. 49(5): p. 1379-85.
- ⁶⁸ Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63: 793-808
- ⁶⁹ Beddhu S, Kimmel PL, Ramkumar N, Cheung AK: Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis* 2005;46: 577-586
- ⁷⁰ Galle, J., Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(11): p. 2135-7.
- ⁷¹ Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al: Interleukin-10, IL-6 and TNF alfa: Important factors in the altered cytokine network of end stage renal disease-the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-1233.

-
- ⁷² Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al: Interleukin-10, IL-6 and TNF alfa: Important factors in the altered cytokine network of end stage renal disease-the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-1233.
- ⁷³ Kielstein, J.T., et al., Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney Int Suppl*, 2001. 78: p. S9-13.
- ⁷⁴ Passauer, J., et al., Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(4): p. 959-65
- ⁷⁵ Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 2004.15 (8): p. 1983-92.
- ⁷⁶ Stehouwer, C.D. and Y.M. Smulders, Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(8): p. 2106-11.
- ⁷⁷ Hüting J, Kramer W, Reittering J, Kuhn K, Wizemann V, Schütterle G. Cardiac structure and function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: in use of blood purification and hypercirculation. *Am Heart J* 1990; 119: 334-352.
- ⁷⁸ Hüting J, Kramer W, Reittering J, Kuhn K, Wizemann V, Schütterle G. Cardiac structure and function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: in use of blood purification and hypercirculation. *Am Heart J* 1990; 119: 334-352.
- ⁷⁹ Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KA, Coles GA, Williams JD. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 614.
- ⁸⁰ Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC, Bravo EL, Nakamoto S. Effect of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension* 1981; 3: 827-832.
- ⁸¹ Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607- 617.
- ⁸² Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19 Suppl 5: V59-66. Review
- ⁸³ Happey O, Dosquet C, Wauter MP, Wauter JL, Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:97-108.
- ⁸⁴ Happey O, Dosquet C, Wauter MP, Wauter JL, Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:97-108.

-
- ⁸⁵ Ducloux D, Klein A, Kazory A, Devillard N, Chalopin JM. Impact of malnutrition inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(2): 331-5.
- ⁸⁶ Francesca Mallamaci, Carmine Zoccali, Giovanni Tripepi, Isabella Fermo, Francesco A. Benedetto, Alessandro Cataliotti et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61: 609-614.
- ⁸⁷ Valentin F, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst's The Heart 10th Edition .Chapter 13: Echocardiography; Anthony N, Daniel G. 2001.
- ⁸⁸ London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al: Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end stage renal disease: Hemodynamic factors. *Kidney Int* 43:S42-S49, 1993 (Suppl 41).
- ⁸⁹ Wing AJ, Brummer FB, Brynner H, et al: Cardiovascular-related causes of death and the fate patients with renovascular disease, in John H, Massry SG, Ritz E, et al (eds): *Circulatory Function in renal Disease*, Contrib Nephrol 1984; 41 :306-311.
- ⁹⁰ Rostand SG, Rutsky Ea: Ischemic heart disease in chronic renal failure: Management considerations. *Semin Dial* 1989; 2:98-101.
- ⁹¹ London GM, Parfrey PG: Cardiac disease in uremia: Pathogenesis. *Adv Renal Replacement Ther* 1997; 4: 194-211.
- ⁹² Kunz K, Dimitrov Y, Muller S, Chantrel F, Hannedouche T. Uremic cardiomyopathy. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13(Suppl 4): 39-43.
- ⁹³ Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PK. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024-2031.
- ⁹⁴ Gunukula SR, Spodick DH. Pericardial disease in renal patients. *Semin Nephrol.* 2001; 21(1):52-6.
- ⁹⁵ Brenner BM, Green J. Chronic renal failure. *Harrison's Principles of internal Medicine*, Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York, 2005; 1653-1654.
- ⁹⁶ Goetz KL, Wang BC, Geer PG, et al. Atrial stretch increases sodium excretion independently of release of atrial peptides. *Am J Physiol* 1986;250:946-50.
- ⁹⁷ Minamino N, Aburaya M, Ueda S, et al. The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:740-746.
- ⁹⁸ De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001;345:1014-21.

-
- ⁹⁹ Ruskoaho H. Atrial Natriuretic Peptide Synthesis, Release and Metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44:479-602.
- ¹⁰⁰ Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans – evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-1412.
- ¹⁰¹ Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, et al. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:832-838.
- ¹⁰² Ishizaka Y, Yamamoto Y, Tanaka M, et al. Molecular forms of human brain natriuretic peptide (BNP) in plasma of patients on hemodialysis (HD). *Clin Nephrol* 1995;43:237-242.
- ¹⁰³ Togashi K, Fujita S, Kurosawa T, et al. Circulating forms of B-type natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993;39:550-551.
- ¹⁰⁴ Hino J, Tateyama H, Minamino N, et al. Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;167:693-700.
- ¹⁰⁵ Tawaragi Y, Fuchimura K, Tanaka S, et al. Gene and precursor structures of human c-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;175:645-651.
- ¹⁰⁶ Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:561-576.
- ¹⁰⁷ Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, et al. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its Messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1476-1482.
- ¹⁰⁸ Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991;69:491-500.
- ¹⁰⁹ Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, et al. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the Mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1811-1815.
- ¹¹⁰ Marttila M, Hautala N, Paradis P, et al. GATA4 mediates activation of the B-type natriuretic peptide gene expression in response to hemodynamic stress. *Endocrinology* 2001;142:4693-4700
- ¹¹¹ He Q, LaPointe MC. Interleukin-1 β regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinase-dependent pathways in cardiac myocytes. *Hypertension* 1999;33:283-289.

-
- ¹¹² Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anti coagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 91:1676,1995.
- ¹¹³ Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Characterization of immunoreactive brain natriuretic peptide in human cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:1080-1087.
- ¹¹⁴ Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997;18:1475-1481.
- ¹¹⁵ Hunt P, Richards M, Nicholls T. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin. Endoc.* 1997;47:287-296.
- ¹¹⁶ Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Concentrations and molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;185:760-767.
- ¹¹⁷ Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, et al. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:832-838.
- ¹¹⁸ Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Barin and other natriuretic peptides:molecular aspect. *The European Journal of Heart Failure* 6(2004):261-268
- ¹¹⁹ Yap LB. B-Type natriuretic peptide and the right heart. *Heart Failure reviews* 9,2004:99-105
- ¹²⁰ Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-239.
- ¹²¹ Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Barin and other natriuretic peptides:molecular aspect. *The European Journal of Heart Failure* 6(2004):261-268
- ¹²² Friedl M, Pushendorf T. Natriuretic peptides in assesment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory investigation* 1999;59:132-142
- ¹²³ Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229–39.
- ¹²⁴ Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr opin Crit Care* 2004;10:336-341
- ¹²⁵ Yap LB. B-Type natriuretic peptide and the right heart. *Heart Failure reviews* 9,2004:99-105
- ¹²⁶ Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3 Suppl 4: S10–7.
- ¹²⁷ Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:527-541.

-
- ¹²⁸ Zeidel ML. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. *Am J Physiol* 1993;265:159-173.
- ¹²⁹ Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
- ¹³⁰ Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
- ¹³¹ Pappin A, Shenker N, Hack M, ET AL. Extensive intraalveolar pulmonary hemorrhage in infants dying after surfactant therapy. *J Pediatr* 1994; 621- 26.
- ¹³² Levey, A.S., et al., Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5): p. 853-906.
- ¹³³ Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial*. 2003; 16(2): 101-5
- ¹³⁴ G İliçin İç hastalıkları II. Cilt, Bölüm 8 Böbrek Hastalıkları, Hipervolemi. 1258-9 4 Cole KS, Li CL, Bak AF (1969) Electrical analogues for tissues. *Exp Neurol* 24:459–473
- ¹³⁵ Cole KS, Li CL, Bak AF, 1969 Electrical analogues for tissues, *Exp Neurol* 24:459-473
- ¹³⁶ Essig M, Escoubet B, de Zuttere D et al (2008) Cardiovascular remodeling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 23:239–248
- ¹³⁷ Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Wizemann V. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload.
- ¹³⁸ Wizemann V, Wabel P, Chamney C et al (2009) The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 24:1574–1579
- ¹³⁹ Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, De Nicola L, Minutolo R, Marra M, et al. Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1481-7.
- ¹⁴⁰ Machek Petr, Jirka Tomas, Moissl Ulrich, Wabel Peter, Chamney Paul, Optimal Fluid Status Assessed with Bioimpedance Spectroscopy Reduces Intradialytic Morbid Events (IMES) and Hospitalisation in Hemodialysis Patients
- ¹⁴¹ Van Biesen W, Covic A, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, Verger C, Steiger J, Wabel P, Gauly A, Himmele Body Composition Monitoring and Fluid Assessment in Peritoneal Dialysis Patients. Variables Determining Overhydration and Blood Pressure
- ¹⁴² Dumler F, Kilates C, *J Ren Nutr*. 2005 Jan;15(1):148-51 Prospective nutritional surveillance using bioelectrical impedance in chronic kidney disease patients.

-
- ¹⁴³ Beretta Piccoli C, Wiedman P, De Chatel R, Reubi F. Hypertension associated with early stage kidney disease Am J Med Journal 1976 ; 61 739-767
- ¹⁴⁴ F. Caravaca, C. Martínez del Viejo, J. Villa, R. Martínez Gallardo, F. Ferreira Nephrology Department. Infanta Cristina University Hospital. Badajoz, Spain Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease
- ¹⁴⁵ Załuska W, Jaroszyński A, Bober E, Ksiazek A. Measurement of fluid compartments using electrical bioimpedance for assessment of target weight in hemodialysis patients.
- ¹⁴⁶ Özdemir A.İ. Sıvı Elektrolit Asit-Baz Bozuklukları ve Tedavisi, Vücut Suyu ve Elektrolitler Sf: 1
- ¹⁴⁷ Mitch W, Wicox C Disorder of body fluids sodium and potassium in Chronic Renal Failure Am J Med Journal 1982; 72, 536-550
- ¹⁴⁸ Bruce J, Fish and David M. Siegel Assesment of excess fluid distribution in chronic hemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy Kidney İnt. 1996;49 1105-1109
- ¹⁴⁹ Katzarski KS, Charra B, Luik AJ Fluid state and blood pressure control in patient long and short haemodialysis. NDT 1999;14 : 369-375
- ¹⁵⁰ Chen YC, Chen HH, Yeh JC et al. Adjusting dry weight by extracellular volume and body composition in hemodialysis patients. Nephron 2002; 92: 91–96
- ¹⁵¹ Gunal AI, Duman S, Ozkahya et al Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001; 37: 588–593.
- ¹⁵² Fagugli MR, Pasini P, Quintaliani G et al. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 2332–2338
- ¹⁵³ Alvarez-Lara MA, Martín-Malo A, Espinosa M, Rodríguez-Benot A, Aljama P. Blood pressure and body water distribution in chronic renal failure patients. Servicio de Nefrología Hospital Universitario Reina Sofia, Cordoba, Spain
- ¹⁵⁴ Zucchelli P, Santoro A. Dry weight in hemodialysis: volemic control. Semin Nephrol 2001; 21: 286–290
- ¹⁵⁵ Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK; Natriuretic peptides in chronic kidney disease: Clin J Am Soc Nephrol 3: 1644-1651, 2008.

-
- ¹⁵⁶ Vasavada N, , Agarwal R Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease Division of Nephrology and Division of Clinical Pharmacology Department of Medicine Indiana University School of Medicine.
- ¹⁵⁷ Sascha D, Philipp K, Vega S, Frank B, Hermann H and Danilo F, Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis
- ¹⁵⁸ Sandeep R. Das, Shuaib M. Abdullah, David Leonard, Mark H. Drazner, Amit Khera, Darren K. McGuire, James A. de Lemos: The American Journal of Cardiology, Volume 102, Issue 10, 2008, Pages 1394-1398.
- ¹⁵⁹ McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-9.
- ¹⁶⁰ Palmer SC, Richards AM, Does renal clearance differ between the B-type natriuretic peptides (BNP versus NT-proBNP)? *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 10;53(10):891-2.
- ¹⁶¹ John Booth, Jennifer Pinney, and Andrew Davenport N-terminal proBNP—Marker of Cardiac Dysfunction, Fluid Overload, or Malnutrition in Hemodialysis Patients
- ¹⁶² Lee JA, Kim DH, Yoo SJ, Oh DJ, Yu SH, Kong ET: Association between serum N terminal natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 26: 360–365, 2006
- ¹⁶³ Angela Yee-Moon Wang and Kar-Neng Lai; Use of cardiac biomarkers in end-stage renal diseases : *J Am Soc Nephrol* 19: 1643-1652, 2008
- ¹⁶⁴ Jung Eun Lee, So Yeon Choi, Wooseong Huh, Seong woo Park; N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels predict left ventricular systolic function in patients with chronic kidney disease: *J Korean Med Sci* 2009; 24(Supply 1):S63-8
- ¹⁶⁵ Agarwal R, Andersen MJ, Pratt HJ (2008) On the importance of pedal edema in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:153–158
- ¹⁶⁶ Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, Early Changes in Bioelectrical Estimates of Body Composition in Chronic Kidney Disease
- ¹⁶⁷ London GM: Alterations of arterial function in endstage renal disease. *Nephron*. 2000; 84: 111–118.

-
- ¹⁶⁸ Oe B, de Fijter CW, Oe PL, Stevens P, de Vries PM. Diameter of inferior caval vein (VCD) and bioelectrical impedance analysis (BIA) for the analysis of hydration status in patients on hemodialysis.
- ¹⁶⁹ Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC et al. Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. *JAmSoc Nephrol* 1993; 4: 98–104
- ¹⁷⁰ Ando Y, Yanagiba S, Asano Y. *Artif Organs* 1995;19:1237–42. The inferior vena cava diameter as marker of dry weight in chronic hemodialyzed patients.
- ¹⁷¹ Barry Oe, Barry Oe, Carola W.H. de Fijter, Tom B.M. Geers, ‡Pieter F. Vos, *Ab J.M. Donker, and *Peter M.J.M. de Vries Diameter of Inferior Caval Vein and Impedance Analysis for Assessment of Hydration Status in Peritoneal Dialysis
- ¹⁷² Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, van Hooff JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of "dry weight" in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 563-568.
- ¹⁷³ Chih-Cheng Wu¹, Yao-Ping Lin², Wen-Chung Yu¹, Wen-Shin Lee¹, Tsei-Lieh Hsu¹, Philip Yu-An Ding¹ and Chen-Huan Chen¹ Division of Cardiology and 2Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Taipei Veterans General Hospital, and the Cardiovascular Research Center, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan
- ¹⁷⁴ Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC et al. Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. *JAmSoc Nephrol* 1993; 4: 98–104
- ¹⁷⁵ Aurigemma GP, Gaasch WH (2004) Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 351:1097–1105
- ¹⁷⁶ Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in haemodialysis. *Kidney Int* 71: 548–554, 2007 21. van den Kerkhof JJ, Van der Sande FM, Leunissen
