

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ İLE TEDAVİ EDİLEN
SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLGULARINDA SESSİZ
MİYOKARD İSKEMİSİ İLE BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. FATİH POYRAZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. TİMUR TİMURKAYNAK

ANKARA

Aralık 2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ İLE TEDAVİ EDİLEN
SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLGULARINDA SESSİZ
MİYOKARD İSKEMİSİ İLE BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. FATİH POYRAZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. TİMUR TİMURKAYNAK

ANKARA

Aralık 2008

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca her türlü konuda yol gösterici olan ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Bülent Boyacı'ya, Sayın Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Sayın Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Sayın Prof. Dr. M. Rıdvan Yalçın'a, Sayın Doç. Dr. Murat Özdemir'e, Sayın Doç. Dr. Mustafa Cemri'ye, Sayın Yard. Doç. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Sayın Yard. Doç. Dr. Yusuf Tavis'e, Sayın Yard. Doç. Dr. Gülten Taçoy'a, Sayın Uzman Dr. Asife Şahinarslan'a, Anabilim Dalımız'ın değerli kurucu öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Sayın Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e, emekli öğretim üyemiz Sayın Prof. Dr. Deniz Demirkan'a, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan tez hocam Sayın Doç. Dr. Timur Timurkaynak'a, ayrıca asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve tüm kardiyoloji anabilim dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bana her konuda büyük kolaylık gösteren Nefroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Şükrü Sindel'e, yardımları için sonsuz minnettar olduğum Sayın Yard. Doç. Dr. Fatma Ayerden Ebinç'e teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren aileme ve varlığı ile yaşamımı anlamlı kılan sevgili eşime minnetlerimi sunarım.

Dr. Fatih Poyraz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
1.Son Dönem Böbrek Yetmezliği Tanım ve Epidemiyolojisi.....	3
2. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi.....	5
3. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olgularında Kardiyovasküler Hastalık Riski.....	6
4. Sessiz Miyokard İskemisi	10
5. Ambulatuvar Elektrokardiyografi Monitorizasyonu İle Saptanan Sessiz Miyokard İskemisinin Prognostik Önemi.....	12
6. Hemodiyaliz Hastalarında Sessiz Miyokard İskemisi'nin Saptanmasında Ambulatuvar Elektrokardiyografik Monitorizasyonun Rolü	14
7. Beyin Natriüretik Peptid Fizyolojisi.....	18
8.Beyin Natriüretik Peptid'in Normal Düzeyi	22
9 Kalp Yetmezliği ve Beyin Natriüretik Peptid	23
10. Koroner Arter Hastalığı ve BNP	24
11. Beyin Natriüretik Peptid Ve Ani Kardiyak Ölüm	26
12.Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olgularında Beyin Natriüretik Peptid.....	26
13. Miyokard İskemisi Ve Beyin Natriüretik Peptid.....	30
14.Sessiz Miyokard İskemisi Tedavisinin Prognoz Üzerine Etkisi	32
GEREÇ VE YÖNTEM	35

BULGULAR	41
TARTIŞMA.....	52
ÖZET	59
SUMMARY	61
ÖZGEÇMİŞ.....	63
KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

SDBY- Son Dönem Böbrek Yetmezliği

HD - Hemodiyaliz

KVH- Kardiyovasküler Hastalık

SVH- Sol Ventrikül Hipertrofisi

KKY- Konjestif Kalp Yetmezliği

İKH- İskemik Kalp Hastalığı

AKÖ- Ani Kardiyak Ölüm

SMİ- Sessiz Miyokard İskemisi

BNP- Beyin Natriüretik Peptid

GFH- Glomerüler Filtrasyon Hızı

RAAS- Renin Anjiotensin Aldosteron Sistem

AEKGM- Ambulatuvar Elektrokardiyografi Monitörizasyonu

AMİ- Akut Miyokard İnfarktüsu

KAP- Kararsız angina pectoris

AKS- Akut Koroner Sendrom

SAP- Stabil Angina Pectoris

VA- Ventriküler Aritmi

ANP- Atrial Natriüretik Peptid

EF- Ejeksiyon Fraksiyonu

SVKİ- Sol Ventrikül Kitle İndeksi

EDZ- E Deselerasyon Zamanı

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik diyaliz veya böbrek transplantasyonu gerektiren son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çok hızlı bir şekilde artan önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde hemodiyaliz (HD) ile renal replasman tedavisi (RRT) almakta olan hastaların sayısı 1996 yılında 7 bin civarında iken, 10 yıl içerisinde bu sayı yaklaşık 5 kat artmış ve 2006 yılı sonu itibari ile 34 bin hastaya ulaşmıştır (1).

Hemodiyaliz ile RRT alan SDBY hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) sıklığı ve ölüm hızı çok yüksektir. Bu hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi (SVH) olguların yaklaşık %75'inde görülürken konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve iskemik kalp hastalığı (İKH) görülme oranları %40 civarındadır (2). Birleşik Devletler Böbrek Veri Sistemi (United States Renal Data System:USRDS)'nin 2003 verilerine göre bu hasta grubundaki ölüm hızı 235 ölüm/1000 hasta-yılıdır. Kardiyak ölüm, tüm nedenlere bağlı ölümlerin %43'ünden sorumludur ve en önde gelen ölüm nedenidir (3). Ülkemizde de KVH, SDBY hastalarındaki en önde gelen ölüm nedenidir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2006 yılı verilerine göre HD hastalarının %50,4'ü KVH nedeni ile ölmektedir (1).

Son dönem böbrek yetmezliği olgularında tüm KVH nedenli ölümlerin %20'si akut miyokard infarktüsü (AMİ) nedeni ile gerçekleşmekte iken, KVH nedenli ölümlerin yaklaşık 2/3'ünün nedeni ani kardiyak ölüm (AKÖ)'dür (3). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında AKÖ'nün en önemli sebeplerinin başında miyokard iskemisi gelmektedir (4).

Bu kadar yüksek KVH sıklığına rağmen hastaların önemli bir kısmı iskemik yakınmalar yönünden asemptomatik kalmakta ve bu öldürücü hastalığın tanısı konamadan hastalar kaybedilmektedir (5).

Bu korkulu sonlanımlar gerçekleşmeden önce risk altındakileri belirlemek için atılması gereken ilk adım SDBY hastalarında sessiz miyokard iskemisini (SMİ) saptayacak basit ve güvenilir bir testin geliştirilmesidir. Son dönemde giderek artan bulgular beyin natriüretik peptid (BNP)'in bu amaçla kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada amacımız HD ile RRT alan SDBY olgularında SMİ ile BNP ilişkisini araştırmak ve BNP'nin bir tarama testi olarak güvenilirliğini test etmektir.

GENEL BİLGİLER

1.Son Dönem Böbrek Yetmezliği Tanım ve Epidemiyolojisi:

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının çok çeşitli nedenlerle ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı ile böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarında yetmezliğe yol açan bir klinik sendromdur. Kronik böbrek hastalığı, mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla SDBY'ye götüren pek çok etiyolojik sebebi olan, patofizyolojik bir süreçtir. 2002 yılında yayınlanan Ulusal Böbrek Kurumu/Böbrek Hastalıklarının Sonuçlarını Değerlendirme Girişimi (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: NKF-K/ DOQI) kılavuzunda KBH; glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun olmasın böbrek biyopsisi veya diğer parametrelerle (örn.proteinüri, anormal idrar sedimenti veya görüntüleme yöntemleriyle saptanan anormallik) gösterilen böbrek hasarının 3 ay veya daha uzun sürmesi veya böbrek hasarı olsun olmasın GFH'nın $60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ 'den düşük olması olarak tanımlanmış ve sonuncusu (evre 5) SDBY olan evrelere ayrılmıştır (6) (Tablo 1).

Son dönem böbrek yetmezliği böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi RRT uygulanması gereken klinik bir tablodur (6) .

Tablo 1.KBH'nın evrelemesi (6)

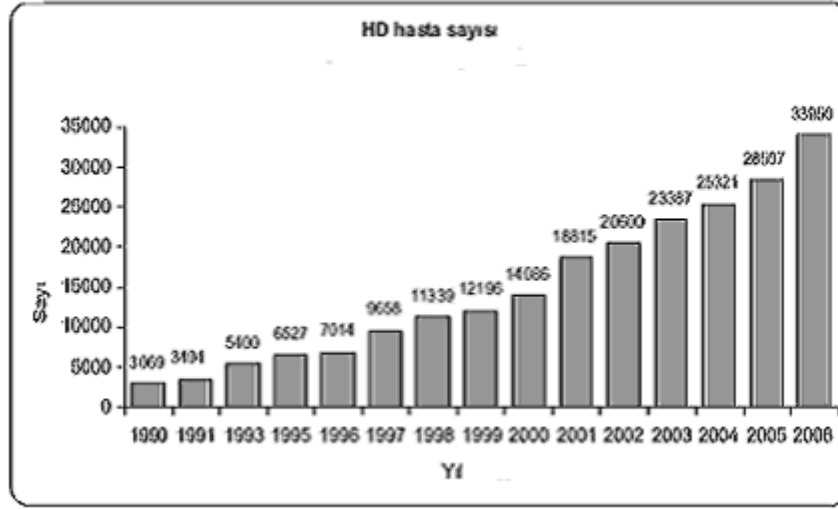
Evre	Tanım	GFH* (ml/dak/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif düşük GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede düşük GFH	30-59
4	Ağır derecede düşük GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)	<15

* GFH: Glomerul Filtrasyon Hızı

Kronik diyaliz veya böbrek transplantasyonu gerektiren SDBY tüm dünyada çok hızlı bir şekilde artan önemli bir sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998 yılında 320 bin civarında olan SDBY hasta sayısı 3 yıl içerisinde yaklaşık %25 artarak 2001 yılında 406 bin'e çıkmıştır. 2010 yılında bu rakamın 650 bin'in üzerine çıkması, 2030 yılında ise 2,24 milyonu aşması beklenmektedir (2,3).

Türk Nefroloji Derneği'nin 2006 yılı verilerine göre ülkemizde 33950'si hemodiyaliz (HD), 4874'ü periton diyalizi, 4143'ü ise böbrek transplantasyonu ile RRT alan toplam 42967 SDBY hastası bulunmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğinin ülkemizdeki nokta prevalansı milyon nüfus başına 578 hasta, insidansı ise milyon nüfus başına 189'dur (1). Türkiye'de halen en sık uygulanan RRT yöntemi HD'dir (%80,5). Hemodiyaliz ile RRT almakta olan hasta sayısının yıllara göre değişimini gösteren aşağıdaki tablo SDBY'nin ülkemizde ne kadar hızla artan bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır (Şekil 1).

Şekil 1. Hemodiyaliz tedavisi gören hastaların yıllara göre değişimi



TND 2006 kayıt raporundan alınmıştır (1)

2.Son Dönem Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi:

Özellikle son 20 yılda SDBY'nin insidansında dramatik bir artış olmuştur. Bunun yanında SDBY'nin etiyolojisinde ise göreceli bir değişim yaşanmıştır. Ülkemizde geçmişte SDBY'nin en sık sebebi glomerülonefritler (GN) iken, günümüzde SDBY'nin en sık nedenleri diabetes mellitus (DM) (%23,7), hipertansiyon (HT) (%22,9) ve GN (%8,7) olarak sıralanmaktadır (1). Etiyolojideki bu değişikliğin nedeni GN'lerin daha efektif tedavisi ve de özellikle DM'si ve/veya HT'si olan hastaların tedavisinde gözlenen ilerlemeler sayesinde bu hastalarda mortalite hızının azalmış olmasıdır. Yaşam süresinin uzaması bu hastalıklara bağlı komplikasyonların görülme sıklığını da kaçınılmaz olarak arttırmaktadır.

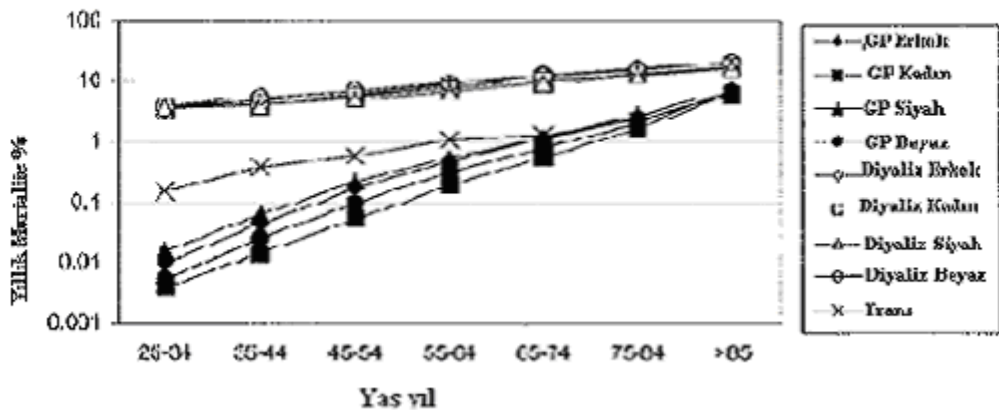
3.Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olgularında Kardiyovasküler Hastalık

Riski:

Diyaliz ile RRT alan SDBY hastalarında KVH sıklığı ve ölüm hızı çok yüksektir. Bu hasta grubunda SVH olguların yaklaşık %75'inde görülürken KKY ve İKH görülme oranları %40 civarındadır (2). 2003 USRDS verilerine göre bu hasta grubundaki ölüm hızı 235 ölüm /1000 hasta-yılıdır. Kardiyak ölüm, tüm nedenlere bağlı ölümlerin %43'ünü oluşturmaktadır ve en önde gelen ölüm nedenidir (3). Ülkemizde de KVH, SDBY hastalarındaki en önde gelen ölüm nedenidir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2006 yılı verilerine göre HD hastalarının %50.4'ü KVH nedeni ile hayatını kaybetmektedir (1).

Birleşik Devletler'de 1998 yılında yayınlanan Ulusal Böbrek Kurumu'nun (National Kidney Foundation; NKF) kardiyovasküler hastalık çalışma grubu raporu SDBY hastalarında KVH'lara bağlı mortalite hızının cinsiyet, yaş, ırk ve DM varlığına göre eşleştirilmiş normal popülasyona göre 10-30 kat arttığını ortaya koymuştur. Yine aynı raporda 25-34 yaş grubundaki diyaliz hastalarının yıllık kardiyovasküler mortalite oranının 85 yaş üzerindeki sağlıklı insanların yıllık kardiyovasküler mortalite oranına denk olduğu tespit edilmiştir (7). (Şekil 2)

Şekil 2. ABD'de SDBY ve genel popülasyonda yaşa göre yıllık mortalite oranları (7)



Son dönem böbrek yetmezliği olgularında KVH riskinin bu kadar yüksek olmasının nedeni olarak bu hasta grubunda ileri yaş, DM, HT ve düşük HDL gibi geleneksel risk faktörlerinin sık görülüyor olması gösterilebilir ancak birçok çalışmada SDBY hastalarındaki KVH riskini ortaya koymak için geleneksel Framingham risk skorlamasının yetersizliği gösterilmiştir. Bunun anlamı Framingham risk skorlamasında yer almayan ve geleneksel olmayan risk faktörleri olarak tanımlanan hiperhomosisteinemi, Lip (a), anemi, elektrolit anormallikleri, bozulmuş kalsiyum-fosfor metabolizması, hipoalbuminemi, artmış oksidatif stres ve inflamasyon gibi faktörlerin SDBY hastalarında İKH gelişiminde önemli rol oynaması olarak değerlendirilmektedir (2).

Bu kadar yüksek KVH sıklığına rağmen hastaların önemli bir kısmı asemptomatiktir. Bu hastalarda sık görülen uzun süreli DM, polinöropati ve kısıtlı fiziksel aktivite nedeniyle semptomlar ortaya çıkmamaktadır. Braun ve ark. KAH olan diyabetik HD hastalarının %75'inde tipik semptomların bulunmadığını bildirmiştir (5).

SDBY olgularında tüm KVH nedenli ölümlerin %20'si akut miyokard infarktüsü (AMİ) nedeni ile gerçekleşmekte iken %61'inin nedeni AKÖ'dür (3). Akut semptomların başlangıcından sonraki 1 saat içinde gelişen tanıklı kardiyak arrest ya da son 24 saat içerisinde iyi olduğu bilinen birinin beklenmedik ve tanıksız olarak ölmesi AKÖ olarak tanımlamaktadır. Ani kardiyak ölümlerin büyük çoğunluğunda neden ventriküler aritmilerdir (VA). Normal böbrek fonksiyonlu olgularda AKÖ'lere neden olan VA'ların %80'inin gelişiminde KAH'a bağlı yapısal bozukluklar ve/veya eşlik eden akut iskemik olaylar sorumlu tutulmaktadır (8).

Son dönem böbrek yetmezliği olgularında ise VA ve buna bağlı AKÖ gelişim patofizyolojisinin normal popülasyona göre belirgin farklı olduğu ve KAH dışı faktörlerin de önemli role sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu hastalarda azalmış renal parankim aktivitesi nedeni ile renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonu belirgindir. Hipotalamusun paraventriküler bölgesinde sempatik sinir sistemi (SSS) ve RAAS ilişkisi içerisinde ve birbirlerinin aktivitelerinde artışa yol açarlar. Sempatik afferent uyarı dışında, RAAS bölgesi kan beyin bariyerinden yoksun olduğundan, inflamatuvar sitokinler ve plazma katekolaminleri gibi hormonal uyarılar da RAAS aktivasyonuna ve sonuçta sempatik aktivitede artışa yol açar. Böbrek parankiminden salınan ve plazma katekolaminlerinin yıkımından sorumlu olan renalaz enzimi SDBY olgularında gözlenen böbrek parankim kaybı nedeni ile azalmakta ve bu da sempatik aktivasyon artışına yol açmaktadır (9).

Diyaliz hastalarında hemen daima mevcut olan aşikar ya da asemptomatik polinöropati ise kalp üzerinde bir yandan artmış sempatik aktivasyona diğer yandan da azalmış parasempatik aktivasyona yol açmaktadır (9).

Ventriküler aritmi gelişimi için bir diğer risk faktörü ise SDBY olgularında çok sık görülen SVH'dır. Miyositlerde görülen hipertrofi bir yandan hücre içi kalsiyum metabolizmasını bozarak gecikmiş art depolarizasyonlara bağlı artmış otomatisiteye neden olurken, diğer yandan heterojen ileti hızları ve refrakter sürelerle yol açan interstisyel fibroz, küçük damar hastalığı ve azalmış iskemi toleransı ile birliktelik gösterir. Miyosit-kapiller uyumsuzluğu ise sunum azlığı olmasa da miyokard iskemisi gelişimine yol açar (9).

Bu hastalarda iskemi toleransında bozulmaya yol açan bir diğer faktör ise insülin direncidir. Son dönem böbrek yetmezliği olgularında DM ve metabolik

sendrom gibi insülin direnci ile giden klinik durumların sık görülüyor olmasının yanı sıra üremi de kendi başına insülin direncine yol açan bir tablodur. Normal bireylerde iskemi gelişimi miyosit enerji metabolizmasının serbest yağ asitlerinden glukozaya kaydırılması ile tolere edilmeye çalışılırken insülin direnci varlığında bu koruyucu mekanizma bozulur ve hastalar iskeminin olumsuz sonuçlarına daha duyarlı hale gelir (9).

Hemodiyaliz ise hem hızlı elektrolit değişikliklerine neden olur hem de iskemi gelişimini kolaylaştırır. Hemodiyaliz parsiyel oksijen basıncını azaltır, hemoglobin oksijen affinitesini, miyokard kontraktilitesini, kalp hızını ve aritmi gelişimini artırır, ayrıca hipotansiyona yol açar. Sonuçta bir yandan miyokardın oksijen ihtiyacında artışa neden olurken diğer yandan oksijen sunumunda azalmaya neden olarak ihtiyaç sunum dengesizliği nedeniyle iskemi gelişmesine neden olur. Ayrıca hemodiyaliz membranlarına maruziyet sonucu artan hücrel inflamasyon da artmış sitokin salınımına ve RAAS ve SSS aktivitesinin belirgin olarak artmasına yol açar (9).

Miyokard iskemisinin ise uygun zemin varlığında VA ve AKÖ gelişimi için çok önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Miyokard iskemisi akut hücrel etkisiyle otomatiziteyi ve elektriksel heterojenliği artırırken kronik iskemik ataklar ise kalıcı fibrotik hasar gelişimi ile ilişkilidir (8).

Artmış sempatik aktivite, hemodiyaliz ve SVH artmış oksijen ihtiyacına; endotel disfonksiyonu, küçük damar hastalığı ve hemodiyaliz etkisi ise sunum azlığına yol açarak ihtiyaç-sunum uyumsuzluğu nedeni ile iskemi gelişiminin bu hastalarda çok daha sık görülmesine neden olmaktadır. İskemi toleransında azalma nedeni ile de bu hastaların miyokard iskemisinin olumsuz sonuçlarına daha açık hale geldiği ve koroner arter hastalığına bağlı İKH sıklığının da SDBY

olgularında yaklaşık %40 görülüyor olması da göz önüne alındığında, diyaliz hastalarında gözlenen bu yüksek AKÖ'nün en önemli sebeplerinden biri olarak miyokard iskemisi suçlanmaktadır (4).

4.Sessiz Miyokard İskemisi:

Miyokardın oksijen ihtiyacı ile miyokarda sunulan oksijen miktarı arasındaki uyumsuzluk miyokard iskemisi olarak tanımlanır. Bu uyumsuzluk daha ziyade tıkalı KAH'na bağlı azalmış koroner kan akımı nedeni ile gelişmekle birlikte kandaki azalmış oksijen taşıma kapasitesine veya artmış miyokard oksijen tüketimine bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Miyokard iskemisinin angina veya eşdeğeri semptomlar olmaksızın objektif olarak ortaya konması ise SMİ olarak tanımlanır. Son yıllarda sağlanan gelişmelere kadar göğüs ağrısının olmayışı iskemi olmayışının bir delili olarak yorumlanmakta iken son dönemde sağlanan gelişmelerle miyokard iskemisinin klinik semptomlar olmadan da ortaya çıkabileceği ve SMİ'nin aslında KAH'ın en sık kendini gösterme biçimi olduğu gösterilmiştir (10). Üremik olmayan hastalarda olduğu gibi SDBY olgularında da ambulator elektrokardiyografi monitörizasyonunda (AEKGM) gösterilen iskemik epizodların büyük çoğunluğu asemptomatiktir (11). Genel popülasyonda tüm AMİ olgularının bile %10-15'i sessiz gerçekleşmektedir (12).

Herhangi bir semptoma neden olmasa da miyokard iskemisinin mevcudiyeti aslında semptom varlığından daha önemli bir prognostik faktördür. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda semptom varlığı klinik sonuçlarla zayıf ilişki gösterirken semptom varlığından bağımsız olarak iskemi varlığı klinik kötü sonuçlar ile çok daha yakın ilişkili bulunmuştur (13).

Sessiz miyokard iskemisi olan hastalarda, semptomatik angina pectoris olgularında görülen EKG bulguları, miyokard perfüzyon defektleri ve geçici duvar hareket bozukluklarının aynıları görülebilir, buna rağmen iskemik epizodların kiminde göğüs ağrısı görülürken kiminin sessiz seyretmesinin nedeni halen kesin olarak ortaya konmuş değildir. Sessiz miyokard iskemisi patogenezi otonomik nöropati, ağrı eşiğinde görülen varyasyonlar, yüksek endojen endorfin düzeyleri ve santral ve periferel sinir sistemindeki anormal nöral işleme gibi mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmakta ve bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (14).

Sessiz miyokard iskemisini saptamak amacıyla kullanılabilecek pek çok yöntem bulunmakla birlikte egzersiz stres testi (EST) ve AEKGM klinik pratikte görece kolay uygulanabilir ve ucuz tetkikler olmaları bakımından en sık kullanılan yöntemlerdir. Koroner arter hastalığı olgularında yapılan çalışmalar AEKGM esnasında gözlenen ST segment depresyonu ile perfüzyon sintigrafisi, radyonuklid kardiyoanjiyografi ve hemodinamik monitorizasyon gibi yöntemlerle ortaya konan iskemi bulgularının korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır (10). Anjiyografik çalışmalarda ise AEKGM ile gösterilen SMİ'nin AKS olgularında ülserasyon ve sebat eden trombüs varlığı ile karakterize yüksek riskli lezyonlarla (15), SAP olgularında ise daha ciddi, daha proksimal ve daha yaygın tutulum ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (16).

Anginası olan olgularda anjiyografik KAH tanısının konmasında AEKGM ile saptanan ST segment depresyonunun duyarlılığı (%62) ve özgüllüğü (%61) EST'ye göre hafif daha düşüktür (sırasıyla %67 ve %65) (17). Yapılan çalışmalarda AEKGM ile saptanan SMİ gelişimi için gerekli kalp hızı eşiğinin EST'ye göre %10-20 daha düşük olduğu ve anjiyografik olarak vazospazmı

indüklediği bilinen soğuğa maruziyet, sigara içimi ve emosyonel stres gibi faktörlerin AEKGM’de iskemik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca AEKGM ile gösterilen SMİ atakları AKÖ ve AMİ gelişimininkine benzer gündelik ritim gösterir ve gece uykudan uyanma ve sabah kalkma saatlerinde daha sık görülme eğilimindedir. Bu dönemlerde fizyolojik olarak kalp hızında, kan basıncında, koroner vazomotor tonüste ve plazma katekolamin düzeylerindeki artışa bağlı miyokard oksijen ihtiyacında artış görüldüğü bilinmektedir. Dolayısıyla AEKGM’nin KAH tanısının konmasındaki düşük duyarlılık ve özgülük oranları değerlendirilirken AEKGM ile saptanan mikrovasküler hastalık, ihtiyaç artışı ve vazospazm gibi iskemi oluşturan durumların altın standart olarak kabul edilen koroner anjiyografi ile tesbit edilemiyor oluşu gözden kaçırılmamalıdır (18).

5.Ambulatuvar Elektrokardiyografi Monitorizasyonu İle Saptanan Sessiz Miyokard İskemisinin Prognostik Önemi:

Holter’e ait orijinal yazılardan birinde (19) AEKGM ile miyokard iskemisinin saptanabileceği belirtilmiş olmakla birlikte, 1970’li yılların ortalarında Stern ve Tzivoni’nin çalışmaları (20) AEKGM ile saptanan iskeminin prognoz üzerine etkilerini ortaya koyan çalışmaların başlangıcı olmuştur. O tarihten bugüne kadar değişik popülasyonlarda AEKGM ile gösterilen SMİ’nin kardiyak sonlanımlar üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma yayınlanmıştır.

Kararsız angina pectoris (KAP) olgularının hastane içi dönemde, 2/3’ünden fazlasında AEKGM ile SMİ ataklarının saptanmış olması bu hasta grubunda SMİ ile prognoz ilişkisini araştıran çalışmalara hız kazandırmıştır. Bu çalışmalar özellikle uzun süreli olan SMİ ataklarının hastane içi ölüm, Mİ ve

revaskülarizasyon ihtiyacının anlamlı ve bağımsız belirteci olduğunu (21) ve 1-2 yıllık takiplerde bu bulgunun devam ettiğini ortaya koymuştur (22). Akut miyokard infarktüsü olgularında yapılan çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir (23). Sessiz miyokard iskemisi epizod sayısı ve total SMİ süresinin artması KAP olgularında olaysız sağ kalım üzerinde kademeli olarak artan olumsuz etkiye neden olmuştur (22).

Stabil angina pectoris (SAP) olgularında rutin günlük aktiviteler sırasında oluşan SMİ sıklığı oldukça fazladır, bu konuda yapılan AEKGM çalışmalarında %25-50 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (24). Stabil angina pectoris olgularında AEKGM ile gösterilen SMİ'nin kardiyak prognoz ile ilişkisini araştıran çalışmalar AEKGM ile gösterilen SMİ'nin olumsuz kardiyak prognoz göstergesi olduğunu göstermektedir.

Bu konuda yapılmış en büyük hasta sayılı çalışmalardan biri olan ve revaskülarizasyona uygun 558 stabil KAH olgusunun revaskülarizasyon, angina tedavisi hedefli medikal tedavi ve iskemi tedavisi hedefli medikal tedavi kollarına randomize edildiği ACIP (The asymptomatic cardiac ischemia pilot study) çalışmasında; AEKGM ile gösterilen iskemik epizod sayısı ile medikal tedavi ile takibe alınanların 1 yıllık ölüm, miyokard infarktüsü, revaskülarizasyon ihtiyacı ve hastaneye yatış gerektiren iskemik olay sıklığı arasında doğrusala yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır (25).

Benzer şekilde 520 stabil KAH olgusunun bisoprolol veya yavaş salımlı nifedipine kollarına randomize edilerek 1 yıl süreyle izlendiği TIBBS (The total ischemic burden bisoprolol study) çalışmasında; kardiyak veya non kardiyak ölüm, AMİ, kararsız angina nedeni ile hastaneye yatış ve revaskülarizasyon ihtiyacından oluşan kombine sonlanım sıklığının, bazal 48 saatlik AEKGM

kaydında 6'dan fazla iskemik epizod saptananlarda %32,5, 2-6 epizod izlenenlerde %25 ve 2'den az epizod izlenenlerde %13,2 ($p<0,001$) olduğu saptanmıştır (26).

Bilinen KAH olmayan normal popülasyonda AEKGM ile saptanan SMİ'nin prognostik önemine ilişkin yapılan geniş hasta sayılı ve uzun dönem takipli çalışmalarda, SMİ'nin normal popülasyonda da ölüm ve Mİ gelişiminden oluşan kombine sonlanım noktası için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (27,28).

6.Hemodiyaliz Hastalarında Sessiz Miyokard İskemisi'nin Saptanmasında Ambulatuvar Elektrokardiyografik Monitorizasyonun Rolü:

İleri yaş, DM ve HT gibi KVH risk faktörleri HD ile RRT alan SDBY olgularında giderek yoğunlaşmaktadır. Bu hasta grubundaki yüksek KVH sıklığı ve buna bağlı çok yüksek mortalite ve morbidite riski göz önüne alındığında, bu hastalarda KAH tanısının güvenilir bir şekilde ortaya konmasının önemi açıktır. Ancak normal popülasyona kıyasla SDBY olgularında KAH tanısının konmasında belirgin güçlükler mevcuttur.

Rutin pratikte en sık kullanılan yöntemlerden biri olan EST'nin kullanım alanı SDBY olgularında sınırlıdır. SDBY olgularında sık görülen polinöropati, miyopati ve kronik anemi gibi nedenlerin yol açtığı düşük egzersiz toleransı nedeniyle birçok hastanın testi tamamlayamaması ve sık görülen SVH nedeniyle testin yorumlanmasındaki güçlükler EST'nin SDBY olgularında kullanımını sınırlamaktadır.

Farmakolojik stres ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ve dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) gibi yöntemler mevcut inceleme yöntemleri arasında halen standart yöntemler olarak kabul edilmekle beraber bu tetkiklerin güvenilirliği konusunda da soru işaretleri bulunmaktadır. Aksi görüşler mevcut olmakla beraber SDBY olgularında epikardiyal koroner arterlerdeki ciddi darlık varlığını saptamada bu testlerin güvenilirliklerini araştıran çalışmaların büyük çoğunluğunda duyarlılık oranlarının %60'tan az olduğu bildirilmiştir (29,30). Bu konuda en fazla bilgi içeren çalışmalardan biri De Lima ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada böbrek transplantasyon adayı olan ve >50 yaş, DM varlığı, angina varlığı, geçirilmiş Mİ veya inme ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi yüksek risk kriterlerinden en az birini taşıyan toplam 126 hastanın tümüne DSE, MPS ve koroner anjiyografi (KAG) uygulanmıştır. Hastalar ayrıca bu tetkiklerin kardiyak sonlanımları öngördürme gücünü tespit etmek amacı ile 4 yıl süreyle takip edilmiştir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi ve DSE'nin anjiyografik olarak gösterilen ciddi KAH'ı göstermedeki duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %44, %64 ve %87,%76 olarak saptanmıştır. Bu bulguya benzer şekilde her iki tetkik de kardiyak sonlanımları göstermede düşük güvenilirliğe sahip bulunmuştur (31).

Her iki yöntemin de, özgüllük oranları daha iyi bulunmakla beraber duyarlılık oranları görece olarak düşüktür. Test öncesi olasılık oranı arttıkça düşük duyarlılığa sahip tetkiklerin yanlış negatif sonuç verme ihtimali kuvvetlendiğinden her iki yöntem de, aslında KAH mevcut olan hastalarda kabul edilemeyecek kadar yüksek oranda normal sonuç veriyor olması bakımından pek çok araştırmacı tarafından eleştirilmektedir (32).

Son dönem böbrek yetmezliği olgularında KAH varlığını saptamada AEKGM kullanımı daha az araştırılmış bir konudur. Bu hastalarda geçici ST depresyonunun epikardiyal koroner arterlerdeki anjiyografik olarak gösterilen ciddi darlıkları gösterme gücü tartışmalıdır. Literatürdeki bazı çalışmalarda AEKGM ile saptanan geçici ST segment depresyonu ile anjiyografik olarak gösterilen epikardiyal KAH arasında ilişki gösterilememiş (33-35) ve SDBY olgularında gözlenen geçici ST segment depresyonu, bazı yazarlar tarafından HD esnasında görülen hızlı elektrolit değişimlerine veya sık görülen SVH varlığında oluşan volüm değişikliklerine bağlı gelişen önemi belirsiz bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (33).

Ancak yüzey elektrokardiyografi (EKG) veya AEKGM ile saptanan geçici ST segment depresyonunun SDBY olgularında epikardiyal KAH ile ilişkili olduğuna dair veriler ve KAH olsun olmasın altta yatan miyokard iskemisini yansıttığına dair kanıtlar mevcuttur.

Nakamura ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (36) HD esnasında ve hemen sonrasında yüzey EKG ile gösterilen dinamik ST depresyonu varlığı ile anjiyografik KAH arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca hastalar ortalama 21 ± 2 ay süreyle takip edilerek asemptomatik ST segment depresyonu varlığı ile tanımlanan SMİ ile kardiyak morbidite ve mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada ST segment depresyonu olan hastaların tümünde iskemik KAH tesbit edilirken bu oran ST segment depresyonu olmayanlarda % 46 olarak saptanmıştır ($p < 0.005$). Bu bulguya ek olarak önceki yıllarda yapılan eleştirilerin aksine ST segment depresyonu varlığı yaş, HD esnasındaki kan basıncı düzeyleri, elektrolit düzeylerinde gözlenen değişim miktarı ve ultrafiltrasyon oranı gibi değerlerle ilişki göstermemiştir.

Bu çalışmada KAH saptanan toplam 28 hastanın 7'sine revaskülarizasyon uygulanmış ve revaskülarizasyon sonrası ST segment depresyonunda anlamlı düzeyde azalma izlenmiştir ($p<0.005$).

Tüm bu bulgular HD esnasında görülen geçici ST segment depresyonunun altta yatan KAH'a bağlı miyokard iskemisi ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir.

Bu çalışmanın diğer bir önemli sonucu ise SDBY olgularında SMİ varlığının angina gelişimi, Mİ, revaskülarizasyon ihtiyacı ve tüm nedenlere bağlı ölümden oluşan kombine sonlanımı gösteren bağımsız bir parametre olarak bulunmuş olmasıdır ($p<0.05$).

Ambulatuvar EKG monitorizasyonu ile gösterilen ST depresyonunun da kronik böbrek yetmezliği hastalarında akut koroner olay ve ölüm gelişiminin bağımsız bir göstergesi olduğu Aronow ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışma ile teyit edilmiştir. Bu çalışmada 23 aylık takipte sonlanımı etkileyebilecek olası faktörlere göre düzeltici analiz yapıldıktan sonra AEKGM ile gösterilen SMİ'nin varlığı ölüm ve akut koroner olay gelişiminden oluşan kombine sonlanım için 1.9 kat risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (37).

Bunun yanında çift kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışmada SAP olan SDBY olgularında yavaş salınımlı diltiazemin artan dozları ile AEKGM ile saptanan SMİ'de anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir (38). Antiiskemik tedavi ile anlamlı oranda azalıyor olması da SDBY olgularında görülen geçici ST segment depresyonunun altta yatan miyokard iskemisini yansıttığını gösteren önemli bir bulgudur.

Bu güne kadar yapılmış pek çok çalışma ile SDBY olgularında kompleks VA gelişiminin normal popülasyona göre artmış olduğu (39) ve kompleks VA

gelişiminin SDBY olan olgularda koroner olay ve kardiyak ölüm gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (40). Ambulatuvar EKG monitorizasyonu ile saptanan ve dinamik ST depresyonu ile belirlenen SMİ varlığı ise bu hastalarda kompleks VA gelişimi için bağımsız bir öngördürücüdür (35,41). Bu hastalarda kompleks VA gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmış olması da AEKGM ile saptanan dinamik ST depresyonunun patofizyolojik olarak önemli bir bulgu olduğunu desteklemektedir.

Bunların dışında Pochmalicki ve ark.'nın yaptığı çalışmada AEKGM ile saptanan dinamik ST depresyonunun KAH öyküsü ve KAH risk faktörleri ile ilişkili olduğu ve AKÖ için bir gösterge olabileceği tespit edilmiştir (42).

Sonuç olarak SDBY olgularında miyokard iskemisi hem altta yatan KAH varlığına hem de sunum azlığı dışındaki patolojilere bağlı gelişebilmektedir. Ambulatuvar elektrokardiyografik monitorizasyon ile saptanan dinamik ST depresyonu varlığının ise KAH tanısının konmasındaki gücü net olarak ortaya konamamış olmakla birlikte SDBY olgularını AKÖ açısından yüksek risk altına sokan sunum azlığı dışındaki patolojilere bağlı gelişen miyokard iskemisini de yansıtır ve bu hastalar için olumsuz kardiyak sonlanımlar ile ilişkili önemli bir belirteçtir.

7.Beyin Natriüretik Peptid Fizyolojisi

Domuz beyninden 1988 yılında atrial natriüretik peptid (ANP)'e benzer moleküler yapıda bir madde izole edilmiş ve BNP ismi verilmiştir ancak kısa süre içerisinde BNP'nin asıl yoğun olarak bulunduğu yerin ventrikül miyokardı olduğu tespit edilmiştir. BNP yapısal olarak birbirine benzeyen natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Tüm natriüretik peptidler, komşu sistin amino asitleri arasındaki

disülfid bağı ile bağlanmış 17 aminoasitlik ortak bir halka yapısı taşırlar. BNP molekülü miyositlerden sürekli bir şekilde salınır ve kanda devamlı ölçülebilir düzeyde bulunur (43).

Miyositler üzerindeki duvar gerilimi BNP salınımı için asıl uyarı olmakla birlikte miyokard iskemisi ve adrenerjik agonistler, tiroid ve glukokortikoid hormonlar ve sitokinler vasıtasıyla endokrin ve parakrin uyarılar BNP salınımının düzenlenmesinde etkili diğer faktörlerdir. Serum düzeyleri gündelik ritim, yaş ve egzersiz gibi pek çok fizyolojik faktörlere bağlı değişim gösterir. Bunun dışında diüretikler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) ve sodyum alımı gibi pek çok klinik durum da serum düzeylerini etkiler (43).

Salınım uyarısı ANP'nin yoğun olarak bulunduğu depo granüllerinden salınımına yol açarken, BNP depo granüllerinde minimal bulunur ve salınımı hızlı gen ekspresyonunu takip eden de novo sentezini izleyen salınım patlamaları şeklinde olur. Gen ekspresyonundaki artış mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ve öncül molekül olan pre-pro BNP sentezini uyarır. Daha sonra N-terminalindeki 26 aa'lık sinyal peptid endoplazmik retikulum içerisinde ayrılır ve 108 aa'lık pro-BNP molekülü oluşur ve salınır. Dolaşıma katıldıktan sonra hücre zarı bağımlı bir serin proteaz olan corin enzimi vasıtasıyla pro- BNP inaktif form olan 76 aa'lık N-terminal pro BNP₁₋₇₆ (NT-Pro BNP) ve 32 aa'lık aktif C-terminal BNP₇₇₋₁₀₈ 'ye ayrılır (43).

Beyin natriüretik peptid biyolojik aktivitelerini natriüretik peptid reseptör-A (NPR-A) ve natriüretik peptid reseptör-C (NPR-C) adı verilen reseptörler üzerinden sürdürür. BNP'nin NPR-A'ya bağlanması ile guanilat siklaz aktive olur ve hücre içi siklik guanozin monofosfat (sGMP) düzeyi artar, iyon kanalları ve sGMP bağımlı protein kinaz gibi distal proteinler üzerinden hücresel

fonksiyonlarda değişimler oluşur. NPR-A adrenal bezler, böbrek ve vasküler endotel gibi dokularda yaygın olarak bulunur (43).

Natriüretik peptid reseptör-C ise vasküler endotel, düz kas, kalp, adrenal bezler ve böbrek gibi pek çok dokuda bulunur. NPR-C guanilat siklaz yolağını kullanmaz . Bu reseptöre bağlanan BNP hücre içerisine alınarak lizozomal yıkıma uğrar (43).

Beyin natriüretik peptidin yıkımında diğer önemli role sahip mekanizma ise hücre zarı bağımlı ve çinko içeren bir metallopeptidaz olan nötral endopeptidaz (NEP) enzimidir. NEP enzimi natriüretik peptidler dışında substance P, bradikinin, angiotensin II ve endotelin I gibi pek çok polipeptidin yıkımında rol alır. 17 aa'lık halka yapısının bu enzim vasıtasıyla açılması natriüretik peptidlerin inaktivasyonu ile sonuçlanır. Vasküler endotel ve düz kas hücreleri, miyositler ve renal tübüler epitelde, akciğer ve beyin parankimi gibi pek çok dokuda NEP yaygın olarak dağılmıştır ancak bunların içinde renal tübüler NEP, natriüretik peptid metabolizmasında en önemli role sahiptir. NEP ve NPR-C'ye afinitesi en düşük natriüretik peptid olan BNP'nin yarı ömrü diğer natriüretik peptidlerden daha uzundur (43).

Beyin natriüretik peptid metabolizmasında NEP enzim sistemi ve NPR-C aracılı mekanizmalar eşit role sahip olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (44) .

Serum BNP konsantrasyonu yaşı bağlı olarak artar ve kardiyak disfonksiyon söz konusu olsun olmasın kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Yaşı bağlı BNP düzeylerinde görülen artışın, yaşlanmayla azalan miyokard fonksiyonlarına ve/veya yaşı bağlı BNP metabolizma hızındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (45).

Beyin natriüretik peptid'in diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkileri vardır ve santral ve periferik etkileri ile sıvı ve elektrolit dengesini kontrol eder. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direk tübüler etkisi ile oluşur. Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerüler filtrasyonu artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır(46).

Beyin natriüretik peptid beyin sapında sempatik tonusu azaltır, hipotalamusta arjinin-vazopressin ve kortikotropin salınımını, üçüncü ventrikülün bitişiğindeki bölgedeki etkisi ile tuz isteğini ve su içimini engeller (47).

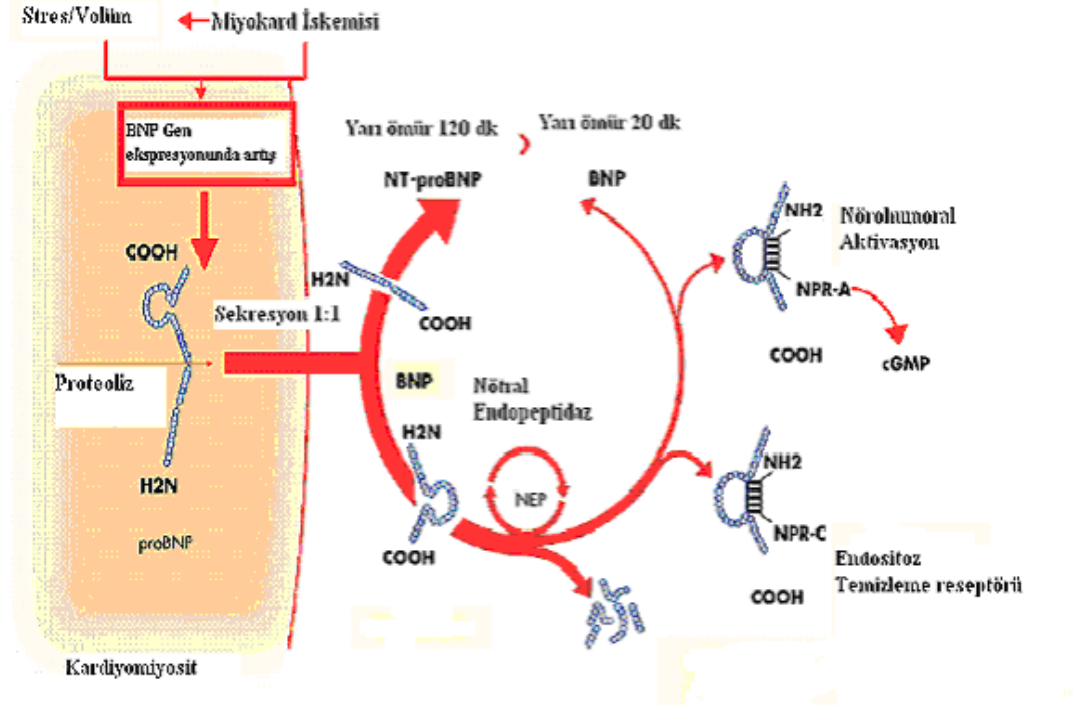
Beyin natriüretik peptid arterlerde ve venöz yatakta dilatasyon yaparak kan basıncını ve ventrikül ard ve ön yükünü azaltır. Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokarda fibrotik ve proliferatif süreci önleyici etki gösterir (46).

Vazodilatör etkisi ile ayrıca periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi arttırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller kama basıncını (PKKB) azaltır (46).

Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin aldosteron salınımını önler, endotelin I ve anjiyotensin II' nin etkilerini bloke eder (46).

Beyin natriüretik peptid salınım ve temizlenme fizyolojisi şekil 3’te özetlenmiştir.

Şekil 3. BNP salınım ve temizlenme fizyolojisi (43)

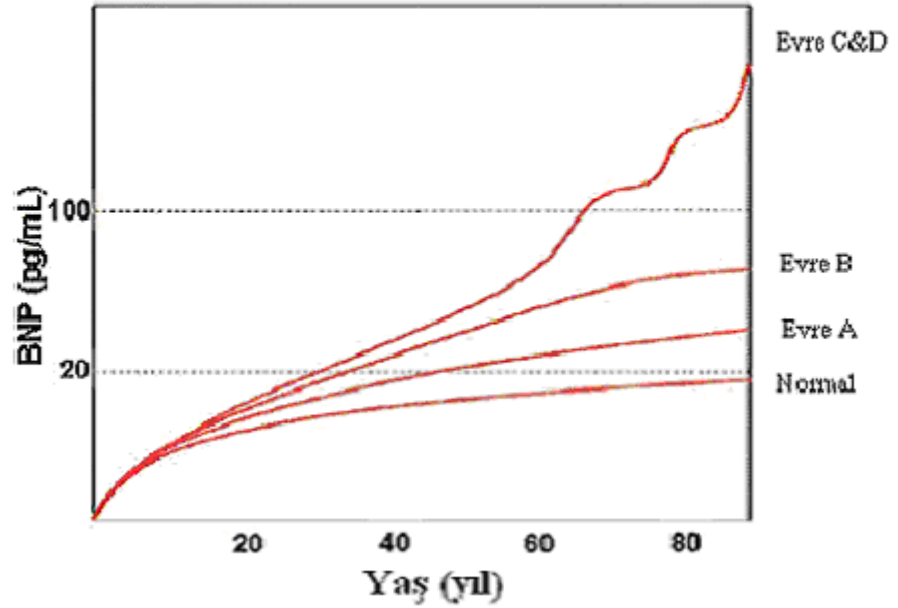


8. Beyin Natriüretik Peptid’in Normal Düzeyi

Beyin natriüretik peptid’in normal düzeyi; araştırılan klinik senaryo, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonları gibi bazal özelliklere ve kullanılan test yöntemine göre farklılıklar gösterir. Ancak genel kural olarak altta yatan organik kalp hastalığı olmayan tüm yaş gruplarında BNP düzeyi <25 pg/mL’dir. Akut nefes darlığı gelişen olgularda ise kalp yetmezliğini dışlamak için önerilen düzey <100 pg/mL’dir (44).

Şekil 4’te Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) kalp yetmezliği evrelerine göre BNP düzeyleri gösterilmiştir.

Şekil 4. ACC/AHA KKY Evreleri ve Yaşa Göre BNP Düzeyleri (44)



Evre A; KKY gelişimi açısından risk faktörleri taşıyan grubu, Evre B; asemptomatik yapısal kalp hastalığı grubunu, Evre C; semptomatik KKY grubunu ve Evre D ise tedaviye dirençli KKY grubunu temsil etmektedir.

Şekilde gösterildiği gibi yaşla beraber BNP düzeylerinde belli bir artış olmakla beraber altta yatan yapısal kalp hastalığı olmayanlarda bu düzey 20 pg/mL'nin altında kalmaktadır ve aşikar KKY olgularında BNP düzeyleri 100 pg/mL'nin üzerine çıkmaktadır (44).

9.Kalp Yetmezliği ve Beyin Natriüretik Peptid

Beyin natriüretik peptid'in klinik kullanımına ilişkin en fazla çalışılma yapılan grup kalp yetmezliği olgularıdır. Nefes darlığı şikayeti nedeni ile acil servise başvuran hastalarda tanısal amaçla BNP kullanımına ilişkin en büyük çalışma 'Breathing Not Properly Multinational Study' çalışmasıdır. Bu çalışmada acil servise nefes darlığı şikayeti ile başvuran 1586 hastada ölçülen BNP

düzeylerinin KKY tanısını koymada acil serviste çalışan hekimlerden daha başarılı olduğu saptanmıştır. Beyin natriüretik peptid için sınır değeri 100 pg/mL olarak belirlendiğinde BNP ölçümünün KKY tanısını koymada %91 duyarlılık, %76 özgüllük ve %89 negatif öngördürücü değere sahip olduğu belirlenmiştir (48).

Birçok çalışmada BNP düzeylerinin KKY olgularında arttığı ve bu artışın NYHA fonksiyonel sınıf, SVEF ve SV diyastolik disfonksiyon derecesi gibi parametrelerle belirlenen hastalık ciddiyeti ile paralel artış gösterdiği saptanmıştır (43).

Beyin natriüretik peptidin klinikte tanısal amaçla en güvenli kullanım alanı KKY'nin dışlanmasıdır. Kalp yetmezliği tanısını koymakta ise aynı oranda etkin değildir. Bir çok çalışmada pozitif öngördürücü değerler açısından belirgin farklılıklar olması, bu amaçla kullanımı konusunda soru işaretleri yaratmaktadır. Özellikle 100-500 pg/mL arasındaki düzeyler 'gri bölge' olarak kabul edilmekte ve bu değerlerde nefes darlığı şikayetine neden olabilecek akciğer hastalıklarının da akılda tutulmasının gerektiği belirtilmektedir. Bu bulgular doğrultusunda 2005 yılında yayınlanan Avrupa Kalp Cemiyeti (European Society of Cardiology:ESC) kalp yetmezliği kılavuzu, KKY şüphesi uyandıran semptom ve bulguları mevcut olan hastalarda KKY tanısını dışlamak amacı ile EKG ve göğüs röntgeni ile beraber BNP düzeylerine bakılmasını ilk basamak tanı testi olarak önermektedir (49).

10. Koroner Arter Hastalığı ve BNP:

Akut koroner sendrom eşlik eden KKY olmasa da BNP düzeylerinde artış ile karakterizedir. Bu durum başlangıçta altta yatan SV disfonksiyonunun bir göstergesi olarak düşünülmüş olsa da yapılan kesitsel çalışmalarda, miyokard

nekroz belirteçlerinde artış olmayan AKS olgularında da BNP düzeylerinin normal popülasyona ve stabil KAH olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve antiiskemik tedavi ile BNP düzeylerinde belirgin azalma görüldüğü gösterilmiştir (50). Bu bulgu deney modellerinde gösterilmiş olan miyokard nekrozu olmaksızın yalnızca iskeminin tek başına BNP salınımı için yeterli bir uyarı olduğu bulgusunu destekler niteliktedir.

Son dönemde yapılan çalışmalar BNP artışının AKS olgularında güçlü ve bağımsız prognostik bilgiler verdiğini göstermektedir. De Lemos ve ark.'nın 2001 yılında OPUS-TIMI 16 (Orofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction-16) çalışma popülasyonunun 2525 hastalık alt grubunda yaptıkları ve AKS olgularında yapılan ve BNP ölçümü gerçekleştirilen ilk geniş hasta sayılı araştırma olan çalışmalarında; lineer bir şekilde artan BNP düzeylerinin 10 aylık izlemde artan mortalite oranları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu ilişkinin ST elevasyonlu ve ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü ile KAP grubunu içeren tüm hasta gruplarında mevcut olduğu ve KKY veya miyokard nekrozu olmaksızın da anlamlı olduğu bulunmuştur (51).

Schnabel ve ark.'nın yaptığı 1085 hastalık, 2,5 yıllık takip süresini içeren bir başka çalışmada ise; stabil angina nedeni ile takip edilen hastalarda, bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ölüm ve ölümcül olmayan Mİ'den oluşan kardiyovasküler sonlanımı öngördürücü en güçlü parametreler BNP düzeyi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada BNP düzeyinin en yüksek prognostik öngördürücülüğe sahip olduğu belirlenmiştir (52).

11. Beyin Natriüretik Peptid Ve Ani Kardiyak Ölüm:

Birçok yazar tarafından; BNP'nin ventriküler dolum basınçlarını, ventriküler dilatasyon ve gerilimini doğru bir şekilde öngördüğünden VA ve AKÖ riskini belirlemede kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Bu ilişki en çarpıcı şekilde Berger ve ark. tarafından yapılan EF'si $<35\%$ ve fonksiyonel sınıfı New York Kalp Cemiyeti I-II düzeyinde olan 452 KKY hastasının dahil edildiği bir çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmada BNP, AKÖ'yü gösteren bağımsız bir parametre olarak saptanmıştır. Çalışmacılar BNP düzeyi olarak 130 pg/ml'yi yüksek ve düşük ani kardiyak ölüm riski sınıflaması için sınır değer olarak belirlemişler ve BNP <130 olan 110 olgudan yalnızca %1'inde AKÖ gözlenirken, bu oranın BNP >130 pg/ml olan grupta % 19 olduğunu saptamışlardır ($p < 0.05$) (53).

ST elevasyonlu Mİ geçiren olguların AKÖ açısından takip edildiği 521 hastalık bir başka çalışma da bu bulguyu desteklemektedir. Bu çalışmada EF gibi bilinen klinik risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında dahi BNP'nin AKÖ'yü öngördüren en kuvvetli belirteç olduğu tespit edilmiştir (54).

12. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olgularında Beyin Natriüretik Peptid:

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

Birçok çalışmada GFH'nin 60mL/dk/1.7m²'nin altına düşmesi ile BNP düzeylerinin yükselmeye başladığı gösterilmiştir. Bu GFH düzeyi sistolik ve diyastolik KKY vakalarının da artmaya başladığı düzeydir ve bu hastalarda artmış BNP aynı zamanda altta yatan SVH veya KAH varlığını da yansıtır (55).

Son dönem böbrek yetmezliği olgularında yapılan pek çok çalışma sonucunda BNP düzeylerinin normal popülasyona göre artmış olduğu bulunmuştur. Beyin natriüretik peptid, HD ile plazmadan uzaklaştırılmamakla birlikte BNP düzeyi volüm yükü ile paralel olarak HD sonrasında yaklaşık %15-30 arasında düşüş göstermektedir (56).

Birçok çalışmada SDBY olgularında natriüretik peptid düzeylerinin arteriyel basınç, sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), pulmoner arter ve pulmoner kapiller kama basıncı ve plazma hacmi gibi hemodinamik parametrelerle anlamlı pozitif korelasyon gösterirken EF ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (57).

Bu çalışmaların bir kısmı yetersiz hasta sayısı içermesi bakımından eleştirilmiş, bir kısım çalışmada ise istatistiki olarak anlamlı korelasyon gösterilememiştir (57). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında SVKİ ve EF ile plazma BNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran en geniş hasta sayısına sahip, Mallamaci ve ark'nın yaptığı 246 hastalık çalışmada, BNP düzeyleri ile SVKİ ve EF arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmış (sırasıyla $r=0,53$ $p<0,0001$ ve $r=-0,42$ $p<0,0001$) ve BNP'nin sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu dışlamada yüksek negatif öngördürücü değere (%96) sahip olduğu gösterilmiştir (58).

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

takibi içeren Zocalli ve ark'nın yaptığı çalışmada, KKY olmayan toplam 246 SDBY hastası 26 ay boyunca prospektif olarak izlenmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar bazal ANP ve BNP düzeylerinin tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler nedenli ölüm ve kardiyovasküler olay gibi sonlanımları öngördürmedeki tahmin gücünü değerlendirmiştir. ANP ve BNP düzeyleri kardiyovasküler olay görülenlerde, görülmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde tüm nedenlere bağlı ölüm görülen hastalarda da plazma ANP ve BNP düzeyleri hayatta kalan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç kardiyovasküler nedenli ölümlerde de değişmemiştir. Aynı ayrı yapılan çok değişkenli analiz modellerinde, her iki natriüretik peptid de tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenli ölümü bağımsız olarak öngördüren parametreler olarak saptanmıştır. Natriüretik peptid düzeylerine göre hastalar sınıflandırılarak yapılan derecelendirmeli analizde, BNP ANP'ye göre tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenli ölümü gösteren daha güçlü bir parametre olarak ortaya çıkmıştır (59).

Son dönem böbrek yetmezliği olgularında BNP'nin altta yatan KAH varlığını da yansıtan bir parametre olduğu öne sürülmektedir. Nishikimi ve ark. geçirilmiş Mİ, koroner arter by-pass operasyonu veya perkütan koroner girişim öyküsü olan toplam 21 HD hastasına KAG'ye ek olarak ventrikülografi ve kardiyak kateterizasyon yapmışlar ve hastaların EF, sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu volüm indekslerini (SVSSVİ ve SVDSVİ) değerlendirmişlerdir. Bu hastaların BNP düzeyleri KAH öyküsü olmayan 27 HD hastasının BNP düzeyleri ile karşılaştırılmış ve sonuçta KAH olanlarda olmayanlara göre BNP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada BNP düzeylerinin SVSSVİ ve SVDSVİ ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken (sırasıyla $r = 0.84$, $p < 0.001$ ve

$r = 0.59, p < 0.01$) EF ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($r = -0.69, p < 0.001$) (60).

Benzer bir çalışmada Osajima ve ark., KAH öyküsü olan 19 HD hastası ile KAH öyküsü olmayan 20 HD hastasının HD öncesi bazal BNP düzeylerini karşılaştırmış ve bazal BNP düzeylerinin KAH öyküsü olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada da bazal BNP düzeylerinin EF, pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller kama basıncı ve sol ventrikül diastol sonu basıncı (SVDSB) ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır (61).

Her iki çalışma da kısıtlı hasta sayıları olması ve tüm olgulara KAG yapılmamış olması bakımından eleştirilebilir. Bu konuda en son yapılan ve en geniş hasta sayılı çalışma Niizuma ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada anginal yakınmaları veya egzersiz EKG veya MPS gibi invazif olmayan yöntemlerde objektif iskemi bulgusu saptandığı için KAG yapılan toplam 179 SDBY olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada KAG'ye ek olarak kalp kateterizasyonu ve ekokardiyografik parametrelerle belirlenen ve BNP salınımı için bağımsız bir gösterge olan sol ventrikül diastol sonu duvar stresi (SVDSDS) parametresi ve KAH yaygınlığını tesbit etmek amacı ile de Gensini ve KAH prognoz indeksi parametreleri ölçülmüştür.

Majör epikardiyal koroner arterlerde anjiyografik olarak $\geq 70\%$ darlığın anlamlı kabul edildiği bu çalışmada, KAH saptanan gruptaki BNP düzeyleri, KAH saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Majör epikardiyal koroner arterlerde anlamlı darlık varlığına göre hastalar 1, 2 veya 3 damar hastası olarak gruplandırıldıklarında ise BNP düzeylerinin hasta damar sayısı ile paralel olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmacılar Gensini skoru ve KAH prognoz indeksi ile plazma BNP düzeylerinin anlamlı korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Bu parametrelerin BNP'nin bağımsız bir belirleyicisi olup olmadığını test etmek amacı ile EF ve SVDSDS gibi parametreleri de içine alan çok değişkenli regresyon analizi yapmışlar ve sonuçta gensini skoru ve KAH prognoz indeksi ile belirlenen KAH yaygınlığının BNP düzeyini etkileyen bağımsız bir faktör olduğunu tesbit etmişlerdir (62).

Tüm bu bulguların ışığında, SDBY hastalarında BNP düzeylerinin normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda olduğu gibi ön ve ard yük ile belirlenen kardiyak iş yükünü ve SVH, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve KAH yaygınlığı gibi altta yatan kardiyak patolojileri yansıttığı ve bu hasta grubunda da önemli bir prognostik faktör olduğu söylenebilir.

13.Miyokard İskemisi Ve Beyin Natriüretik Peptid:

Beyin natriüretik peptidin KKY tanısının konmasında özgüllüğü düşüktür, bu durum özellikle KAH olanlarda daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu da sol ventrikül gerilimi ve nörohormonal uyarı dışında BNP salınımını tetikleyen başka mekanizmaların var olduğunu düşündürmektedir. Son dönemde miyokard iskemisinin BNP salınımı için bağımsız bir uyarıcı olduğu yönünde kuvvetli deliller saptanmıştır.

1997 yılında BNP düzeylerinin kalp içi basınç ölçümlerinden daha fazla KAH'ın varlığı ile ilişkili bulunmuş olması bu yöndeki ilgiyi arttırmıştır (63). Sonraki yıllarda yapılan in vitro deneylerde domuz ve insan miyositlerinde iskemisinin BNP gen ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir (64,65). Benzer şekilde insan dokusu ile yapılan in vitro çalışmalarda hipoksinin BNP degranülasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (66). Klinik çalışmalarda ise tamamen normal veya

normale yakın sol ventrikül fonksiyonu olan KAH olgularında, BNP düzeylerinin normale göre belirgin artmış olduğu ve bu artış düzeyinin iskemik olmayan dilate kardiyomiyopati olgularınıninkine yakın düzeyde olduğu tesbit edilmiştir (65). Bazal BNP'si normal olanlarda egzersiz stresi ile indüklenen iskeminin BNP düzeylerinde belirgin artışa yol açtığı (67), egzersiz sonrası bakılan BNP'nin ise iskemik doku miktarı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır(68).

Miyokard iskemisi ile BNP ilişkisini araştıran en geniş ölçekli çalışmada, Bibbins ve ark. normal böbrek fonksiyonu olan 355 olguya egzersiz EKO öncesi BNP bakmışlar ve bazal BNP düzeylerinin sistolik ve diyastolik fonksiyonlardan bağımsız olarak miyokard iskemisi gelişen grupta iskemi gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (69).

Benzer bir çalışmada, KAH şüphesi ile DSE yapılan 317 hastada bazal BNP düzeylerinin dobutamin ile uyarılan iskemiye öngördüren bağımsız bir belirteç olduğu tesbit edilmiştir (70).

Bu çalışmalar dökümente KAH olan veya anginal yakınmaları nedeni ile tetkik edilen hastalarda yapılmıştır. Asemptomatik ancak AKÖ yönünden yüksek risk taşıyan diabetes mellitus (71), geçirilmiş inme (72) ve hipertrofik kardiyomiyopati (73) gibi popülasyonlarda ise BNP'nin sessiz miyokard iskemisini gösteren bağımsız bir gösterge olduğu tesbit edilmiştir. Ancak bugüne kadar SDBY olgularında SMİ'nin BNP ile olan ilişkisi direkt olarak incelenmemiştir. SDBY olgularında görülen normale göre belirgin yüksek BNP düzeylerinin varlığı ve HD ile birlikte BNP düzeyinde anlamlı farklılıklar gelişmesi nedeni ile normal böbrek fonksiyonlu hastalarda gösterilen SMİ ile BNP ilişkisinin bu hasta grubu için genellenemeyeceği açıktır.

Bazal BNP düzeylerinin nasıl sessiz ya da uyarılabilir miyokard iskemisini yansıttığı tam olarak anlaşılmış değildir ancak hastaların günlük aktiviteleri esnasında miyokardiyal iskemiye maruz kaldığı ve bunun sonucunda oluşan ventriküler duvar stresinin ve sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğunun BNP salınımını tetikleyerek olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca BNP salınımı gen düzeyinde düzenlendiğinden kronik iskemik süreç gen ekspresyonunda artış yaparak BNP salınımını bazal durumda da arttırıyor olabilir.

BNP'nin koroner vasküler yatak için güçlü bir vazodilatör olduğu bilinmektedir, dolayısıyla kronik iskemi nedeniyle bazal BNP gen ekspresyonunun artması ve hem lokal hem de genel fizyolojik etkileriyle iskemik gelişimini azaltma yönünde işlev görmesi fizyolojik olarak akla yatkın görünmektedir.

14. Sessiz Miyokard İskemisi Tedavisinin Prognoz Üzerine Etkisi:

Sessiz miyokard iskemisi'nin SDBY olgularında olumsuz kardiyak sonlanımlarla ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla beraber, SMİ'nin tedavisinin bu hastaların prognozunu düzelteceğine dair net bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak normal böbrek fonksiyonlu SAP olgularında yapılan çalışmalar bu konuda fikir verici olabilir.

Pepine ve ark'nın 306 hafif anginası olan olguda yaptıkları ASIST (The Atenolol Silent Ischemia Study) çalışmasında hastalar atenolol ve plasebo kollarına randomize edilmişler ve 1 yıl boyunca izlenerek ölüm, resusitasyon gerektiren VA, Mİ, KAP, angina düzeyinde artış ve revaskülarizasyon ihtiyacından oluşan kombine sonlanım noktası açısından olaysız sağ kalım düzeyleri karşılaştırılmıştır. 4 haftalık tedavi sonrasında atenolol kolunda iskemik

epizod sayısı ve iskemik epizodların ortalama sürelerinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. 1 yıllık takip sonunda ise atenolol ile olaysız sağ kalımda anlamlı oranda düzelme ve ilk olaya kadar geçen sürede anlamlı uzama saptanmıştır. Bu çalışmada hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde olaysız sağ kalımı en iyi öngördüren parametre, 4 haftalık tedavi sonunda AEKGM ile iskemi saptanmaması olarak bulunmuştur (74).

TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) çalışmasında ise 520 SAP hastası bisoprolol, kontrollü salınlı nifedipine ve plasebo kollarına randomize edilerek toplam 1 yıl süreyle ölüm, Mİ, revaskülarizasyon ihtiyacı veya KAP gelişimi yönünden takip edilmiştir. Bu çalışmada bisoprolol veya kontrollü salınlı nifedipine ile 8.haftada AEKGM ile gösterilen iskemik epizodların tamamı kaybolanlarda, en az bir iskemik atak izlenmeye devam edenlere göre kombine sonlanım anlamlı oranda az düzeyde gelişmiştir (26).

ACIP çalışmasında ise revaskülarizasyona uygun 558 SAP olgusu angina hedefli medikal tedavi, iskemi hedefli medikal tedavi ve revaskülarizasyon kollarına randomize edilmiştir. Her üç grupta da SMİ sıklığı anlamlı oranda azalmakla beraber tam iskemi kontrolü ve SMİ sıklığında azalma revaskülarizasyon kolunda anlamlı olarak fazla bulunmuştur. İskemi hedefli medikal tedavi kolunda daha fazla sayıda ve daha yüksek dozlarda ilaç kullanılmasına rağmen angina hedefli kol ile AEKGM ile saptanan SMİ kontrolü açısından anlamlı farklılık oluşmamıştır. 2 yıllık takip ile belirlenen mortalite hızı ise revaskülarizasyon kolunda angina hedefli medikal tedavi ve iskemi hedefli tedavi kollarına göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Her iki medikal tedavi kolunda 2 yıllık mortalite hızı açısından anlamlı farklılık gözlenememiş olmasına rağmen 12.haftada AEKGM ile gözlenen iskemi sayısındaki azalma ile; 1 yıllık

ölüm, Mİ, revaskülarizasyon ihtiyacı ve angina nedeni ile hastaneye yatış gereksiniminden oluşan kombine sonlanımları içeren prognozdaki düzelmeye eğilim saptanmıştır (75,76).

Tüm bu çalışmalar revaskülarizasyon ihtiyacı, angina nedeni ile hastaneye yatış gereksinimi gibi yumuşak sonlanımlar içermesi ve mortalitedeki azalmayı test etme gücünden yoksun olmaları bakımından eleştiriliyor olmakla birlikte, SMİ'nin tedavisinin olumsuz kardiyak sonlanımları azaltabileceği konusunda önemli veriler sunmaktadır. Histopatolojik olarak tekrarlayan iskemi ataklarının geri dönüşümsüz miyokard hasarına ve bunun sonucunda hayatı tehdit edebilecek fibrotik nedbe dokusu gelişimine neden olduğunun gösterilmiş olması (77) da miyokard iskemisinin tedavisinin önemli bir amaç olduğu hipotezini desteklemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde en az 6 aydır düzenli HD'e giren hastalar dahil edildi. Tüm hastalara haftada 3 gün, 4-4,5 saat süre ile ince delikli fiber hemofan dializ yüzeyi ile bikarbonatlı HD uygulanmaktaydı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak:

1. Efor, emosyonel stres veya HD ile tetiklenen, retrosternal baskı, yanma veya sıkışma tarzında 20 dakikadan kısa süreli göğüs ağrısı olmak
2. Bazal EKG 'de sol dal bloğu, atrial fibrillasyon, kalıcı pil ritmi olmak
3. Son 3 ay içerisinde klinik kalp yetmezliği bulguları gelişmiş olmak (kalp yetmezliği dispneye eşlik eden artmış venöz dolgunluk, periferik ödem, bibaziler raller ve PAAG 'de yüklenme bulguları nedeni ile hastaneye yatış veya ekstra ultrafiltrasyon ihtiyacı olarak tanımlandı)
4. Son 6 ay içerisinde AKS veya koroner revaskülarizasyon öyküsü
5. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu varlığı (EF< %55)
6. Demans veya terminal ko-morbid hastalık varlığı
7. Hemodinamik olarak anlamlı ciddi kapak hastalığı veya protez kapak varlığı
8. Tedavi gerektiren kronik akciğer hastalığı varlığı olarak tanımlandı.

1.Demografik Özellikler

Hastalar angina ve kalp yetmezliği yönünden sorgulandı ve koroner arter hastalığı öyküsü, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçları, hemodiyaliz

süreleri, AEKGM takılan seanstaki ultrafiltrasyon miktarı (litre) gibi demografik özellikleri kaydedildi.

Kardiyovasküler risk faktörleri; bilinen HT, DM veya HPL nedeni ile tedavi alıyor olmak, aktif sigara içimi ve birinci derece erkek yakınlarında 55, kadın yakınlarında 65 yaşından önce KAH öyküsü olmak olarak belirlendi. Hastalar KAH; geçirilmiş Mİ (EKG ve EKO bulguları ile teyit edildi), revaskülarizasyon öyküsü veya major epikardiyal koroner arterlerden en az birinde %70 ve üzerinde darlık varlığı olarak tanımlandı.

Hastaların AEKGM takılan HD seansındaki kan basıncı ölçümleri 5 dakika yatarak dinlenme sonrası standart civalı sfingmomanometre ile ölçüldü. Korotkoff evre I sistolik kan basıncı (SKB) evre V ise diastolik kan basıncı olarak kabul edildi. Holter takılan seansta HD esnasında saatlik ölçülen kan basınçlarının ortalamaları kaydedildi. Kan basıncı ölçümleri bu konuda tecrübeli HD hemşireleri tarafından yapıldı.

Vücut kitle indeksi (kg/m^2) hastaların diyaliz çıkışı kilolarının (kg), boylarının karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplandı.

2.Laboratuar İnceleme

Deneklerden serumda kreatinin, kan üre nitrojeni (BUN), kalsiyum, fosfor, albumin, total kolesterol (Total-K), trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), açlık kan şekeri (AKŞ), parathormon (PTH), ürik asit ve yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (HsCRP) ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri, en az 8 saatlik açlığı takiben, sabah 8.00-10.00 saatleri arasında, hem boş hem de etilendiamin tetraasetat (EDTA) içeren tüplere alınarak, 20 dakika içerisinde

3000 rpm/dk'da 5 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı ayrıldıktan sonra analizler gerçekleştirildi . Hemoglobin ölçümleri CDC cihazı ile; kreatinin, BUN, kalsiyum, fosfor, albumin, Total-K, TG, HDL-K, LDL-K, AKŞ, PTH otoanalizör ile, HsCRP nefelometrik yöntemle ölçüldü.

Beyin natriüretik peptid ölçümleri için ticari olarak mevcut olan hazır BNP enzim immün assay (EIA) kitleri kullanıldı (Biomedica Medizinprodukte, Wien, Avusturya). EDTA'lı tüplere, AEKGM yapılan haftanın 2.HD seansından önce alınan kanlar, 3000 rpm/dk hızında 5 dakika santrifüj edildi ve plazma kısmı ayrılarak analiz dönemine kadar -80°C'de saklandı. Tüm örneklerin BNP düzeyleri ELİSA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile belirlendi.

3.Ekokardiyografik İnceleme

Ayrıntılı klinik değerlendirme sonrası dinlenme esnasında tüm hastaların bazal EKG'leri çekildi ve HD seansı sonrası dönemde Vivid 7 (General Electric Company Indianapolis, Indiana USA) ekokardiyografi cihazının 1,5-4,5 MHz frekanslarında çalışan probu ile ekokardiyografik incelemeler yapıldı.

Ekokardiyografik görüntüler sol yan dekubit standart pozisyonda, istirahat halinde ve hasta sakin bir şekilde nefes alıp vermekte iken yapıldı. Ölçümler 100mm/sn kayıt hızında yapıldı ve tüm ölçümler esnasında eşzamanlı EKG traseleri alındı. Sol ventrikül diastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, diastolik septal ve posterior duvar kalınlıklarının ölçümleri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu parasternal uzun eksen penceresinde Amerikan Kalp Cemiyeti Ekokardiyografi Kılavuzu'na uygun olarak elde edildi. Segmenter duvar hareket bozukluğu varlığında apikal 4 ve 2 boşluk pencerelerden modifiye Simpson yöntemi ile EF hesaplanarak ortalamaları alındı (78). Sol ventrikül kitle

indeksi Devereux Formülü ile hesaplandı ve sol ventrikül hipertrofisi varlığı erkeklerde $SVKI \geq 135 \text{ gr/m}^2$ kadınlarda ise $SVKI \geq 110 \text{ gr/m}^2$ olarak belirlendi (79).

Apikal 4 boşluk penceresinde mitral yaprakçık uçları arasına atım dalgalı Doppler örneklem kursörü yerleştirilerek mitral dolum parametreleri olan erken (E) ve geç (A) zirve diastolik hızların oranı olan E/A ve E zirvesinden sıfıra gelinceye kadar geçen süre olarak belirlenen mitral E deselerasyon zamanı (EDZ) ölçüldü. Doku Doppler incelemesi (DDİ) için DDİ programı çalıştırılarak Nyquist limiti 15-20 cm/sn hızına düşürüldü. Kazanç ayarı minimize edildi ve bu sayede yüksek frekanslı sinyaller ve taban parazitleri elimine edilmeye çalışıldı. DDİ ile atım dalgalı Doppler örneklem kursörü mitral anüler bazal lateral ve mitral anüler bazal septal bölgelere konarak bazal septal DDİ erken diastolik hız (E' sep) ve DDİ bazal lateral erken diastolik hız (E' lat) ölçüldü. Her bir ölçüm için ardışık 3 siklusun ölçümleri yapılarak bunların ortalamaları alındı.

Diastolik fonksiyonların değerlendirilmesi amacı ile normal ventrikül fonksiyonu olanlarda diyastol sonu basıncını klasik mitral dolum parametrelerine göre daha iyi yansıttığı gösterilmiş olan E/ E' ortalama (E / E' Ort.) parametresi hesaplandı. E' ort değeri, E' sep ve E' lat ölçümlerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı. Normal ventrikül fonksiyonlu olgularda SVDSB'nın $>12 \text{ mmHg}$ olduğunu en iyi yansıtan kesim noktası olarak saptanmış olan $E / E' \text{ Ort} \geq 10$ düzeyi diastolik disfonksiyon için sınır değer olarak kabul edildi. $E / E' \text{ Ort} < 10$ olan hastalar normal diyastolik fonksiyonlu, $E / E' \text{ Ort} \geq 10$ olanlar ise bozulmuş diyastolik fonksiyonlu olarak gruplandı (80).

4.Ambulatuvar Elektrokardiyografik Monitorizasyon

Tüm hastalara haftanın ikinci HD seansından hemen önce 3 kanallı Holter EKG kayıt cihazı (Life Card CF digital recorder Del Mar Reynolds Medical Limited, Hedford, England) bağlanarak modifiye V1, V2 ve V5 derivasyonlarından 24 saatlik kayıt alındı. Hastalardan alınan 24 saatlik AEKGM kayıtları bilgisayar ortamına aktarılarak Holter değerlendirme programı ile (Del Mar Reynolds Medical Pathfinder Digital Software version V8.602, Hedford, England) analiz edildi. Otomatik program yardımı ile >1 dakika süre ile bazal ST segmentine göre >1 mm ek ST segment depresyonu olan kayıtlar belirlendi. Parazitli kayıtlar elendi.

Daha önceki çalışmalarda SDBY olgularında kullanılan SMİ tanımlaması kullanılarak her bir derivasyon ayrı ayrı değerlendirildi. Bazalde >1 mm ST segment değişikliği olmayan derivasyonlarda sessiz iskemi, anginal yakınma olmaksızın ≥ 1.0 dakika süre ile bazal ST segmentine göre J noktasından 80 msn sonra horizontal veya aşağı eğimli ≥ 1.0 mm ST segment depresyonu olması ve ST depresyonu olan diğer bir epizoddan en az 1 dakika süre ile ayrılmış olması olarak tanımlandı. Bazalde 1-1.5 mm ST depresyonu varlığında, bazale göre en az 2 mm daha horizontal veya aşağı eğimli ST segment depresyonu varlığı arandı, bazalde >1,5 mm ST depresyonu olan derivasyonlar ise incelemeye alınmadı (37). Tanıma uyan epizodlara ait olay öncesi, olayın başlama anı, maksimum ST depresyon anı ve olay sonlanım anı kayıtlarının 25 ve 12,5 mm/sn hızındaki çıktıları alındı. Bu kayıtlar bağımsız bir kardiyojoloji hekimi tarafından tetkik edildi ve nihai analiz için değerlendirmeye alındı. Holter cihazı çıkartılırken hastalar inceleme boyunca

gelişen anginal yakınmalar açısından sorgulandı. Hiçbir hastada inceleme döneminde tipik anginal yakınma gelişmedi.

Hastaların AEKGM kayıtlarından sessiz iskemi epizod sayısı, total iskemik epizod süresi ve her bir epizodun süresi (dakika) ile ST segment depresyon miktarı (mm) çarpımının toplamı olarak belirlenen toplam iskemik yük ve inceleme boyunca gelişen maksimum ST segment depresyon miktarı (mm) değerleri kaydedildi.

Lokal etik komitesinden gerekli izin alındı (2008-361 sayılı karar) ve tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışma Helsinki Deklerasyonu kuralları çerçevesinde yürütüldü.

5.İstatistiksel Analiz:

Sonuçlar ortanca değer ve çeyreklikler arası farklar olarak verildi. Oranlar arasındaki istatistiksel farkın önemi nitelik değişkenler için Ki-kare (beklenen gözlem sayısı <5 ise Fischer'ın kesinlik testi) devamlı değişkenler arasındaki farkın önemi Mann–Whitney U testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon Sperman korelasyon analizi ile hesaplandı. Değişkenlerin sonlanım varlığının (AEKGM ile en az 1 iskemik atak) bağımsız bir göstergesi olup olmadığını saptamak amacı ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Beyin natriüretik peptidin KAH olmayan olgularda tarama testi olarak güvenilirliğini test etmek amacıyla işlem karakteristiği eğrisi (ROC) analizi yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar ve grafiklerin çiziminde, istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program, for windows 15.0, Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kesitsel çalışma olarak planlanan bu çalışmaya dışlanma kriterleri olmayan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden ortalama 50 yaşında (25), 32'si erkek (%60), 21'i kadın (%40) toplam 53 hasta dahil edildi. Tüm grupta toplam 7 hastada KAH öyküsü mevcut idi. Bu hastalardan 2 tanesinde geçirilmiş inferior Mİ sonrası birinde perkutan koroner girişim ile diğerinde koroner arter by-pass cerrahisi ile revaskülarizasyon öyküsü, 3 tanesinde angina nedeni ile perkutan koroner girişim ile revaskülarizasyon öyküsü mevcut idi. 2 hastada ise medikal tedavi ile asemptomatik stabil KAH vardı.

Hastalara ortalama 22,0 (4,4) saat AEKGM incelemesi yapıldı. Toplam 11 olguda (%20,7) toplam 27 iskemik epizod tesbit edildi. İskemi saptananlarda ortalama epizod sayısı 2 (2), total iskemi süresi ortalama 53 (153) dakika, total iskemik yük ortalama 92 (235) mm x dk, maksimum ST depresyon miktarı 1,8 (0,6) mm idi.

Hastalar AEKGM incelemesinde sessiz miyokard iskemisi olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrılarak yapılan analizde, iskemi görülen hastalarda erkek cinsiyet ve hiperlipidemik olma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi (sırası ile $p=0,035$ ve $p= 0,037$). Diğer klinik parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların bazal klinik özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastalara ait bazal klinik özellikler

		Tüm Grup (n=53)	İskemi Olan (n=11)	İskemi Olmayan (n=42)	p
Yaş		50 (25)	48 (22)	52 (25)	NS
Erkek Cinsiyet (%)		32 (60)	10 (91)	22 (52)	0,035
VKİ (kg/m²)		24,1(5,7)	24,6 (6,1)	23,5 (5,6)	NS
Primer Hastalık	DN (%)	10 (19)	2 (18)	8 (19)	NS
	GN (%)	8 (15)	2 (18)	6 (14)	NS
	Diğer (%)	35 (66)	7 (64)	28 (67)	NS
KV İlaç Tedavisi	ADEİ/ARB(%)	13 (25)	2 (18)	11 (26)	NS
	β- blokör (%)	17 (32)	4 (36)	13 (31)	NS
	KKB (%)	26 (49)	6 (55)	20 (48)	NS
	Statin (%)	5 (9)	1 (9)	4 (10)	NS
KAH (%)		7 (13)	3 (27)	4 (10)	NS
Sigara (%)		19 (36)	6 (55)	13 (31)	NS
Aile Öyküsü (%)		6 (11)	1 (9)	5 (12)	NS
Hipertansiyon (%)		31 (59)	7 (64)	24 (57)	NS
Diyabet (%)		10 (19)	2 (18)	8 (19)	NS
Hiperlipidemi (%)		11 (21)	5 (46)	6 (14)	0,037
HD Süre (ay)		67 (67)	83 (111)	61.0 (51)	NS
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		120 (25)	120 (20)	115 (20)	NS
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)		70 (10)	80 (10)	70 (20)	NS

VKİ:Vücut kitle indeksi, KV:Kardiyovasküler, DN:Diyabetik nefropati, GN:Glomerulonefrit, ADEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü,KKB: Kalsiyum kanal blokörü KAH: Koroner arter hastalığı, HD:Hemodiyaliz, NS:p>0.05

Laboratuar parametreleri açısından SMİ olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, kalsiyum ve albumin düzeylerinin iskemisi olan grupta anlamlı olarak yüksek olması dışında (sırası ile p=0,024, p=0,008) gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Hastalara ait bazal laboratuar parametreleri tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastalara ait laboratuvar parametreleri

	Tüm Grup (n=53)	İskemi Olan (n=11)	İskemi Olmayan (n=42)	p
Hb (g/dL)	11,6 (1,8)	12,3 (2,4)	11,6 (1,7)	NS
BK (x1000/mm³)	7,3 (2,7)	7,0 (1,3)	7,5 (2,9)	NS
Kreatinin (mg/dL)	8,4 (3,5)	9,0 (2,3)	7,9 (3,9)	NS
BUN (mg/dL)	58,0 (18)	53,0 (13,0)	58,0 (18,5)	NS
AKŞ (mg/dL)	87 (16)	86 (17)	87 (16)	NS
Total-K (mg/dL)	157 (69)	148 (28)	161 (79)	NS
HDL-K (mg/dL)	36 (17)	36 (22)	36 (15)	NS
LDL-K (mg/dL)	81 (59)	69 (40)	83 (70)	NS
TG (mg/dL)	149 (124)	150 (141)	147 (123)	NS
Sodyum (mg/dL)	138 (4)	138 (4)	138(4)	NS
Potasyum(mg/dL)	5,0 (0,8)	5,2 (1,6)	4,9 (0,7)	NS
Kalsiyum(mg/dL)	9,1 (0,9)	9,5 (0,6)	9,0 (0,7)	0,024
Fosfor (mg/dL)	4,7 (1,5)	4,8 (1,4)	4,5 (1,7)	NS
Kalsiyumx Fosfor (mg/dL)	41,9 (17,9)	44,6 (17,1)	37,8 (16,9)	NS
PTH (pg/mL)	325 (456)	453 (516)	276 (434)	NS
Ürik asit (mg/dL)	5,6 (1,8)	5,6 (0,3)	5,4 (1,9)	NS
Albumin (mg/dL)	4,5 (0,5)	4,7 (0,4)	4,4 (0,4)	0,008
HsCRP (mg/dL)	0,20(0,68)	0,11 (0,76)	0,20 (0,60)	NS
UF (L)	3,0 (1,0)	3,5 (0,9)	2,9 (1,0)	NS

Hb: Hemoglobin, BK: Beyaz küre, BUN: Kan azot düzeyi, PTH: Parathormon, AKŞ: Açlık kan şekeri, Total-K: Total kolesterol, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit, HsCRP: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein, UF:Ultrafiltasyon miktarı (litre)

Sessiz miyokard iskemisi olan ve olmayan gruplar ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında, iskemisi olan grupta EF daha düşük, SVKİ, sol atrium çapı ve SVH gözlenme oranı daha yüksek olma eğiliminde idi. Diastolik disfonksiyon göstergeleri olarak kullanılan E/A oranı ve E/ E' ort. oranı iskemisi olan grupta daha yüksek bulundu. E/ E' ort değerleri ≥ 10 diastolik disfonksiyon olarak tanımlanıp buna göre hastalar gruplandırıldığında iskemisi olan grupta diastolik disfonksiyonlu hastaların oranı iskemisi olmayan gruptan fazla idi ancak gruplar arasında ekokardiyografik parametreler açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplara ait EKO parametrelerinin karşılaştırılması tablo 4'de özetlenmiştir.

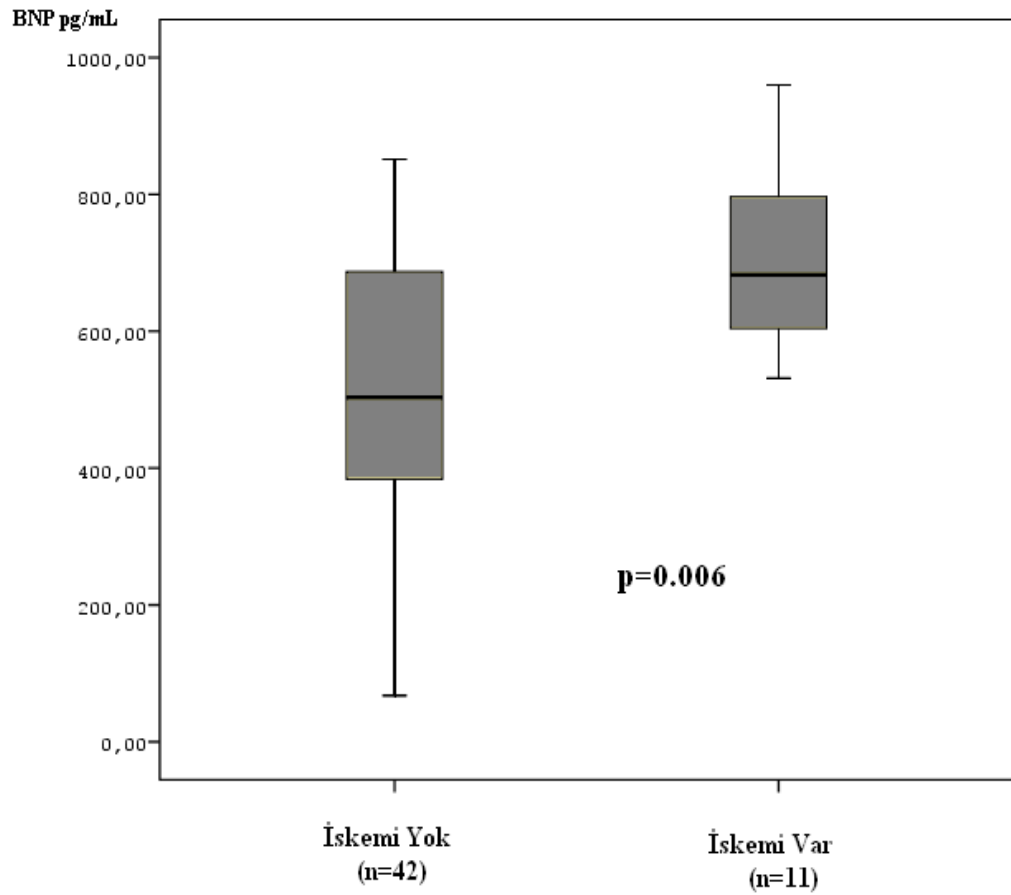
Tablo 4. Sessiz miyokard iskemisi olan ve olmayan grupların ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırılması

	Tüm Grup (n=53)	İskemi Olan (n=11)	İskemi Olmayan (n=42)	p
SA (cm)	3.5 (0.7)	3.8 (1.1)	3.5 (0.6)	NS
EF (%)	67 (6)	66.0 (1.0)	67.0 (5.3)	NS
SVKİ (g/m²)	112.0 (37.5)	122(98,0)	111,5(30,0)	NS
SVH (%)	21 (40)	5.0 (46)	16.0 (38)	NS
E/A	0.84 (0.45)	0.93 (0.66)	0.84 (0.45)	NS
EDZ (msn)	193.0 (66.5)	193.0 (88.0)	194.5 (35.5)	NS
E / E' Ort.	6.8 (3.0)	6.8 (6.2)	6.7 (2.5)	NS
Diastolik disfonksiyon(%)	11 (21)	4 (36)	7(17)	NS

SA: Sol atrium, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, SVKİ:Sol ventrikül kitle indeksi, E/A:Mitral kapak erken ve geç maksimum diastolik hız oranı, EDZ: E deselerasyon zamanı, E' ort:Mitral anüler bazal septal ve bazal lateral erken diastolik doku Doppler hızların ortalaması.

Sessiz miyokard iskemisi olan ve olmayan gruplar BNP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, SMİ olan grupta BNP düzeylerinin olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırası ile ortanca BNP: 682,7 (234,7) pg/mL ve 503,2 (103,7) pg/mL $p=0,006$). Sessiz miyokard iskemisi olan ve olmayan grupların BNP düzeyleri açısından karşılaştırılması şekil 5’de gösterilmiştir.

Şekil 5. Sessiz miyokard iskemisi olan ve olmayan grupların BNP düzeyleri açısından karşılaştırılması.



Sessiz miyokard iskemisi olan grupta 3 hastanın KAH öyküsü mevcut iken 8 hastada KAH öyküsü yoktu. Koroner arter hastalığı olan hastalardan biri inferior Mİ sonrası perkutan koroner girişim geçirmiş, diğeri angina nedenli perkutan koroner girişim geçirmiş, son hasta ise medikal tedavi ile asemptomatik stabil koroner arter hastası idi. Sessiz miyokard iskemisi olan hastalar KAH açısından gruplandırılarak AEKGM ile saptanan iskemik parametreler ve ortanca BNP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Sessiz miyokard iskemisi saptanan hastalarda iskemi parametreleri ve ortanca BNP düzeyleri açısından KAH olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

	Tüm SMİ (+) (n=11)	KAH Var (n=3)	KAH Yok (n=8)	p
İskemik epizod Sayısı	2(2)	2(3)	2(2)	NS
Maksimum ST depresyonu (mm)	1,8(0,6)	1.5 (0.7)	1.9 (1.9)	NS
Total iskemi süresi (dk)	53(153)	17 (194)	60 (181)	NS
Total iskemik yük (mm.dk)	92 (390)	26 (399)	101 (524)	NS
BNP (pg/mL)	683(235)	687 (235)	669 (272)	NS

Tüm grupta KAH öyküsü varlığının BNP üzerine etkisini araştırmak için yapılan analizde KAH öyküsü olanların ortanca BNP düzeyi 592,6 (397,8) pg/mL iken KAH olmayan olgularda ortanca BNP düzeyi 569,8 (243,1) pg/mL idi. KAH öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında bazal BNP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=NS). Koroner arter hastalığı öyküsü olan ve olmayan olgular bazal özellikler açısından karşılaştırıldıklarında ise KAH olan olguların daha ileri yaşta olduğu ve daha sık hiperlipidemi öyküsüne sahip

oldukları görüldü (sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.027$). Bunun dışında bazal BNP düzeylerini etkileyebilecek ekokardiyografik ve klinik parametreler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Tüm grupta KAH öyküsü olan ve olmayan olguların bazal özellikleri tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. KAH öyküsü olan ve olmayan olguların bazal özelliklerinin karşılaştırılması

	KAH Var (n=7)	KAH Yok (n=46)	p
Yaş	57 (24)	48(25,7)	0,01
Erkek cinsiyet (%)	6 (86)	26 (54)	NS
SVKİ (gr/m^2)	112 (51,0)	112 (37,8)	NS
EF (%)	63 (7,0)	67(5,3)	NS
E/E’ Ort.	6,5 (3,6)	6,8(3,0)	NS
SVH (%)	3 (43)	18 (39)	NS
DM (%)	3 (43)	7 (15)	NS
HT (%)	5 (71)	26(57)	NS
Hiperlipidemi (%)	4 (57)	7 (15)	0,027
Sigara (%)	1 (14)	18 (39)	NS
Aile Öyküsü (%)	1 (14)	5 (11)	NS
BNP (pg/mL)	592,6 (397,8)	569,8 (243,1)	NS

SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, E/E’ ort: Mitral erken diastolik hızın doku dopler ortalama erken diastolik hıza oranı,SVH:Sol ventrikül hipertrofisi.

Benzer analiz SVH varlığı açısından yapıldığında ise SVH olan grubun ortalanca BNP düzeyi 625,9 (263,7) pg/mL iken SVH olmayanların ortalanca BNP düzeyi 503,2 (294,3) pg/mL idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.036$).

Koroner arter hastalığı öyküsünün SVH olan ve olmayan hastalarda BNP düzeyleri üzerine etkisine bakıldığında ise KAH öyküsü varlığının SVH’ya ek olarak BNP düzeyleri üzerinde etkisi olmadığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. BNP düzeylerinin SVH ve KAH varlığı ile ilişkisi

SVH	BNP pg/mL	p	KAH	BNP pg/mL	p
Var (n=21)	625,9 (263,7)	0.036	Var (n=3)	686,8 (539,2)	NS
			Yok (n=18)	612,5 (244,8)	
Yok (n=32)	503,2 (294,3)		Var (n=4)	555,4 (317,0)	NS
			Yok (n=28)	486,0 (294,3)	

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların BNP düzeyleri ile korelasyon gösteren sayısal parametreler incelendiğinde BNP düzeyleri SVKİ ve diastolik disfonksiyon derecesinin göstergesi olan E/E' ort ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm grupta BNP düzeyleri ile yapılan korelasyon analizinin sonuçları.

Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	P
Yaş	-0,069	NS
SKB	0,220	NS
DKB	0,118	NS
SA	0,234	NS
SVKİ	0,502	<0,001
EF	-0,016	NS
E/A	-0,189	NS
EDZ	-0,227	NS
E/Ort. E'	0,604	<0,001
Hb	0,099	NS
Kreatinin	0,079	NS
BUN	-0,105	NS
Albumin	0,103	NS
Ürik asit	-0,100	NS
AKŞ	-0,97	NS
HsCRP	-0,11	NS

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, SA: Sol atrium çapı, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, E/A :Mitral erken diastolik hızın geç diastolik hızı oranı, EDZ: Mitral E deselerasyon zamanı, E/E' ort: Mitral erken diastolik hızın doku dopler ortalama erken diastolik hızı oranı, Hb: Hemogloblin, BUN: Kan azot düzeyi, AKŞ: Açlık kan şekeri, Hs CRP: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein

Koroner arter hastalığı öyküsü olan olgular dışlandıktan sonra yapılan korelasyon analizinde de BNP düzeyleri ile SVKİ ve E/E'ort'sı arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. KAH öyküsü olan olgular dışlandıktan sonra yapılan korelasyon analizinin sonuçları tablo 9'de özetlenmiştir.

Tablo 9. KAH öyküsü olmayan hastalarda BNP düzeyleri ile yapılan korelasyon analizinin sonuçları

Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	P
Yaş	-0,001	NS
SKB	0,135	NS
DKB	0,126	NS
SA	0,205	NS
SVKİ	0,437	<0,001
EF	0,017	NS
E/A	-0,204	NS
EDZ	-0,209	NS
E/Ort. E'	0,605	<0,001
Hb	-0,004	NS
Kreatinin	0,099	NS
BUN	-0,067	NS
Albumin	-0,013	NS
Ürik asit	-0,030	NS
AKŞ	-0,158	NS
HsCRP	0,044	NS

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, SA: Sol atrium, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, E/A :Mitral erken diastolik hızın geç diastolik hızı oranı, EDZ: E deselerasyon zamanı, E/E' ort: Mitral erken diastolik hızın doku dopler ortalama erken diastolik hızı oranı, Hb: Hemogloblin, BUN: Kan azot düzeyi, AKŞ: Açlık kan şekeri, Hs CRP: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein

BNP düzeyi ile AEKGM ile belirlenen sessiz miyokard iskemisinin bağımsız ilişkisini incelemek amacı ile BNP düzeyleri ve miyokardiyal iskemi gelişimi üzerine etki edebilecek olası faktörler (cinsiyet, yaş, SVKİ, EF, E/ E' Ort) BNP ile birlikte logistik regresyon analizinde incelendi. Tüm grupta (Tablo 10) ve

yalnızca KAH olmayanlarda (Tablo 11) yapılan incelemede BNP düzeyleri ve erkek cinsiyet sessiz miyokard iskemisinin bağımsız öngördürücüleri olarak saptandı.

Tablo 10. Tüm grupta lojistik regresyon analizi.

Parametre	OR	%95 CI	P
BNP	1,05	1,009-1,094	0,018
Cinsiyet (Erkek=1, Kadın=0)	31,5	1,3-751,3	0,033
EF	0,873	0,693-1,102	NS
SVKİ	0,999	0,970-1,029	NS
E/ E' Ort.	0,673	0,420-1,077	NS
Yaş	0,950	0,870-1,037	NS

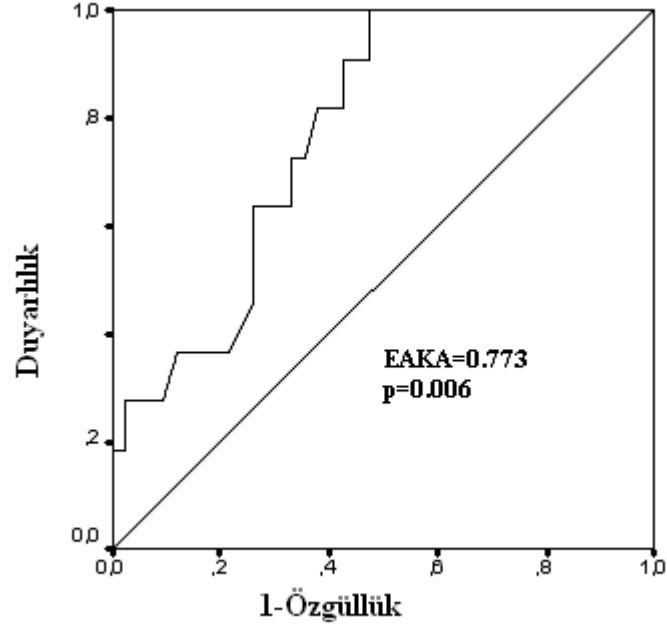
Tablo 11. KAH öyküsü olmayanlarda lojistik regresyon analizi

Parametre	OR	%95 CI	P
BNP	1,08	1,006-1,159	0,034
Cinsiyet (Erkek=1, Kadın=0)	906,5	1,901-432226	0,030
EF	1,151	0,801-1,655	NS
SVKİ	0,982	0,936-1,03	NS
E/ E' Ort.	0,467	0,165-1,318	NS
Yaş	0,875	0,731-1,048	NS

Beyin natriüretik peptidin SDBY olgularında sessiz miyokard iskemisini göstermek için bir tarama testi olarak güvenilirliğini belirlemek amacı ile KAH olmayan olgularda işlem karakteristiği eğrisi (ROC) çizdirildi. Eğri altında kalan alan=0.773 (p=0,006) olarak hesaplandı. (Şekil 6) BNP için en iyi kesim noktası olarak belirlenen 546 pg/mL düzeyinin duyarlılığı %90, özgüllüğü %57, negatif öngördürücü değeri %96, pozitif öngördürücü değeri %36 olarak hesaplandı. BNP

AEKGM ile belirlenen SMİ varlığını göstermede yüksek duyarlılıklı fakat özgüllüğü düşük bir test olarak tesbit edildi.

Şekil 6. İşlem karakteristiği eğrisi (ROC)



TARTIŞMA

Bizim bilgilerimize göre bu çalışma ile asemptomatik SDBY olgularında BNP'nin AEKGM ile gösterilen SMİ için bağımsız bir öngördürücü olduğu literatürde ilk kez gösterilmiştir. Çok değişkenli analiz ile, hem tüm grupta hem de bilinen KAH olanlar dışlandıktan sonra BNP'nin SMİ'nin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda işlem karakteristiği eğrisinin altında kalan alan (ROC) 0,77 olarak bulunmuştur. Bu düzey ideal bir tarama testi için gerekli olan 0,85 düzeyinin altında olmakla beraber, daha önce asemptomatik DM olgularında BNP'nin EST ile gösterilmiş olan SMİ'ni saptamadaki gücüne (0.76) benzerdir (71). Bu bulgu SDBY olgularında BNP'nin SMİ göstermede normal böbrek fonksiyonlu olgulara benzer güvenilirlik değerine sahip olabileceğini göstermektedir.

Koroner arter hastalığı öyküsü olmayan SDBY olgularında bazal BNP düzeyleri, AEKGM ile saptanan SMİ'yi göstermede yüksek duyarlılıklı ve yüksek negatif öngördürücülüğe sahip fakat düşük özgüllüklü ve düşük pozitif öngördürücülüğe sahip bir tarama testi olarak saptandı. Bu yönüyle yüksek riskli hastaları dışlayarak pahalı ve potansiyel yan etkileri olan diğer testlerinin gereksiz olduğu hasta popülasyonunu belirlemek amacı ile kullanılabilir.

Literatürde SDBY olgularında SMİ'ni saptamak amacı ile genellikle AEKGM ve yüzey EKG kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda gözlenen SMİ sıklığı %20.7'dir. Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonunun ortanca yaşı 50, bilinen KAH sıklığı %13 idi. Aronow ve ark.'nın çalışmalarında ortalama yaşı 81 olan ve hastaların %58'inde KAH öyküsü bulunan grubunda gözlenen SMİ sıklığı %27

olarak bildirilmiştir (37). Nakamura ve ark. ise ortalama yaşı 61 olan ve %62'sinde anjiyografik olarak KAH tesbit edilen hasta grubunda SMİ'ni %29 olarak bildirmişlerdir (36). Bu çalışmaların hasta gruplarına göre daha düşük riskli bir grubu temsil eden bizim çalışma popülasyonumuzdaki SMİ sıklığının daha az saptanması literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Niizuma ve ark. tarafından yapılan çalışmada KAH varlığı ve yaygınlığı ile BNP düzeylerinin anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada KAH olan olguların, KAH olmayan olgulara göre ortalama EF'si istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük, ortalama SVDSB'ları ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (62). Bizim çalışmamızda ise KAH öyküsü olan ve olmayan hastaların BNP düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Bu bulgu literatürle uyumsuz olmakla birlikte bizim çalışmamızda tüm olgulara koroner anjiyografi yapılmadığından KAH öyküsü olmayan hastalarda KAH varlığı ekarte edilemez. Ayrıca bizim çalışmamıza dahil edilen KAH bilinen olguların %71'inde revaskülarizasyon öyküsü mevcuttu ve tüm olguların sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlarda idi. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan olgular BNP düzeylerini etkilediği bilinen EF, E/E' Ort ve SVKİ açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta sayısının azlığı ve KAH olduğu bilinen olguların sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının KAH öyküsü olmayanlarla anlamlı farklılık göstermemesi BNP düzeylerinin benzer bulunmasının nedeni olabilir.

Normal böbrek fonksiyonlu olgularda yaşlanma ile BNP düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Yaşa bağlı BNP düzeylerinde görülen artışın, yaşlanmayla azalan miyokard fonksiyonlarına ve/veya yaşa bağlı BNP metabolizma hızındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (45). Bizim çalışmamızda ise yaş ile BNP

düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gösterilemedi. Bunun sebebi BNP'nin metabolizmasında etkili olan böbrek fonksiyonlarının tüm olgularda kaybedilmiş olması ve SDBY olgularında KAH risk faktörleri ve SVH gibi yapısal kalp hastalıklarının daha erken yaşlarda ortaya çıkıyor olması olabilir.

Birçok çalışmada SDBY olgularında BNP düzeylerinin SVKİ ile pozitif korelasyon gösterirken SV sistolik fonksiyon parametreleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (58,59). Bizim çalışmamızın öncelikli hedefi SVKİ ve EF parametreleri ile BNP düzeylerinin korelasyonunu göstermek olmamakla beraber SVKİ ile BNP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ve SVH olan olgularda SVH olmayanlara göre BNP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Sol ventrikül hipertrofisi ve KAH öyküsü birlikte değerlendirildiğinde KAH öyküsü SVH olan ve olmayan olgularda BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılığa yol açmadı. Bizim hasta grubumuzda SVH varlığı bazal BNP düzeyleri üzerine KAH öyküsünden daha etkili bir faktör olarak saptandı.

Çalışmamızda EF ile plazma BNP düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilemedi. Bunun sebebi bizim çalışmamızın seçilmiş bir hasta popülasyonunda yapılmış olması olabilir. Bizim çalışmamıza dahil edilen olguların tümünün EF'leri %55'in üzerinde idi ve EF'si %60'ın altında olan toplam 4 hasta mevcuttu. Tüm hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlarda olduğundan EF ile BNP arasında bir korelasyon saptanamamış olabilir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda normal böbrek ve ventrikül fonksiyonu olan olgularda diyastol sonu basıncını klasik mitral dolum parametrelerine göre daha iyi yansıttığı (80) gösterilmiş olan E / E' Ort. parametresi bizim çalışmamızda da diastolik fonksiyonları değerlendirmek amacı ile kullanıldı.

Fizyolojik olarak E dalgası sol ventrikül doluş basıncı, sol ventrikül relaksasyon kinetiği ve yaş ile ilişkilidir. E' ise en çok sol ventrikül relaksasyon kinetiği ve yaş ile ilişkilidir. Dolayısı ile E/ E' parametresine yaş ve sol ventrikül relaksasyon kinetiğinin etkisi ortadan kalkar ve bu oran sol ventrikül doluş basıncını yansıtır. E' aynı zamanda sol ventriküle erken diastol sırasında dolan kan miktarının bir göstergesi olarak düşünülebilir. E ise bu dolan kanın sol ventriküle girmesi için gereken basınç farkını yansıtır. Sonuçta artmış E/ E' oranı belirli miktarda kanın sol ventriküle dolması için gerekli yüksek basınç gradiyentinin yani fonksiyonel olarak artmış dolum basınçları ile gösterilen duvar geriliminin bir göstergesidir (81). Duvar gerilimi ise BNP sentezi için majör bir uyaran olduğundan, bizim çalışmamızda E / E' Ort ile BNP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiş olması fizyolojik durum ile uyumlu bir bulgudur. Ancak SDBY olgularında diastolik fonksiyon parametreleri ile SVDSB arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Normal popülasyondan farklı olarak hızlı volüm değişiklikleri ve sık SVH izlenen bu hasta grubunda diastolik fonksiyonları değerlendirmek amacı ile kullanılması gereken ekokardiyografik parametreleri belirleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Miyokard iskemisi ile sol ventrikül diastolik fonksiyonlarında bozulma olduğu genel kabul gören bir olgudur. Bizim çalışmamızda da SMİ olan grupta diastolik disfonksiyon hastaların %36'sında SMİ olmayan hastaların ise %17'sinde saptanmıştır. Ancak diastolik disfonksiyon sıklığı açısından iskemisi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Hasta sayısının kısıtlılığı bu farkın anlamlı değerlere ulaşamamasına neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışma popülasyonumuzdaki hastaların %40'ında görülen SVH

ve SDBY olgularında sık görülen volüm yükü gibi sebepler iskeminin diyastolik fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkisini maskeliyor olabilir.

Bugüne kadar HD ile RRT alan SDBY olgularında BNP düzeylerini araştıran çalışmalarda, HD üzerinden geçen zaman ve altta yatan organik kalp hastalığı durumuna göre bazal BNP düzeylerinde belirgin farklılıklar olduğu saptanmıştır. Racek ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada %18'inde KAH öyküsü olan ort EF'si %60 olan ve kalp yetmezliği öyküsü olmayan SDBY hastalarında HD öncesi bakılan ortalama BNP düzeyi 698 pg/mL olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ortalama EF daha yüksek, KAH sıklığı ise daha düşüktü ve tüm grupta ortalama BNP düzeyi 586 pg/mL idi. Bizim çalışmamızdaki BNP düzeyleri literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

Sessiz miyokard iskemisi varlığının plazma BNP düzeyleri üzerine etkisi açısından bakıldığında ise bugüne kadar yapılan çalışmalarda; bazal özellikleri arasında anlamlı fark saptanmayan asemptomatik DM olgularında, SMİ saptananların bazal BNP düzeylerinin SMİ saptanmayanların bazal BNP düzeylerine oranı 1,3 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde bakıldığında hipertrofik kardiyomiyopati olgularında SMİ olanların BNP düzeylerinin SMİ olmayanların BNP düzeyine oranı 1,8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise demografik ve ekokardiyografik bazal özellikleri büyük oranda benzer olmasına rağmen SMİ varlığı BNP düzeylerinde 1,4 kat artışa neden olmuştur. Son dönem böbrek yetmezliği olgularında bazal BNP değerleri normal popülasyona göre belirgin artmış olmakla birlikte SMİ'nin BNP düzeyinde neden olduğu artış oranı normal böbrek fonksiyonlu olgulardakine benzer bulunmuştur.

Sessiz miyokard iskemisinin SDBY olgularında olumsuz kardiyovasküler sonlanımlarla ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla beraber (36,37) SMİ'nin

tedavisinin bu hastaların prognozunu düzeltereğine dair net bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak normal böbrek fonksiyonlu SAP olgularında yapılan çalışmalar SDBY gibi çok yüksek KVH riski taşıyan bir grup için yol gösterici olabilir. Bugüne kadar SAP olgularında yapılan çalışmaların hemen tamamında SMİ'nin tedavisi ile kombine kardiyak sonlanımların azaldığı (26,74,76) bir çalışmada ise revaskülarizasyon ile 2 yıllık mortalitenin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (76).

Tüm bu çalışmalar revaskülarizasyon ihtiyacı, angina nedeni ile hastaneye yatış gereksinimi gibi yumuşak sonlanımlar içermesi ve mortalitedeki azalmayı test etme gücünden yoksun olmaları bakımından eleştiriliyor olmakla birlikte, SMİ'nin tedavisinin olumsuz kardiyak sonlanımları azaltabileceği konusunda önemli veriler sunmaktadır. Histopatolojik olarak tekrarlayan iskemi ataklarının geri dönüşümsüz miyokard hasarına ve bunun sonucunda hayatı tehdit edebilecek VA gelişimine zemin hazırlayan fibrotik nedbe dokusu oluşumuna neden olduğunun gösterilmiş olması (77) da semptom varlığından bağımsız olarak miyokard iskemisinin tedavisinin önemli bir amaç olduğu hipotezini desteklemektedir.

Son dönem böbrek yetmezliği olgularında normal popülasyona göre belirgin olarak artmış olduğu bilinen kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm sıklığını azaltmak için halen alınması gereken çok yol vardır. Sessiz miyokard iskemisi bu hasta grubunda olumsuz kardiyovasküler sonlanımlar için bağımsız bir risk faktörüdür (36,37). Bu hastalarda SMİ'nin erken tanınması ve bu hastaların agresif bir şekilde tedavi edilmesi hastaların prognozu üzerine olumlu

katkı yapabilir. Bu hipotezi test etmek amacı ile bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim bulgularımıza göre BNP risk altındaki hastaları taramak amacıyla yüksek duyarlılıklı bir test olarak kullanılabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları hasta ve dolayısıyla sonlanım gerçekleşen olguların sayılarının az olmasıdır. Bu nedenle istatistiksel anlamlılığa ulaşan ve ulaşmayan bulgular bu çerçeveden bakılarak değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamız net klinik veriler sunmaktan öte hipotez geliştirici bir çalışma olarak değerlendirilebilir. Etik nedenlerden dolayı herhangi bir kardiyovasküler sistem yakınması olmayan bireylere invaziv ve potansiyel ciddi komplikasyonlara yol açabilecek bir işlem olan koroner anjiyografi uygulanmamıştır. Bu nedenle AEKGM ile saptanan sessiz miyokard iskemisinin anjiyografik koroner arter hastalığı ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

ÖZET

Amaç: Hemodiyaliz hastalarında mortalite hızı normal popülasyona göre belirgin derecede yüksektir ve en önde gelen ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Çalışmadaki amacımız kardiyovasküler sonlanımlar için önemli bir risk faktörü oluşturan sessiz miyokard iskemisi ile BNP ilişkisini araştırmak ve tarama testi olarak BNP'nin güvenilirliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya iskemik kalp hastalığı açısından semptomu olmayan toplam 53 hemodiyaliz hastası alındı. Hastaların demografik özellikleri, rutin laboratuvar parametreleri, ekokardiyografik sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri kaydedildi. Hastaların haftanın 2. hemodiyaliz seansı öncesi bazal BNP düzeyleri ölçüldü ve ambulatuvar elektrokardiyografi monitörizasyonu ile sessiz miyokard iskemisinin varlığı araştırıldı. Hastalar sessiz miyokard iskemisi gelişenler ve gelişmeyenler olarak gruplandı. Gruplar arasındaki farklar, bazal BNP düzeyleri ile korelasyon gösteren parametreler ve sessiz miyokard iskemisi gelişimi için bağımsız faktörler saptandı. İşlem karakteristiği eğrisi kullanılarak BNP'nin sessiz miyokard iskemisini göstermedeki güvenilirliği test edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 50 idi (%60 erkek). Sessiz miyokard iskemisi gelişen hastalarda erkek cinsiyet anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile %91 vs % 52, $p=0.035$). Diğer demografik ve ekokardiyografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Ortanca bazal BNP düzeyleri iskemi gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (682,7 pg/mL ve 503,2, $p= 0,006$). Tüm grupta yapılan korelasyon analizinde BNP düzeyleri sol ventrikül kitle indeksi ($r=0,502$, $p<0,001$) ve E/ E' Ort. ($r=0,604$, $p<0,001$) parametreleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi. Sessiz miyokard iskemisi gelişimi ve BNP düzeyleri

ile ilişkili olabilecek parametrelerle yapılan lojistik regresyon analizinde, hem tüm grupta (OR=1,05, %95 CI :1,009-1,094, p=0,018) hem de bilinen koroner arter hastaları dışlandıktan sonra (OR=1,08, %95 CI: 1,006-1,159) BNP sessiz miyokard iskemisi gelişimi için bağımsız bir öngördürücü olarak tespit edildi. Koroner arter hastalığı olmayanlarda işlem karakteristiği eğrisi ile yapılan analizde (eğri altında kalan alan 0,773, p=0,006), kesim noktası olarak 546 pg/mL seçildiğinde BNP'nin sessiz miyokard iskemisi varlığını %90 duyarlılık ve %57 seçicilik ile saptadığı bulundu.

Sonuç: BNP, hemodiyaliz hastalarında ambulator elektrokardiyografik monitorizasyon ile gösterilen sessiz miyokard iskemisini göstermede yararlı bir test olabilir.

Anahtar kelimeler: BNP, Son dönem böbrek yetmezliği, sessiz miyokard iskemisi

SUMMARY

Purpose: The mortality rates in end stage renal disease patients are extremely high compared to general population and cardiovascular diseases are the leading cause of death. The purpose of this study was to evaluate the value of BNP for detecting silent myocardial ischemia which is known to be an important factor in the development of adverse cardiovascular complications.

Methods: 53 hemodialysis patients with no anginal symptoms were included. The demographic, laboratory and echocardiographic systolic and diastolic left ventricular functions were recorded. BNP assays were done before the second dialysis session of the week. Ambulatory electrocardiographic monitorisation were done to all patients in order to determine silent myocardial ischemia. The patients were grouped according to silent myocardial ischemia development. The differences between groups, parameters which show correlation with basal BNP concentrations and independent predictors for the development of silent myocardial ischemia were determined. The value of BNP as a screening test for detection of silent myocardial ischemia in patients with no known coronary artery disease, was evaluated using receiver operative characteristic curve (ROC).

Results: The median age of the participants was 50 (60 % male). Male sex was significantly more frequent in ischemia group (91 % vs 52 %, $p=0,035$). Other demographic and echocardiographic parameters were similar in both groups. The median BNP concentration was significantly higher in the ischemia group (682,7 pg/mL vs 503,2, $p=0,006$). Left ventricular mass index ($r=0,502$, $p<0,001$) and E/E' mean ($r=0,604$, $p<0,001$) showed significant positive correlation with basal BNP concentrations in the whole cohort. Logistic

regression analysis, including possible confounders for BNP concentrations and silent ischemia development revealed BNP as an independent predictor of silent myocardial ischemia development both in the whole cohort (OR=1,05, %95 CI :1,009-1,094, p=0,018) and when the patients with known coronary artery disease were excluded from the analysis (OR=1,08, %95 CI: 1,006-1,159). ROC analysis in order to determine the BNP's usefulness as a screening test in patients with no known coronary artery disease revealed %90 sensitivity and %57 specificity (area under the curve=0,773, p=0,006).

Result: BNP might be of value in predicting silent myocardial ischemia determined with ambulatory electrocardiographic monitorisation in hemodialysis patients.

Key Words: BNP, End stage renal disease, silent myocardial ischemia

ÖZGEÇMİŞ

Doğum yılı:07/05/1978

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Bahçelievler, Ankara 06100

Telefon: 312 2025629

Elektronik Posta: doktorfp@yahoo.com

Eğitim:

İlkokul: Osmaniye Atatürk İlkokulu

Ortaokul:Osmaniye Anadolu Lisesi

Lise: Gaziantep Fen Lisesi

Üniversite:Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji A.B.D (Ekim 2003 –Ocak 2009)

Mesleki Üyelikler: Ankara Tabip Odası

Katıldığı Bilimsel Toplantılar:

23.Ulusal Kardiyoloji Kongresi

Yayın Bilgileri:

Makale Yurtdışı

1- Tavil Y, Ozturk MA, Sen N, Kaya MG, Hizal F, Poyraz F, Turfan M, Onder M, Gurer MA, Cengel A. The assessment of cardiac functions by tissue Doppler-derived myocardial performance index in patients with Behcet's disease. Clin Rheumatol. 2008 Mar;27(3):309-14.

2- Kaya MG, Poyraz F, Cengel A. Rectus sheath hematoma due to inappropriate warfarin usage. Clin Appl Thromb Hemost. 2008 Jan;14(1):116-7.

3- Sen N, Poyraz F, Tavit Y et al. Carotid intima media thickness in patients with cardiac syndrome X and its association with high circulating levels of asymmetric dimethyl arginine. Atherosclerosis 2008 Oct (Epub ahead of print)

Makale Ulusal

1-Türkoğlu S, Turfan M, Kocaman S, Poyraz F, Erden M, Yazıcı H, Tulmaç M, Abacı A. Eğitim hastanelerinde kullanılan tansiyon cihazlarında kese boyutunun hasta koluna uygunluğu, Türk Kardiyoloji Derneği arşivi 2006;34(2):94-98

KAYNAKLAR

1. Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye 2006 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi (Registry) Raporu
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension 2003; 42:1050–1065
3. US Renal Data System, USRDS 2002 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, National Institutes of Health; 2002
4. Herzog CA. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. Semin Nephrol. 2005;25(6):363-6
5. Braun WE, Philips DF, Vidt DG: Coronary artery disease in 100 diabetics with end-stage renal failure. Transplant Proc 1984 ;16:603-607
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 suppl 1):1–266
7. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, 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;32:853–906.
8. Braunwald E, Zipes DB, Libby P, Bonow RO (eds). Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine 7th edition. Elsevier's Health Sciences Co. Philadelphia USA 2005:865-85
9. Remppis A, Ritz E. Non-coronary heart disease in dialysis patients Semin in Dial 2008;21(4):319-25
10. Gibson CM, Ciaglo LN, Southard MC, Takao S, et al. Diagnostic and prognostic value of ambulatory ECG (Holter) monitoring in patients with coronary heart disease: a review. J Thromb Thrombolysis 2007; 23:135–145

11. Das M, Aronow W S, McClung JA, Beklin RN. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease, Silent Myocardial Ischemia, Complex Ventricular Arrhythmias, Atrial Fibrillation, Left Ventricular Hypertrophy, Mitral Annular Calcium, and Aortic Valve Calcium in Patients With Chronic Renal Insufficiency. *Cardiology in Review* 2006;14: 14–17
12. Kannel W, Abbott R. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med*. 1984;311: 1144–1147.
13. Weiner D, Ryan T, McCabe C, et al Risk of developing an acute myocardial infarction or sudden coronary death in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia. A report from the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1988, 62:1155–1158.
14. Deedwania PC, Carbajal EV Silent myocardial ischemia: a clinical perspective. *Arch Intern Med* 1991;151:2372–2382
15. Bugiardini R, Pozzati A, Borghi A et al. Angiographic morphology in unstable angina and its relation to transient myocardial ischemia and hospital outcome. *Am J Cardiol* 1991;67:460-4
16. Sharaf BL, Williams DO, Milce NJ et al. A detailed angiographic analysis of patients with ambulatory electrocardiographic ischemia: results from the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:78-84
17. Smith SC Jr, Amsterdam E, Balady GJ et al Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 2000;101:12–16
18. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108: 1263–1277
19. Holter NJ. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science* 1961;134:1214–1220.
20. Stern S, Tzivoni D. Early detection of silent ischaemic heart disease by 24-hour electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br Heart J* 1974;36:481–486

21. Langer A, Freeman M, Armstrong P. ST segment shift in unstable angina pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1989 ;13 : 1495 –1502
22. Gottlieb S, Weisfeldt M, Ouyang P, et al. Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:756–760.
23. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:65-70
24. Richard P. Lewis, Patrick T. O’Gara, Glenn Hirsch :Adult Clinical Cardiology Self-Assessment Program Book 3:Coronary Artery Disease (American College of Cardiology Foundation ABCD)2007.s:10.44-10.52.
25. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. *Am J Cardiol* 1997;80:1395-401.
26. Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes; response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:20—24.
27. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V et al. Prevalence and prognostic significance of daily life silent myocardial ischemia in middle aged and elderly subjects with no apparent heart disease; *Eur Heart J* 2005;26(14):1402-1409
28. Hedblad B, Juul-Moller S, Svensson K et al. Increased mortality in men with ST segment depression during 24 h ambulatory long-term ECG recording. Results from prospective population study ‘men born in 1914’, from Malmo, Sweden. *Eur Heart J* 1989;10:149–158.
29. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, White CW, Rao VK, Dick CD: Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1999;33: 1080–1090.
30. Dahan M, Viron BM, Faraggi M, Himbert DL, Lagallier BJ, Kolta AM, Pessione F, Le Guludec D, Gourgon R, Mignon FE: Diagnostic accuracy and

prognostic value of combined dipyridamole– exercise thallium imaging in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 255–262

31. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, Ramires JA: Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003;42: 263–268.
32. Steven Fishbane. Cardiovascular Risk Evaluation before Kidney Transplantation *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 843-5.
33. Conlon, P.J., Krucoff, M.W., Minda, S.; Schumm, D., Schwab, S.J. Incidence and long term significance of transient ST segment deviation in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 1998, 49, 236– 239.
34. Kremastinos, D.; Paraskevaidis, I.; Voudiklari, S.; Apostolou, T.; Kyriakides, Z.; Ziogiannis, P.; Toutouzas, P. Painless myocardial ischemia in chronic hemodialysis patients. A real event? *Nephron* 1992, 60, 164–170.
35. Mohiuddin K, Bali HK, and Banerjee S. Silent Myocardial Ischemia and High-Grade Ventricular Arrhythmias in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Renal Failure* 2005; 27:171–5.
36. Nakamura S, Uzu T, Inenaga T, and Kimura G Prediction of Coronary Artery Disease and Cardiac Events Using Electrocardiographic Changes During Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2000; 36: 592-599.
37. Aronow WS, Ahn C, Mercando AD, et al. Prevalence of coronary artery disease, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function. *Am J Cardiol.* 2000;86:1142–3.
38. Cice G, Di Benedetto A, D’Andrea A et.al. Sustained-Release Diltiazem Reduces Myocardial Ischemic Episodes in End-Stage Renal Disease: A Double-Blind, Randomized, Crossover, Placebo-Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 1006–1011.
39. Ramirez G, Brueggemeyer C, Newton J. Cardiac arrhythmias on hemodialysis in chronic renal failure patients. *Nephron.* 1984;36:212–218.
40. D’Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE, et al. Application of the ambulatory 24-hour electrocardiogram in the prediction of cardiac death in dialysis patients. *Arch Intern Med.* 1988;148:2381–2385.

41. Narula AS, Jha V, Bali HK, Sakhuja V, Sapru RP. Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during hemodialysis. *Ren Fail.* 2000;22:355–368.
42. Pochmalicki G, Jan F, Fouchard I et.al Frequency of painless myocardial ischemia during hemodialysis in 50 patients with chronic kidney failure *Cardiologia.* 1994 ;39(9):629-32.
43. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in clinical routine (rew).*Heart* 2006;92:843-9.
44. Daniels LB, Maisel AS.Natriuretic peptides.*JACC* 2007; 25 (18):2357-68.
45. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976–982.
46. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
47. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puchendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2001;39:571–588.
48. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–7.
49. Swedberg K,Clelan J,Dorgie H et al.Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure .Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology.*Eur Heart J.*2005 ;26(11):1115-40.
50. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J.* 1996;132:101–107.
51. 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;345:1014–1021.
52. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:552– 8.

53. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105: 2392–7.
54. Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:757–63.
55. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, et.al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:35– 44.
56. Haug C, Metzele A, Steffgen J, Grunert A. Changes in brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations during hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Horm Metab Res* 1994;26:246 –9.
57. Dastoor H, Bernieh B, Boobes Y et al. Plasma BNP in patients on maintainance hemodialysis:A guide to management? *J of Hypertension* 2005;23:23-8.
58. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. CREED Investigators. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59:1559–1566.
59. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA et al. CREED Investigators. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients.*J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1508–1515.
60. Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic haemodialysis patients: influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:1201–1208.
61. Osajima A, Okazaki M, Kato H, et al.Clinical Significance of natriuretic peptides and cyclic GMP in haemodialysis patients with coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2001;21:112-119.
62. Niizuma S, Iwanaga Y,Yahata T et al.Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stable coronary artery disease in chronic haemodialysis patients.*Nephrol Dial Transplant*.2008 Aug 31 (Epub ahead of print)

63. Davidson NC, Pringle SD, Pringle TH et al. Right coronary artery stenosis is associated with impaired cardiac endocrine function during exercise. *Eur Heart J* 1997;18:1749–1754.
64. Goetze JP, Gore A, Moller CH et al. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression *FASEB J*. 2004 Dec;18(15):1928-30.
65. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J*. 2003 Jun;17(9):1105-7.
66. Hopkins W, Chen Z, Fukaguwa N et al. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 2004;109:2872–2877.
67. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH et al. Detection of exercise induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1980-7.
68. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Lond)*. 1995; 88:551–556.
69. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB et al. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation*. 2003;108(24):1987-92.
70. Asada J, Tsuji H, Iwasaka T et al. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide levels in predicting dobutamine-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2004;93(6):702-4.
71. Rana BS, Daviers JJ, Band MM et al. B-type natriuretic peptide can detect silent myocardial ischaemia in asymptomatic type 2 diabetes. *Heart* 2006; 92(4): 916-20.
72. Wong KY, Mc Swiggan S, Kennedy NS et al. B-type natriuretic peptide identifies silent myocardial ischaemia in stroke survivors. *Heart* 2006;92(4): 487-9.
73. Nakamura T, Sakamoto K, Yamano T et al. Increased plasma brain natriuretic peptide level as a guide for silent myocardial ischemia in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 ;39 (10): 1657 -63.
74. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90:762-8.

75. Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomised to medical therapy or revascularisation. The ACIP investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:594-605.
76. Daviers RF, Goldberg AD, Forman S et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow up: Outcomes of patients randomised to initial strategies of medical therapy versus revascularisation. *Circulation* 1997;95:2037-43.
77. Hess OM, Schneider J, Nonogi H, et al. Myocardial ischemia and structure in patients with exercise-induced ischemia. *Circulation*. 1988; 77:967–977.
78. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358– 367.
79. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450–8.
80. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. The clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler- catheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788-1794.
81. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur HeartJ* 2007, 28(20):2539-2550.