

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOMPANSE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI
OLGULARINDA NT-PRO BNP İLE ATRİAL İLETİ
SÜRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

UZMANLIK TEZİ

Kasım - 2015

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOMPANSE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLGULARINDA
NT-PRO BNP İLE ATRİAL İLETİ SÜRELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Hikmet TEKÇE

Kasım- 2015

ÖNSÖZ

Tez araştırmamı destekleyen, yapımı ve yazımı sırasında katkı, yardımlarını ve hoşgörüsünü esirgemeyen ve tezin her aşamasında fikir ve görüşlerinden yararlandığım, meslek hayatımda ufkumu genişleten ve bana yol gösteren sevgili hocam Doç. Dr. Hikmet TEKÇE' ye gerçekten çok şey borçluyum ve desteği için sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, hekimlik sanatının ve iç hastalıklarının temel ilkelerini öğrendiğim, asistanları olmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Haluk ŞAVLI olmak üzere çok değerli anabilim dalı hocalarımız (alfabetik sırayla) Doç. Dr. Aytekin ALÇELİK, Doç. Dr. Gülali AKTAŞ, Doç. Dr. Mevlüt KURT, Doç. Dr. Muhittin ERTİLAV, Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK' e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız tüm asistan arkadaşlarıma, dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca gerek rotasyon görevleri gerekse dolaylı yollarla eğitimime katkı yapan diğer anabilim dallarındaki öğretim üyelerine ve tüm meslektaşlarıma; bu tezin yapım aşamasında desteklerini benden esirgemeyen biyokimya anabilim dalında görevli hocamız Yrd. Doç. Dr. Buket TEKÇE' ye ve kardiyooloji anabilim dalından Prof. Dr. Mehmet YAZICI, Doç. Dr. Alim ERDEM ve Uzm. Dr. Mehmet ÖZYAŞAR'a çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan annem ve babama, pamuk anneanneme, kardeşlerime, canımdan çok sevdiğim eşime ve biricik oğluma hep yanımda oldukları için sonsuz teşekkürler.

Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN, 2015

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	ii
Özet	v
Abstract	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. KBH Tanım.....	3
2.1.1. KBH Epidemiyoloji	4
2.1.1. KBH Etyoloji	5
2.1.1. KBH Patofizyoloji.....	6
2.1.1. KBH Klinik Bulguları	7
2.1.1. KBH Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri	8
2.2. KBH’ da Kardiyovasküler Hastalıklar	9
2.2.1. KBH ve Kardiyovasküler Hastalıkların İlişkisi	9
2.2.1. KBH ve Hipertansiyon İlişkisi	11
2.2.1. KBH ve Hipervolemi İlişkisi	13
2.3. Brain Natriüretik Peptid ve NT-pro BNP	14
2.3.1. Brain Natriüretik Peptid ve NT-pro BNP Yapısı	14
2.3.2. Brain Natriüretik Peptid ve NT-pro BNP Salınımı	15
2.3.3. Brain Natriüretik Peptid ve NT-pro BNP Genel Etkisi.....	16
2.3.4. Brain Natriüretik Peptid ve NT-pro BNP Kardiyovasküler Etkileri	16
2.4. KBH ve Atrial İleti Süreleri	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışma dizaynı ve Hastalar	20
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme	21
3.3. Dışlama Kriterleri	22
3.4. İstatistiksel İncelemeler	23
4. BULGULAR	24
4.1. Klinik, Laboratuvar ve Ekokardiyografik Verilerin Analizi	24
4.2. NT-pro BNP Düzeyleri ile Klinik ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkinin Analizi	27

4.3. NT-pro BNP Düzeyleri ile Konvansiyonel Ekokardiyografik Bulgular Arasındaki ilişkinin İstatistiksel Analizi	28
4.4. NT-pro BNP Düzeyleri ile Atrial İleti Süreleri Arasındaki İlişkinin Analizi	30
4.5. Atrial İleti Sürelerinin Klinik ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkinin Değerlendirilmesi... ..	30
4.6. Atrial İleti Sürelerinin Ekokardiyografik Parametrelerle İlişkinin Değerlendirilmesi... ..	32
5. TARTIŞMA	34
6.SONUÇ	40
7.KAYNAKLAR	41
8. TABLOLAR DİZİNİ	52
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	53
10. SİMGELER VE KISALTMALAR	54

ÖZET

Kompanse Kronik Böbrek Hastalığı Olgularında NT-pro BNP ile Atrial İleti Süreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı kompanse dönemdeki kronik böbrek hastalığı olgularında N-terminal pro BNP (NT-pro BNP) ile atrial iletim süreleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya alınma kriterlerine sahip olan altmış kompanse dönemdeki kronik böbrek hastasının NT-pro BNP düzeyleri ve rutin biyokimyasal laboratuvar testleri çalışıldı. Konvansiyonel ekokardiyografi yapılarak standart ekokardiyografik ölçütleri elde edildi. Doku doppler ekokardiyografi yöntemi ile atrial iletim süreleri hesaplandı. Sonuçlar arasındaki istatistiksel ilişki analiz edildi.

Bulgular: NT-pro BNP düzeylerinin sol intraatrial ve interatrial iletim süreleri ile belirgin korelasyonunun olduğu, ayrıca standart ekokardiyografik belirteçler ile de anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edildi. Sol intraatrial iletim süreleri ile hipervoleminin göstergesi olarak kabul edilen ekokardiyografik bulgular arasında oldukça anlamlı düzeyde ilişki saptandı.

Sonuç: Literatürden anlaşılabildiği kadarıyla bu çalışma, kompanse KBH hastalarında NT-pro BNP düzeyleri ile atrial iletim süreleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Söz konusu bu ölçütler arasındaki anlamlı ilişkinin varlığı, bu hasta popülasyonunda sıvı yüklenmesinin bir bulgusu olarak bilinen NT-pro BNP’ deki artışın, kardiyak elektrofizyolojideki olumsuz değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. KBH’ lı olgularda hipervolemi kardiyovasküler prognozu olumsuz olarak etkileyen atrial iletim anormallikleri ve bozulmuş ekokardiyografik ölçütlerin ortak bir fizyopatolojik paydası olabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, NT-pro BNP, atrial iletim süreleri, hipervolemi

ABSTRACT

The Association Between NT-pro BNP and Atrial Conduction Times in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients

Aim: The aim of this study is to identify the association between N terminal pro brain natriuretic peptid (NT-pro BNP) and atrial conduction times and mechanical functions in predialysis chronic kidney disease (CKD) patients.

Materials and methods: Sixty compensated chronic kidney disease patients enrolled in this study. NT-pro BNP levels and other routine biochemical laboratory parameters are studied. Conventional echocardiography performed to obtain standard echocardiographic parameters. Atrial conduction times are measured by tissue doppler echocardiography. The associations between results were analysed.

Results: NT-pro BNP levels were correlated with left intraatrial and interatrial conduction times significantly. Similarly, the same correlation was detected between NT-pro BNP levels and standard echocardiographic parameters. Another important result of this study was evidence of a significant relationship demonstrated between left intraatrial conducting time and standard echocardiographic parameters which predicts hypervolemia.

Discussion: To our knowledge this is the first study in literature which identified the relationship between NT-pro BNP and atrial conduction times and mechanical functions in the predialysis CKD patients. According to present results, we think that the increase in NT-pro BNP, which is considered as a marker of hypervolemia, may be a consequence of deterioration in cardiac electrophysiologic parameters in CKD patients. We also claim that, hypervolemia, which worsen cardiovascular prognosis, may be a common physiopathological consequence of atrial conduction abnormalities and deterioration in echocardiographic parameters.

Key words: Chronic kidney disease, NT-pro BNP, atrial conduction time, hypervolemia.

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). KBH' da kardiyovasküler hastalıklar (KVH) oldukça sık görülmekte olup morbidite ve mortalitede oldukça etkin bir role sahiptirler. KBH hastalarında KVH' lar çok çeşitlilik göstermektedir (2). Sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, periferik damar hastalıkları, kardiyak aritmiler ve ani ölüm bunların başlıcalarıdır.

Sol ventrikül hipertrofisi (LVH), KBH' da mortalitenin güçlü bir ön görücüsüdür (3,4). KBH hastalarında LVH' nin erken tespiti mortalitenin önlenmesinde ve KVH' ların riskinin belirlenmesinde önemlidir. KBH hastalarında volüm yükünde artışa kronik maruziyet sonucu meydana gelen LVH' ni ekokardiyografi ile tespit etmek mümkündür. Güncel literatürde NT-pro BNP' nin KBH hastalarında LVH' nin güçlü ön görücüsü olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur (5-8). KBH hastalarındaki NT-pro BNP artışının temel nedenleri, ekstraselüler volümdeki artış, miyokardiyal gerilme, artmış sol ventrikül basıncıdır (9). Sol ventrikül hipertrofisi, ileri KBH' daki endotelial disfonksiyon, sistolik ve diyastolik sol ventriküler yetmezlik, iskemik kardiyak hastalık gibi sebepler de bu artışa katkı sağlar.

KBH' da mortalitenin güçlü ön görücüsü olan LVH' ın yanı sıra kardiyak aritmiler de mortalite açısından oldukça önem arz etmektedir. Atrial fibrilasyon (AF) toplumda en sık görülen aritmi olup normal populasyonla karşılaştırıldığında KBH' da AF sıklığı 10-20 kat artmıştır (10,11). KBH' da AF gelişimi için risk faktörleri birçok çalışmada tanımlanmış olup, bunlar ileri yaş, kalp hastalıkları, diyaliz süresi ve sol atriyum (LA) genişlemesidir (11). AF, atriumda elektriksel ve yapısal değişikliklere sebep olarak aritmilerin gelişiminde önemli rol oynar. Bu süreç atrial remodellinge ilgilidir (12,13). LA çapı atrial remodellingin belirlenmesinde en sık kullanılan tanısal testtir. Diğer taraftan LA çapı atriyumların sadece yapısal değişikliklerini yansıtmaktadır. Oysaki literatürde son dönemde LA mekanik fonksiyonlarının da kalp hastalıkları ve aritmileri ön görmedeki önemi vurgulanmaktadır (14-16). İnteratrial ve intraatrial ileti zamanında gecikme AF gelişimi açısından ortaya konulmuş hassas elektrofizyolojik parametrelerdir. LA

ölçümünün aksine, atrial ileti zamanlarının ölçülmesi metodu, atriyumların hem elektriksel hemde yapısal remodelinginin belirlenmesine olanak tanımaktadır.

Tüm bu verilerin ışığında KBH hastalarında NT-pro BNP' nin artmış kardiovasküler mortalite ile ilişkisini izah eden mekanizmalarından birinin de kardiyak elektrofizyolojide meydana gelen değişikliklerle ilişkili olup olmadığı sorusu bu tezin temel hipotezini oluşturmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. KBH Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterizedir. KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az üç ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (17,18). Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. KBH ciddiyetine göre yapılan evrelemede 5 sınıfa ayrılmaktadır. KBH’ da KDIGO tarafından düzenlenen GFR evrelemesi tablo 2.1.1 ’ de gösterilmiştir (17).

Tablo 2.1.1. KBH’ da GFR evrelemesi

GFR kategorisi	GFR(ml/min/1.73 m2)	Terimler
G1	>90	Normal veya yüksek
G2	60-89	İlımlı azalma
G3a	45-59	İlımlıdan ortaya doğru azalma
G3b	30-44	Ortadan ciddiye doğru azalma
G4	15-29	Ciddi azalma
G5	<10	Böbrek yetmezliği

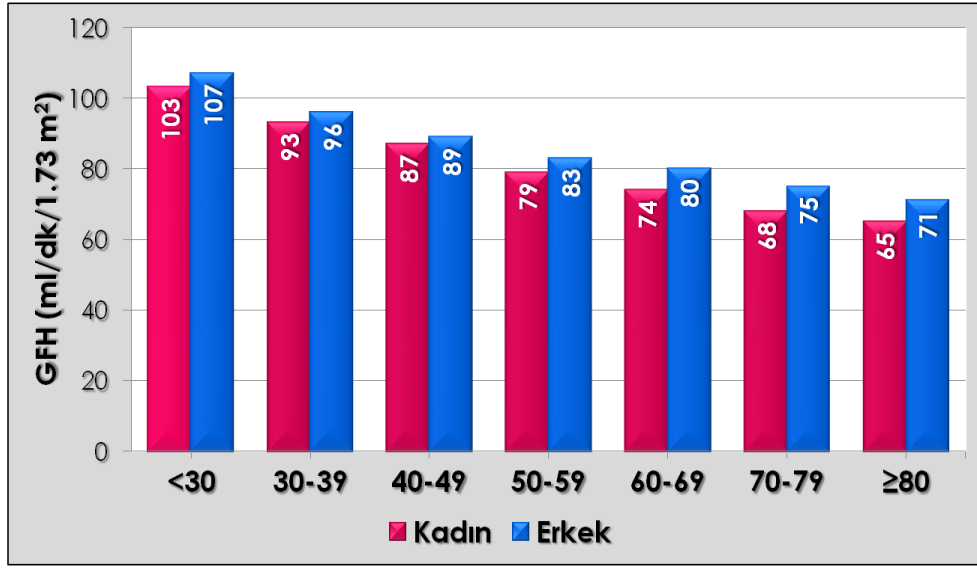
KDIGO’daki GFR evrelemesine yakın zamanda albuminüri kategorileri de eklenmiştir (17). Albuminüri, mortalite riskinde, KBH progresyonunda GFR’ den bağımsız bir risk faktörüdür (17-19). Albuminüri, genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (20). KDIGO tarafından, KBH ve albuminüri sınıflaması tablo 2.1.2’ de gösterilmiştir (17).

Tablo 2.1.2. KBH’ da albuminüri kategorileri

	Albümin ekskresyon oranı	Albümin/kreatinin oranı	Albümin/kreatinin oranı	
Sınıf	mg / 24 saat	mg / mmol	mg / gr	Terimler
A1	<30	<3	<30	Normalden ılımlıya artış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artış
A3	>300	>30	>300	Ciddi artış

2.1.2. KBH Epidemiyolojisi

CREDIT çalışması Türkiye’ de KBH prevelansının belirlendiği ilk epidemiyolojik çalışmadır (21). KDIGO tarafından KBH için belirlenen kriterleri kullanarak prevelans hesaplaması yapılmıştır. CREDIT çalışmasının verilerine göre Türkiye’ de tüm nedenlere bağlı KBH prevelansı % 15.7 olarak hesaplanmıştır. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda olarak hesaplanmıştır (kadınlarda % 18.4, erkeklerde % 12.8). Yine benzer KDIGO kriterleri ile çalışılarak KBH prevelansı Amerika Birleşik Devletlerinde NHANES 3 (1999-2004) verileri baz alınarak % 13.1 olarak hesaplanmıştır (22). Norveç’te HUNT 2 (1995-1997) verileri baz alınarak % 10.2 olarak hesaplanmıştır (23). Amerika ve Norveç verilerine göre evre 3 KBH prevelansı en yüksek prevelans olarak gösterilmiştir (Amerika’ da % 7.7, Norveç’ te % 4.2). Türkiye’ de yapılan CREDIT çalışması verilerine göre ise ülkemizde evre 1-3 KBH dağılımının neredeyse eşit dağılımlı olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, obezite ve metabolik sendromun prevelansı KBH’ da KBH olmayan kişilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. CREDIT çalışmasının verilerine göre Türkiye’deki yaş gruplarına göre glomerüler filtrasyon hızı şekil 2.1.1.’ de belirtilmiştir (21).



Şekil2.1.1. Yaş gruplarına göre GFR (GFR, Modification of Diet in Renal Disease = MDRD formülüne göre hesaplanmıştır.)

2.1.3. KBH Etiyolojisi

KBH' nın etiolojisi ülkelere göre farklılık göstermektedir. Türkiye' deki son dönem KBH etiolojisi tablo 2.1.3' de sunulmuştur (24). Buna göre % 36, 45' lik önemli bir oran ile DM açık ara etiolojide ilk sırada yer almaktadır.

Tablo 2.1.3. 2013 yılı içinde ilk renal replasman tedavisi (RRT) olarak hemodiyalize (HD) başlanıp kronik HD programına alınan hastalarda altta yatan etyolojik nedenlere göre dağılımı (Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi 2014 yılı özet raporu)

Etyoloji	Oranı(%)
DM	36.45
Tip 1 DM	4.74
Tip 2 DM	31.71
HT*	28.59
Glomerülonefrit	6.53
Polikistik böbrek hastalığı	2.64
Amiloidoz	1.55
Tübülointerstisyel nefrit	1.16
Renal vasküler hastalık	1.07
Diğer	8.46
Etyolojisi bilinmeyen	13.55
Toplam	100

* HT'nin primer değil, sekonder olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

2.1.4. KBH Patofizyolojisi

KBH gelişimi, herhangi bir sebeple hasarın başlamasını takiben glomerüllerin azalmasıyla sonuçlanır. KBH' da ilerleyici nefron kaybı; su, elektrolit ve pH dengesinde bozukluklara, böbrekle atılan artık ürünlerin birikmesine, bazı hormonların (eritropoetin, aktif D vitamini gibi) üretiminde ve metabolizmasında bozukluklara yol açar.

GFR azalmasına karşı kompensatuar mekanizmalar uyarılır; nefronlarda hipertrofi ve hiperfiltrasyon meydana gelir (25). Glomerüler hiperfiltrasyona bağlı olarak nefronlarda GFR artışı ve intrakapiller basınç artışı sonucu nefronlarda glomeruloskleroz olur. Nefron kaybına neden olan diğer faktörler; kronik böbrek hastalığının primer nedenin sürmesi, proteinüri, tübülointerstisyel lezyonlar, hiperlipidemi, böbreğe zarar verebilen akut durumlar (kontrast nefropatisi, aminoglikozit toksisitesi gibi) olarak sıralanabilir.

2.1.5. KBH Klinik Bulguları

Son dönem böbrek yetmezliği gelişene kadar hastalar genellikle asemptomatiktir. İleri dönem KBH’ da kırılganlık, güçsüzlük, uykusuzluk, konsantrasyon güçlüğü, bulantı ve kusma gibi nonspesifik semptomların yanında komplikasyonlara bağlı semptomlar ortaya çıkar (26). KBH’nın klinik belirti ve bulguları tablo 2.1.4’ de belirtilmiştir (26).

Tablo 2.1.4. Kronik böbrek hastalığının klinik belirti ve bulguları

Sıvı-Elektrolit Bozukluğu	Hipervolemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperpotasemi
Sinir sistemi	Stupor, koma, uyku bozuklukları, polinöropati, kramp, yorgunluk
Hematoloji ve immün sistem	Anemi, kanama, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, ödem, kardiyomiyopati, aterosklerozis
Pulmoner sistem	Plevral sıvı, pulmoner ödem
Cilt	Kaşıntı, yara iyileşmesinde gecikme, solukluk, tırnak atrofisi, döküntü
Metabolik	Glikoz intoleransı, hiperlipidemi, büyüme geriliği, impotans
Endokrin	Hiperparotroidi, amiloidoz, D vitamini bozuklukları
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi

2.1.6. KBH Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

Hastalarda GFR' deki azalmanın göstergesi olan üre ve kreatinin artışına ek olarak, özellikle tedavi uyumu iyi olmayan hastalarda anemi, hiperparatiroidi, hiponatremi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipermagnezemi ve hiperürisemi görülebilir. KBH' nin ileri evrelerinde genellikle anyon açığının artmış olduğu bir metabolik asidoz görülür.

Böbrek ultrasonografisi (USG) ile değerlendirme yararlıdır. USG' de simetrik olarak küçük (<8,5 cm) böbreklerin görülmesi KBH' ı desteklemekle birlikte DM, amiloidozis, polikistik böbrek hastalığı gibi böbrek boyutunun küçülmediği istisnai durumlar da mevcuttur. USG dışında böbrek sintigrafisi, MR anjiyografi, renal arter doppler USG, BT gibi radyolojik yöntemlerle hem etyolojiye yönelik hem de tanısal ileri tetkik imkanları sunabilir.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem GFR'nin tespiti için yapılan değerlendirilmedir. GFR günümüzde birçok yöntemle ölçülebilmektedir (27,28). Glomerüler filtrasyon değerinin ölçülmesinde serum kreatinin düzeyi, 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi, Cockcroft-Gault ve Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülleri sık kullanılan yöntemlerdendir. Klinik pratikte en sık kullanılan GFR hesaplama yöntemi olan Cockcroft-Gault formülünde serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır:

Kreatinin klirensi= $(140 - \text{Yaş}) \times (\text{İdeal kilo}) (\text{ml/dakika}) / \text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 72$ olarak hesaplanır ve kadınlarda çıkan değer 0.85 ile çarpılır. Sofistike yöntemlerle ölçülen kreatinin klirensi ile korelasyonunun oldukça iyi olduğu birçok çalışmada ortaya konulmuştur (29,30).

2.2. KBH' da Kardiyovasküler Hastalıklar

2.2.1. KBH ve Kardiyovasküler Hastalıkların İlişkisi

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), KBH' da oldukça yüksek oranda görülmekte olup SDBH' da bu oranın % 50-70 civarında olduğu öngörülmektedir (31). Genel popülasyonla kıyaslandığında SDBH' da kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite 15-30 kat daha fazladır (32). 2014 yılının registry verilerine göre hemodiyaliz hastalarında en sık ölüm nedenini % 53 oranı ile kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır (24). Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm nedenleri ise tablo 2.2.1 ' de sunulmuştur (24).

Tablo 2.2.1. 2013 yılında kardiyovasküler nedenlerle ölen diyaliz hastalarında ölüm nedenleri

2013 yılında kardiyovasküler nedenlerle ölen SDBH hastalarında ölüm nedenleri	Oranı (%)
İskemik kalp hastalığı	26,52
Kalp yetersizliği	23,66
Ani ölüm	15,61
Diğer	34,21
Toplam	100,00

GFR' deki azalma kardiyovasküler mortalite, morbiditenin ve tüm nedenli mortalitenin bağımsız bir ön görücüsüdür (33). SDBH olguları kadar diyalize girmeyen kompanse KBH hastaları da kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle oluşabilecek erken ölüm için beklenenin üzerinde bir riskle karşı karşıyadırlar. Kompanse KBH hasta sayısı diyalizdekilere oranla oldukça fazladır ve dolayısıyla KVH komplikasyonların gelişimi açısından bu hasta grubu oldukça ciddi risk altındadır.

Bazı çalışmalarda kompanse KBH hastalarındaki KVH prevelansı değerlendirilmiştir. Foley ve arkadaşlarının (34) yaptığı prospektif çalışmada, 433 hasta renal replasman tedavisi başlangıcında ve sonrasındaki 10 yıl boyunca

izlenmiştir. Hastalardaki KVH prevalansının henüz başlangıçta bile yüksek olduğu belirtilmiş ve hastaların % 14.1' inde koroner arter hastalığı (KAH), % 18.8' inde anjina pectoris, % 30.8' inde konjestif kalp yetmezliği (KKY), % 7.4' ünde ritim bozuklukları, % 8.4' ünde periferik vasküler hastalık tespit edilmiştir. Hastaların % 43.9' unda ise bunlardan en az birinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada diyaliz tedavisi başlangıcında hastalardaki KVH görülme sıklığının artmış olması KVH' ların KBH' nin henüz daha erken safhalarından itibaren başladığını düşündürmektedir.

KBH' da görülen kardiyovasküler hastalıklar çok geniş spektrumlu olup; sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, periferik damar hastalıkları, kardiyak aritmiler ve ani ölümü içermektedir (2).

KBH' da KVH' a bağlı geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri tanımlanmıştır. KBH' da geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri tablo 2.2.2' de belirtilmiştir (1).

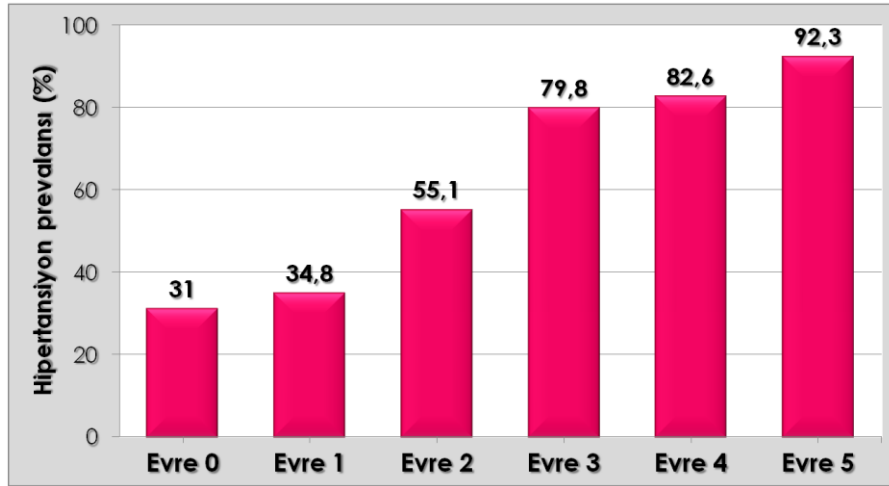
Tablo 2.2.2. KBH' da geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri

Geleneksel risk faktörleri:	Geleneksel olmayan risk faktörleri:
İleri yaş	Albuminüri
Erkek cinsiyet	Homosistein
Hipertansiyon	Lipoprotein a ve Apo A izoformları, lipoprotein artıkları
Yüksek LDL kolesterol	Anemi
Düşük HDL kolesterol	Anormal kalsiyum/fosfat metabolizması
Diyabetes mellitus	Aşırı hücre dışı sıvı yükü
Sigara	Elektrolit bozuklukları
Fiziksel inaktivite	Oksidatif stres
Menapoz	İnflamasyon
Kardiyovasküler hastalık	Malnutrisyon
Aile öyküsü	Trombojenik faktörler
Sol ventrikül hipertrofisi	Uyku bozuklukları
	Nitrik oksit/endotelin oranındaki değişim

Levy ve arkadaşları (35), Framingham Kalp Çalışması'na katılmış 6223 kişiyi 15 yıl boyunca izlemiş, hastalarda (erkeklerin % 9' unda, kadınların da % 8' inde) çalışma başlangıcında hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin değeri erkeklerde 1.5-3 mg/dl, kadınlarda ise 1.4-3 mg/dl) olduğunu saptamışlardır. Hafif derecede böbrek yetmezliği olan grupta KVH prevalansı % 20 olup, bu gruptaki hastaların KVH için tanımlanmış geleneksel risk faktörlerine daha fazla sahip olduğu tespit edilmiştir. KVH ve risk faktörlerinin bu hasta grubundaki yüksek prevalansı, aynı risk faktörlerinin KBH gelişiminde de etkili olduğunu göstermektedir. KVH gelişiminin önlenmesi için KBH' nın erken dönemlerinden itibaren risk faktörlerinin belirlenerek mümkünse kontrol altında tutulması gerektiği bu çalışma ile gösterilmiştir.

2.2.2. KBH ve Hipertansiyon ilişkisi

KBH hastalarında HT yaygın olarak görülmektedir. GFR' nin azalmasıyla birlikte HT prevalansı giderek artar (21). CREDIT çalışmasında Türkiye' deki KBH hastalarının evrelerine göre HT sıklığı şekil 2.2.1' de gösterilmektedir (21).



Şekil 2.2.1. Türkiye' deki KBH hastalarında evrelerine göre HT sıklığı

KBH'da sıklığı ve şiddeti artan HT, KVH' a bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından sorumludur. Kontrolsüz hipertansiyon, böbrek yetmezliğine

neden olmanın yanında böbrek yetmezliği progresyonunu hızlandırmaktadır (36). Ancak yapılan çalışmalarda KBH' da HT kontrolünün iyi sağlanamadığı gösterilmiştir. Dhakal ve arkadaşları (37), 96 KBH' lı hastanın % 67' sinde sistolik kan basıncını 150 mm Hg' dan yüksek ve diyastolik kan basıncını 90 mm Hg' dan yüksek olarak saptamışlar ve sonuçta KBH hastalarında HT' nin iyi kontrol edilemediğini ortaya koymuşlardır. Hipertansiyon kontrolü KBH' da kardiyovasküler hastalık insidansının azaltılmasında oldukça önemlidir. Ancak KBH' da hipertansiyon patofizyolojisinin kompleks, multifaktoriyel ve tam olarak anlaşılamaması nedeni ile hastaların çok azında kan basıncı kontrolü sağlanabilmektedir. KBH' da hipertansiyonun başlıca risk faktörleri; ekstrasellüler volüm artışı ve sodyum alımıdır (38). Ekstrasellüler volümün kontrolü kan basıncının normal aralıkta olmasını sağlar. Sodyum alımı ekstrasellüler volüm artışına ve kan basıncı artışına sebep olur. Kardiyak outputta geçici artışa ve total periferik dirençte artışa sebep olur. Sodyum hipervolemiden bağımsız mekanizmalarla da KBH' da kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunabilir. Sodyum yüklenmesinin Na / K ATP' az pompasını inhibe ettiği, bunun ise intrasellüler sodyum ve kalsiyum konsantrasyonunun artışına ve hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (39). Diyetteki tuz alımının ve volümün sıkı kontrolü ile HT kontrolü sağlanarak KBH' da hipertansiyona bağlı KVBH' ın mortalitesinin azaltılabileceği bildirilmektedir. Blumberg ve arkadaşları (40) tarafından yapılan bir çalışmada KBH'da hipertansiyonun, volüm yükünün düzeltilmesi ile kontrol altına alınabileceği gösterilmiştir. Grekas ve arkadaşlarının (41) SDBH olan olgularda HT patofizyolojisini değerlendirdikleri bir çalışmada, hastaların % 90' ında sodyum ve volüm yükü tespit etmiş, geri kalan % 10 hasta grubunda ise yüksek renin aktivitesi saptanmıştır. Esansiyel HT ve tuz alımı arasındaki ilişki epidemiyolojik (42), uzun izlem çalışmaları (43) ve hayvan deneyleriyle (44) gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tuz alımı arttıkça HT riskinde anlamlı oranda artış tespit edilmiş olup; hastalarda tuz alımı azaltılarak HT kontrolü ve HT bağlı komplikasyonlarda azalma görülmüştür (45).

2.2.3. KBH ve Hipervolemi İlişkisi

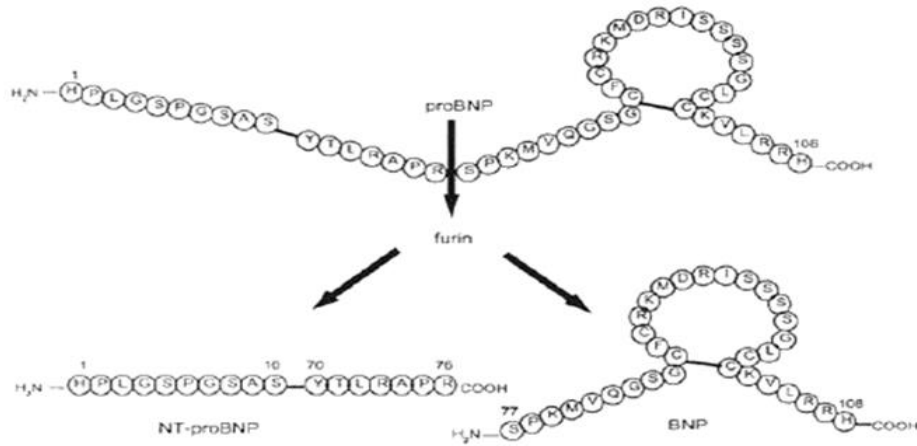
Hipervolemi, KBH’ da mortalitenin bağımsız ve güçlü bir predüktörüdür (46). Hacim yüklenmesi “eksantrik” hipertrofi ile kendini gösterir (47). Sistolik kan basıncı çoğunlukla volüm bağımlıdır, tekrarlayan volüm yüklenmeleri sol ventrikül dilatasyonu ve sol ventrikül hipertrofisine sebep olarak erken ölümlere neden olur (3). Sol ventrikül hipertrofisi (LVH), KBH’ da mortalitenin güçlü bir ön görücüsüdür. LVH, ani ölüm riskinde % 60 ve inme riskinde iki kattan daha fazla bir risk artışıyla ilişkilidir (4). Foley ve arkadaşları (48) yaş, diyabet, hemoglobin, iskemik kalp hastalığı ve serum albümin düzeyi için ayarlama yapıldıktan sonra ortalama arter basıncında her 10 mm Hg’ lık artışın progresif konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, de novo iskemik kalp hastalığı ve de novo konjestif kalp yetmezliği gelişimi ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Çalışmalarda KBH hastalarının % 70’ inden fazlasında diyaliz tedavisinin başlangıcında sol ventrikül hipertrofisi saptandığı ve zaman içinde bu hasta grubunda sol ventrikül hipertrofi sıklığının arttığı gösterilmiştir (34, 39).

KBH hastalarında volüm yüküne kronik maruziyete bağlı olarak gelişen LVH’nin ekokardiyografi ile tespit edebilmesi mümkündür (34). KBH’ da volüm durumunu değerlendirmek için konvansiyonel ekokardiyografik bulguların yanında birçok çalışmada biyoimpedans analiz veya inferior vena cava çapı kullanılmıştır (49-51). Bununla birlikte söz konusu tüm bu yöntemler pratik değildir ve pek çok ünite de rutin kullanımın dışında kalmaktadır. Bu nedenle günümüzde bu hasta popülasyonunda volüm durumunu değerlendirmek için yeni biyomarkernlara gereksinim duyulmaktadır.

2.3. Brain Natriüretik Peptid ve NT-pro BNP

2.3.1. Brain Natriüretik Peptid ve NT-pro BNP Yapısı

Brain Natriüretik Peptid (BNP), vazoaktif hormonlar olarak bilinen natriüretik peptid ailesinin üyesidir. Nörohumoral olarak aktive olduğu zaman, böbrek ve sistemik damarlar üzerindeki doğrudan etkileri ile kan basıncının düzenlenmesinde ve volüm dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar (52,53). BNP ilk kez 1988 yılında domuz beyninden izole edilmiştir (54). Daha sonra sol ventrikül duvar stresinin artmasına yanıt olarak büyük ölçüde ventriküllerde sentezlenip salgılandığı gösterilmiştir (55). Pro-BNP, 108 aminoasitten (aa) oluşan bir vazoaktif peptiddir. Sekrete edildikten sonra 32 aa'lık aktif formu olan BNP ve 76 aa'lık inaktif formu olan NT-pro BNP oluşmaktadır. İki adet Natriüretik Peptid Reseptörü [A (NPR-A) ve B (NPR-B)] vardır. Dolaşıma geçtikten sonra natriüretik peptid reseptör tip A ile etkileşen BNP intrasellüler cGMP artışını sağlayarak değişik biyolojik etkilere yol açar (56,57). NT-pro BNP ve BNP'nin klirensi ve yarı ömürleri farklıdır. BNP natriüretik peptid tip C reseptörüne bağlanarak ve nötral endopeptidazlarla enzimatik yıkılıma uğrayarak plazmadan temizlenir. Nötral endopeptidazlar böbrekte bulunduğu halde GFR, BNP eliminasyonunda sadece minör bir role sahiptir. BNP'nin yarı ömrü 20 dk iken NT-Pro BNP'nin yarı ömrü 120 dakikadır (58). Pro BNP'den BNP ve NT-pro BNP oluşum şeması şekil 2.3.1'de gösterilmiştir (55).

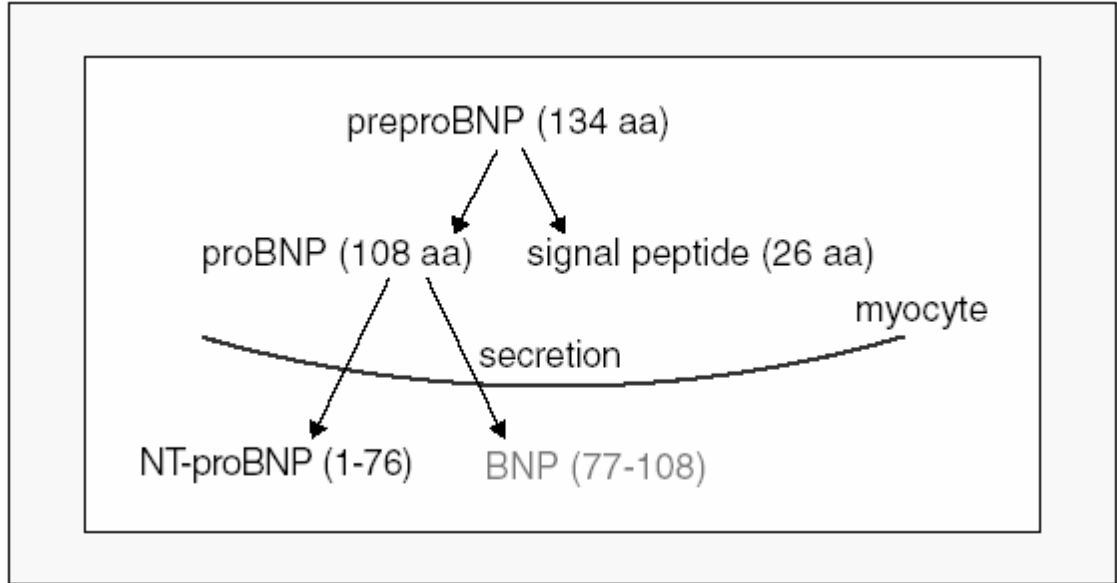


Şekil 2.3.1. Pro- BNP' den BNP ve NT-pro BNP oluşum şeması

2.3.2. Brain Natriüretik Peptid ve NT-pro BNP Salınımı

BNP ve NT-Pro BNP' nin sentez ve sekresyonundaki major stimulus, artmış sol ventrikül duvar basıncıdır. Sol ventriküldeki duvar basıncı, volum artışına, basınç artışına ve artmış duvar gerilimine bağlı olarak artar. Ayrıca kalp hızında artış, glukokortikoidler, tiroid hormonlar, endotelin 1 ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir.

Genel popülasyonda yapılan bir çalışmada natriüretik peptidlerin artışının, yaş ve cinsiyet bağımlı olduğu, ileri yaşta ve kadın cinsiyette seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (59). Bu yüzden, yaş ve cinsiyete bağlı olarak normal değerler değişmektedir. Sağlıklı genç yetişkinlerin % 90' ının BNP düzeyi < 25 pg/ml ve NT-Pro BNP düzeyi $\leq$ 70 pg/ml' dir (60). BNP'nin kardiyak miyositlerden salınımı şeması şekil 2.3.2' de gösterilmiştir (55).



Şekil 2.3.2. Brain natriüretik peptidin (BNP) kardiyak miyositlerden sekresyonu (aa= aminoasit, NT-pro BNP= N-terminal pro BNP)

2.3.3. BNP ve NT-pro BNP Genel Etkisi

Natriüretik peptitler renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin doğal antagonistleridir. Mineralokortikoid ve tuz uyarımlı hipertansiyon ve volüm yüklenmesine karşı vücudun savunmasında yer alarak kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesini sağlarlar (61,62). Natriüretik Peptitler (NP); aşırı su ve tuz tutulmasını, vazokonstriktör peptitlerin sentezlenmelerini, etkilerini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunurlar. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin de vazopresin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu arttırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık natriüretik peptitler, kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler. Periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriüzezi arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar.

Natriüretik peptitler, böbrek üzerinde natriüretik ve diüretik etkilidirler. Özellikle ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki yaparlar. Glomerülde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstrüksiyonu oluşturarak GFR' yi arttırırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını arttırır. Aynı zamanda renin, anjiotensin-II ve aldosteron düzeylerini baskırlar (63).

2.3.4. KBH' da BNP ve NT-pro BNP Kardiyovasküler Etkileri

BNP ve NT-pro BNP, KKY tanısında ve akut koroner sendromlarda kullanılan prognostik belirteçlerdir. Hasta başı testi olarak kullanılabilmesi, klinik kolaylık sağlar. 100 pg/ml' nin altındaki BNP düzeyi, 300 pg/ml' nin altındaki NT-pro BNP düzeyi KKY' nde yüksek negatif prediktif değere sahiptir (64). BNP ve NT-pro BNP akut dekompanse KKY' nin kısa süreli tedavisinin etkinliğinin ayarlanmasında da kullanılırlar. Ani kardiyak ölüm tahmininde bağımsız ve güvenilir bir belirteçlerdir. Yapılan çalışmalarda NT-pro BNP' nin KKY' nde hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak tanısıl, ani kalp ölümünde prediktif ve akut

koroner sendromda BNP kadar prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (64). Hatta 164 dekompanse KKY hastasının yatışında ve taburculuğunda NT-pro BNP ve BNP değerlerinin kardiyak mortalite ve taburculuğu takip eden 90 gün içinde tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada NT-pro BNP' nin tüm nedenlere bağlı mortalitede BNP' den daha önemli bir yol gösterici olduğu tespit edilmiştir (65).

Plazma natriüretik peptit düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi KBH' da da artış gösterdiği bilinmektedir. Üremi nedenli kronik diyaliz bağımlısı hastalarındaki yüksek plazma BNP düzeyleri nedenleri; hücre dışı sıvı artışı, beraber seyreden kardiyak hastalık, azalmış renal natriüretik peptit klirensi olarak sayılabilir (66). Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin KBH' da da görölmesi, sıklıkla birlikte görölün bu iki hastalık için sürpriz sayılmamaktadır. KBH ve KKY' nin birbirlerinin progresyonunu arttırarak kısır bir döngü şeklinde kardiyak ve renal fibrozisi arttırdıkları düşünölmektedir. Nitekim diyaliz sonrasında serum BNP düzeyinin azalması, sol ventriköl duvar geriminin azalmasına işaret edebilir (67). Kompanse KBH ve SDBH' da hem plazma BNP hemde NT-pro BNP düzeyleri artmış olarak saptanır (68). Bu artışın ciddi LVH ve sistolik disfonksiyonla güçlü ilişkisine bağlı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. SDBH olgularındaki BNP ve NT-pro BNP artışı, renal fonksiyonlardan bağımsız bir şekilde aynı zamanda miyokardiyal iskemi ve koroner arter hastalığının ciddiyetini de yansıtır (68). Takami ve arkadaşlarının (69) yaptığı bir çalışmada prediyaliz KBH hastalarında BNP ve sol ventriköl volümü arasında, böbrek yetmezliğinin evresinden bağımsız bir ilişki gösterilmiştir. Sonuçta prediyaliz hasta kohortunda NT-pro BNP düzeylerinin renal fonksiyonlardan bağımsız bir şekilde hipervolemiyi predikte ettiği ortaya konulmuştur.

BNP ve NT-pro BNP, KBH' da kardiyak mortalite ve kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabilecek biyomarkerlardır (8). BNP ve NT-pro BNP, KBH' da kardiyovasküler hastalık ve risk profilini belirlemede EKO ile yardımcı olarak kullanılabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (8). Yapılan bir çalışmada sol ventriköl sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografik inceleme planlanmış olan olgularda eş zamanlı BNP düzeyine bakıldığında olguların yarısında sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (70). BNP düzeyi bu hastalarda normal

sistolik fonksiyonlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (328 pg/ml karşılık 30 pg/ml, $p<0.001$). Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu daha önceden gösterilmiş olan gruptaki hastaların hepsinde anormal ekokardiyografik bulgular saptanmış ve bu grupta BNP düzeyi çok daha yüksek bulunmuştur (545 pg/ml).

3.4. KBH ve Atrial İleti Süreleri

Kronik böbrek hastalığı olgularında kardiyak ritim anormallikleri geniş varyasyonlar göstermekte olup, bu hastalarda görülen en sık aritmi türü atrial fibrilasyondur (AF) (71). KBH' da normal popülasyona göre AF görülme sıklığı 10-20 kat artmıştır (10,11). AF bu hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (72). Son dönemlerde hipertansiyona bağlı gelişen sol ventrikül hipertrofisi sonucu atrial dilatasyon ve/veya fibrozisin atrial fibrilasyon gelişiminde önemli olduğu bildirilmiştir (73,74). Framingham ve bazı benzer çalışmalarda yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları ve sol atrium genişlemesi gibi AF gelişimindeki bağımsız risk faktörleri gösterilmiştir (75,76). KBH hastalarında da yaş, kalp hastalıkları, diyaliz süresi ve LA genişlemesi AF gelişimindeki risk faktörleri olarak gösterilmişlerdir (11).

AF oluşumunda atriumda meydana gelen elektriksel ve/veya yapısal değişiklikler temel patogenezi oluşturmaktadır (77). Atrial remodellingin değerlendirilmesinde sol atrium çapının ölçülmesi en yaygın kullanılan tanı aracıdır. Ancak zaman içerisinde atrial remodellingi daha hassas olarak değerlendirebilmek için yeni parametrelere gereksinim duyulmuştur. Bu noktadan hareketle son dönemlerde LA hacmi ve mekanik fonksiyonları kardiyak hastalık ve aritmilerin ön görülmesinde potansiyel göstergeler olarak tanımlanmıştır. İnteratrial ve intraatrial ileti zamanında gecikme, AF gelişimi açısından ortaya konulmuş hassas elektrofizyolojik parametrelerdir. LA ölçümünün aksine, atrial ileti zamanlarının ölçülmesi metodu, atriumların hem elektriksel hemde yapısal remodelinginin belirlenmesine olanak tanımaktadır (78). Bu amaç doğrultusunda son dönemde AF'nin predikte edilebilmesi için doku doppler ekokardiyografi ölçümlerinin kullanımı gündeme gelmiştir (LA hacmi, intra ve interatrial ileti zamanı). Atrial ileti ve refrakterlik özelliklerindeki değişimlerin AF oluşumu ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir. İntra ve interatrial ileti gecikmesi ve non homojen sinüs iletileri atrial fibrilasyona öncülük eden elektrofizyolojik değişikliklerdir (79,80).

Doku Doppler görüntüleme tekniği ilk olarak 1989 yılında tanımlanmıştır. Konvansiyonel pulsed Doppler' in modifiye şeklidir. Bu teknikle farklı atrial bölgelerin elektromekanik gecikme intervalleri yüksek rezolüsyonla elde edilebilmektedir. Miyokardiyal hızları analiz ederek sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (81). Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olanyüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (71). Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku doppler görüntüleme tekniği iki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (10).

Literatürde doku doppler ekokardiyografinin atrial ileti zamanını tanımlamada oldukça hassas ve yararlı bir teknik olduğu bildirilmektedir (78,80). Ayrıca yapılan bir takım çalışmalarda romatoid artrit, sistemik lupus eritromatos ve subklinik hipotiroidili hastalarda LA fonksiyonlarındaki ve atrial iletim zamanlarındaki bozulma gösterilmiştir (80, 82-84). Daha önce yaptığımız bir çalışmada SDBH olgularında atrial ileti zamanı ve LA mekanik fonksiyonları ile ilgili olumsuz değişikliklerin varlığını ortaya koymuştuk (85). Bunun yanı sıra kompanse dönemdeki KBH hasta popülasyonunda bu parametrelerin değeri ve hipervolemik belirteçlerle ilişkisi henüz ortaya konulmamıştır. Dolayısıyla biz bu çalışmada prediyalitik hasta kohortunda atrial elektromekanik ölçütlerdeki etkilenmenin derecesini ve bunun volüm markerleri ile ilişkisini araştırmayı planladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizayını ve Hastalar

Çalışma prospektif olarak planlandı. Çalışmaya, Bolu il merkezinde ve çevre bölgelerden İç Hastalıkları / Nefroloji bölümüne refere edilip, kompanse kronik böbrek yetmezliği tanısı alan hastalar, gönüllülük prensibiyle alındı. Bu hastaların klinik olarak gerekli tüm değerlendirmeleri yapıldıktan sonra, gönüllü hastaların elektrokardiyografileri (EKG), transtorasik ekokardiyografi ile standart ekokardiyografik parametreleri ve doku doppler ekokardiyografi ile atrial ileti süreleri değerlendirildi. Çalışmada kompanse kronik böbrek yetmezliği sürecindeki hastalarda klinik durumunun doğru bir şekilde tespit edilebilmesine olanak sağlayan laboratuvar parametreleri olguların en az sekiz saat açlığı sonrası rutin prosedürlere uyularak alınan kan örnekleri ile değerlendirildi. Tam kan sayımı parametreleri Mindrey BC-5380 analizatöründe; glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total protein, albümin, kalsiyum, fosfor, parathormon, C-reaktif protein parametreleri ise Abbott C-8000 klinik kimya otoanalizatöründe çalışıldı. Volüm durumunun değerlendirilmesi açısından NT-pro BNP ölçümü yapılması planlandı ve plazma NT-pro BNP ölçümleri; elektrokemiluminesans immünoassay yönteminin kullanıldığı Elecsys 2010 analizöründe çalışıldı.

Olguların KBH evresinin belirlenmesi için klinik pratikte en sık kullanılan GFR hesaplama yöntemi olan Cockcroft-Gault formülü kullanıldı (27). [Kreatinin klirensi = $(140 - \text{Yaş}) \times (\text{İdeal kilo}) (\text{ml/dakika}) / \text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 72$ (kadınsa $\times 0.85$)]

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı (etik kurul başvuru sayı no: B. 30. 2. ABÜ. 0. 20. 05. 04-050. 01. 04-08). Tüm hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve klinik onamları alındı.

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm hastalara, ekokardiyografi laboratuvarında bulunan GE Vivid 7 ekokardiyografi cihazı ile 2,5 Mhz transducer kullanılarak doku doppler imajlar (TDI) görüntülemeyi içeren iki boyutlu ve doppler ekokardiyografik incelemeler yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme boyunca tek derivasyon elektrokardiyogramları kaydedildi. Sol atriyum büyüklüğü, sol ventrikül çapları, sol ventrikül duvar kalınlıkları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi standart ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği 2005 kılavuzu dikkate alınarak yapıldı (86). Çalışmada hastaların interventriküler septum (IVS), arka duvar (PW) kalınlığı ve sol atriyum çapı (LA) istirahatten 10 dakika sonra supin pozisyonda ölçüldü. Transducer subksifoidal bölgeye yerleştirilerek uzun ve kısa aks görüntülerde VCI' nın diafragmanın hemen altındaki hepatik segmenti ölçülerek elde edildi. Ölçümler sırasında hastanın valsava manevrasından kaçınmasına dikkat edilerek VCI çapı maksimal inspiryum ve ekspiryum sırasında ölçüldü.

"Kollabsibilite İndeksi = (ekspiryumdaki maksimum çap - derin inspiryumdaki minimal çap) / ekspiryumdaki maksimum çap" formülü kullanılarak VCI kollaps indeks hesaplandı (87). Sol atriyum hacimleri (LAV) modifiye Simpson yöntemi ile iki planda ölçüldü (apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk) (80, 88). Sistol sonu fazındaki LA maksimum volümü (LAV_{Max}), diastol sonu fazındaki LA minimum volümü (LAV_{Min}), atriyum sistolü öncesi LA hacmi (LAV_p) hesaplanarak vücut yüzey alanına göre indekslendi.

LA mekanik fonksiyonlarının hesaplanması için aşağıdaki parametreler kullanıldı (80,89):

- LA pasif boşaltım volümü: $LAV_{Max} - LAV_p$
- LA pasif boşaltım fraksiyonu (%): $[LAV_{Max} - LAV_p / LAV_{Max}] \times 100$
- LA aktif boşaltım volümü: $LAV_p - LAV_{Min}$
- LA aktif boşaltım fraksiyonu (%): $[LAV_p - LAV_{Min} / LAV_p] \times 100$

Doku Doppler değerlendirme aynı cihazda, spektral nabızlı doppler sinyal filtresi 15-20 cm/sn Nyquist limitte, optimal kazanım kullanılarak gerçekleştirildi.

Monitör akış hızı, miyokard hızlarının görüntüsünü optimize etmek için 50-100 mm/sn olarak ayarlandı. Apikal dört boşluk görüntüde nabızlı Doppler volüm örneği sol ventrikül lateral mitral halkası, septal mitral halkası ve sağ ventrikül triküspit halkasından alındı. Yüzey EKG’ sindeki P dalga başlangıcı ile doku Doppler geç diyastolik dalga (Am dalgası) başlangıcı arasındaki süre PA olarak isimlendirildi ve ölçümler lateral mitral halka ($PA_{lateral}$), septal mitral halka (PA_{septal}) ve sağ ventrikül triküspit halkasından ($PA_{triküspit}$) alındı. Atrial ileti süreleri tablo 3.2.1 tanımlanmıştır (88, 89).

Tablo 3.2.1. Atrial ileti süreleri

$PA_{septum} - PA_{triküspit}$	Sağ intraatrial ileti süresi (msn)
$PA_{lateral} - PA_{septum}$	Sol intraatrial ileti süresi (msn)
$PA_{lateral} - PA_{triküspit}$	İnteratrial ileti süresi (msn)

3.3. Dışlama Kriterleri

Aşağıda özellikleri belirtilmiş bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi:

- Konjestif kalp yetmezliği olanlar,
- Kalp kapak hastalıkları tespit edilenler,
- Koroner arter hastalığı olan olgular,
- Kardiyak operasyon öyküsü veya kalp pili olan hastalar,
- Yeni gelişen AF, atrial flutter gibi kardiyak aritmisi veya önceden aritmi öyküsü olanlar,
- Kardiyomyopatisi olanlar,
- Hasta sinüs sendromu tespit edilenler,
- KOAH tanısı alanlar,
- Morbid obez ve aşırı kilolu hastalar,
- Hipo / hipertiroidili olgular,
- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar,

- Çalışmaya katılım onamı olmayan olgular,
- Optimum ekokardiyografik görüntü elde edilemeyen hastalar.

3.4. İstatiksel İncelemeler

Verilerin tüm istatistik analizleri SPSS (20.0, Inc, Chigaco, Illinois, USA) programı ile yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılımı analitik yöntemlerle (Kolmogorov Smimov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak) gösterilmiş olan klinik parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson testi ile analiz edildi. En az biri normal dağılım özelliği göstermeyen veya ordinal olan değişkenler arasındaki ilişki için Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Normal dağılımı yukarıda belirtilmiş bulunan testlerle gösterilen bağımsız parametreler arasındaki istatistiksel farklılık bağımsız gruplar t testi (Student's t testi) ile araştırıldı. Dağılımı normal olmayan ve kategorik değişim gösteren gruplar arasındaki ilişkinin analizi için Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik, Laboratuvar ve Ekokardiyografik Verilerin Analizi

Çalışmada 31 erkek (% 51), 29 kadın (% 48) olmak üzere toplam 60 olgunun sonuçları değerlendirildi. Olguların ortalama yaşları 60.8 ± 12.4 yıl olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan KBH hastalarının Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplanan ortalama GFR değeri ve standart sapması 36.3 ± 14.5 ml/dk olarak tespit edildi. KBH evresine göre bakıldığında 60 olgudan 5 olgu (% 9) evre 2, 31 olgu (% 51) evre 3 ve 24 olgu (% 40) evre 4 KBH idi. Çalışmaya alınan hastaların 26' sında (% 43) DM tanısı mevcut olup, ortalama diyabet süresi 12.0 ± 5.7 yıl olarak tespit edildi. Çalışmadaki olguların % 85' i (9 olgu) sigara içiyordu ve HT nedeni ile olguların % 88' i (53 olgu) anti-hipertansif tedavi kullanmaktaydı. Çalışmaya alınan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının özellikleri Tablo 4.1.1' de sunulmuştur.

Tablo 4.1.1. Çalışmaya alınan olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Parametre	Ortalama $\pm$ standart sapma
Yaş (yıl)	60.8 $\pm$ 12.4
Cinsiyet (K/E)	29 (% 48) / 31(% 51)
Kilo (kilogram)	72.2 $\pm$ 11.1
Boy (metre)	1.63 $\pm$ 0.1
BMI(kilo/boy ²)	26.8 $\pm$ 3.6
DM süresi(yıl)	12 $\pm$ 5.7 *
Sigara (içen/içmeyen)	9 (% 15) / 51 (% 85)
Anti-HT (kullanan/kullanmayan)	53 (% 88) / 7 (% 12)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	136 $\pm$ 21
Diastolik kan basıncı (mmHg)	79 $\pm$ 12
Kalp hızı (atım/dk)	70 $\pm$ 7
Lökosit (/mm ³)	7163 $\pm$ 1955
Hemoglobin (g/dl)	11.7 $\pm$ 2.3
Hemotokrit (%)	35.6 $\pm$ 6.9
Trombosit (/mm ³ x1000)	246 $\pm$ 71
Glukoz (mg/dl)	122 $\pm$ 57
Üre (mg/dl)	84 $\pm$ 37
Kreatinin (mg/dl)	2.36 $\pm$ 1.2
Sodyum (mmol/l)	137 $\pm$ 4
Potasyum (mmol/l)	4.6 $\pm$ 1.0
Total protein (g/dl)	6.8 $\pm$ 1.0
Albumin (g/dl)	3.8 $\pm$ 1.0
Kalsiyum (mg/dl)	8.8 $\pm$ 1.0
Fosfor (mg/dl)	3.9 $\pm$ 1.2
Parathormon (pg/ml)	130 $\pm$ 85.1
C-reaktif protein (mg/l)	13.7 $\pm$ 19.1*
NT-pro BNP (pg/ml)	1181.1 $\pm$ 2198.6 473.7 $\pm$ 2198.6*
GFR (Cocroft-Gault) (ml/dk)	36.3 $\pm$ 14.5 33.6 $\pm$ 14.5*

*median değerler alınmıştır.

Çalışmaya alınan 60 olgunun standart ekokardiyografik bulgularının özeti tablo 4.1.2’ de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2. Çalışmaya alınan olguların standart ekokardiografik parametreleri

Parametre	Ortalama $\pm$ Standart Sapma
LVDD (mm)	50.3 $\pm$ 12.1
LVSD (mm)	30.4 $\pm$ 4.7
LVEF (%)	60.5 $\pm$ 6.6
IVS (mm)	9.6 $\pm$ 1.5
PWT (mm)	8.9 $\pm$ 1.2
LA çapı (mm)	37.8 $\pm$ 4.6
RA çapı (mm)	37.2 $\pm$ 5.4
LAV _{Max} (ml/m ²)	65.5 $\pm$ 15.5
LAV _{Min} (ml/m ²)	30.7 $\pm$ 11.6
LAV _p (ml/m ²)	46.6 $\pm$ 13.7
VCI inspiratuar çapı (mm)	7.13 $\pm$ 2.03
VCI ekspiratuar çapı (mm)	14.6 $\pm$ 1.92
VCI kollabsibilite indeksi	0.51 $\pm$ 0.1
LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVS: Interventriküler septum kalınlığı, PWT: Arka duvar kalınlığı, LA: Sol atrium, RA: Sağ atrium, LAV _{max} : Sol atriyum maksimum volümü, LAV _{min} : Sol atriyum minimum volümü, LAV _p : Atrial sistol öncesi sol atriyum volümü, VCI: Vena kava inferior	

Çalışmaya alınan olgulara TDI ile atrial ileti süreleri ölçülmüş olup, bunların ortalama ve standart sapması tablo 4.1.3’ de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.3. Çalışmaya alınan olguların atrial ileti süreleri

Atrial İletim Süresi	Ortalama $\pm$ Standart Sapma
PA _{triküspit} (msn)	36.4 $\pm$ 9.5
PA _{septum} (msn)	48.8 $\pm$ 6.3
PA _{lateral} (msn)	64.9 $\pm$ 7.1
Sağ intraatrial iletim süresi (msn) ^a	13.4 $\pm$ 4.1
Sol intraatrial iletim süresi (msn) ^b	16.1 $\pm$ 4.6
İnteratrial iletim süresi (msn) ^c	29.5 $\pm$ 4.4
^a PA _{septum} – PA _{triküspit} , ^b PA _{lateral} – PA _{septum} , ^c PA _{lateral} – PA _{triküspit}	

4.2. NT-pro BNP Düzeyleri ile Klinik ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkinin Analizi

Çalışmaya alınan olguların NT-pro BNP değerlerinin ortalaması 1181,1 $\pm$ 2198,6 pg/ml, ortanca değeri 473,7 $\pm$ 2198,6 pg/ml olup NT-pro BNP’ nin klinik ve laboratuvar bulguları ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelenmiştir. Olguların NT-pro BNP düzeyleri ile üre (p<0.01, r = 0.66), kreatinin (p<0.01, r= 0.69), fosfor (p<0.01, r=0.36) değerleri ile arasında pozitif anlamlı ilişki saptanırken; hemoglobin (p= 0.01, r= -0.32), hematokrit (p<0.01, r= -0.36), albümin (p= 0.02, r= -0.29) ve GFR (p<0.01, r= -0.35) değerleri arasında negatif bir korelasyon saptandı. Yaş, boy, kilo, BMI, sigara kullanımı, antihipertansif ajan kullanımı, DM süresi, kan basınçları, nabız ve diğer laboratuvar bulguları ile NT-pro BNP düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. NT-pro BNP düzeyi ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran tüm korelasyon analizlerinin özeti Tablo 4.2.1’ de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.2.1. Çalışmaya giren hastaların NT-pro BNP ile klinik ve laboratuvar bulgularının arasındaki ilişkinin analizi

Parametreler	p	r
Yaş (yıl)	0.95	0.01
Boy (metre)	0.20	0.16
Kilo (kg)	0.27	0.14
Vücut kitle indeksi (kilo/boy ²)	0.64	0.06
Diyabet süresi (yıl)	0.19	0.27
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	0.20	0.11
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	0.17	-0.17
Kalp hızı (atım/dk)	0.92	-0.01
Lökosit (/mm ³)	0.17	0.17
Hemoglobin (g/dl)	0.01	-0.32
Hemotokrit (%)	<0.01	-0.36
Trombosit (mm ³ x 1000)	0.15	-0.18
Glukoz (mg/dl)	0.69	-0.05
Üre (mg/dl)	<0.01	0.66
Kreatinin (mg/dl)	<0.01	0.69
Sodyum (mmol/l)	0.43	-0.1
Potasyum (mmol/l)	0.75	-0.41
Albumin (g/dl)	0.02	-0.29
Total protein (g/dl)	0.16	-0.18
Kalsiyum (mg/dl)	0.58	-0.73
Fosfor (mg/dl)	<0.01	0.36
Parathormon (pg/ml)	0.67	0.05
C-Reaktif Protein (mg/dl)	0.09	0.25
GFR (ml/dk)	<0.01	-0.35

4.3. NT-pro BNP Düzeyi ile Konvansiyonel Ekokardiyografik Bulgular Arasındaki İlişkinin İstatistiksel Analizi

Çalışmaya alınan olguların NT-pro BNP ile konvansiyonel ekokardiyografik bulguları istatistiksel olarak incelendiğinde; sol atriyum çapı ($p<0.01$, $r=0.44$), sağ atriyum çapı ($p<0.01$, $r=0.40$), interventriküler septum kalınlığı ($p<0.01$, $r=0.34$), arka duvar kalınlığı ($p<0.01$, $r=0.34$) ile ileri derecede anlamlı korelasyon

saptanmıştır. Yine ileti sürelerini de etkileyen sol atriyum hacminin maksimum ($p<0.01$, $r=0.45$) ve minimum ($p<0.01$, $r=0.47$) volüm parametreleri ve atrial sistol öncesi sol atrium volüm değerleri ($p<0.01$, $r=0.51$) ile NT-pro BNP düzeyi arasında araştırılan ilişkide de anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. NT-pro BNP düzeyi ile standart ekokardiyografik belirteçler arasındaki ilişkilerin analizi tablo 4.3.1’ de sunulmuştur.

Tablo 4.3.1. Çalışmaya alınan olguların NT-pro BNP düzeylerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi

Parametre	p	r
LA çapı (mm)	<0.01	0.44
RA çapı (mm)	<0.01	0.40
LVDD (mm)	0.24	0.15
LVSD (mm)	0.54	0.10
LVEF (%)	0.20	-0.16
IVS (mm)	<0.01	0.34
PWT (mm)	<0.01	0.34
LAV _{Max} (ml/m ²)	<0.01	0.45
LAV _{Min} (ml/m ²)	<0.01	0.47
LAV _P (ml/m ²)	<0.01	0.51
VCI inspiratuar çapı (mm)	0.02	0.30
VCI ekspiratuar çapı (mm)	<0.01	0.37
VCI kollabsibilite indeksi	0.22	-0.16
LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVS: Interventriküler septum kalınlığı, PWT: Arka duvar kalınlığı, LA: Sol atrium çapı, RA: Sağ atrium çapı, LAV _{max} : Sol atriyum maksimum volümü, LAV _{min} : Sol atriyum minimum volümü, LAV _p : Atrial sistol öncesi sol atriyum volümü, VCI: Vena kava inferior		

4.4. NT-pro BNP Düzeyleri ile Atrial İleti Süreleri Arasındaki İlişkinin Analizi

Çalışmaya alınan olguların NT-pro BNP seviyesi ile atrial ileti süreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; NT-pro BNP düzeyi ile sol intraatrial ($p=0.017$, $r=0.30$) ve interatrial ileti ($p=0.044$, $r=0.26$) süreleri arasında ileri düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmış olup, sağ intraatrial ileti süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.4.1. Çalışmaya alınan olguların NT-pro BNP düzeylerinin atrial ileti süreleri ile ilişkisinin analizi

Parametre	p	r
PA _{triküspit} (msn)	0.026	0.28
PA _{septum} (msn)	0.453	0.09
PA _{lateral} (msn)	0.755	0.04
Sağ intraatrial iletim süresi (msn) ^a	0.651	-0.06
Sol intraatrial iletim süresi (msn) ^b	0.017	0.30
İnteratrial iletim süresi (msn) ^c	0.044	0.26
^a PA _{septum} – PA _{triküspit} , ^b PA _{lateral} – PA _{septum} , ^c PA _{lateral} – PA _{triküspit}		

4.5. Atrial İleti Sürelerinin Klinik ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan olguların TDI ile hesaplanan atrial ileti sürelerinin klinik ve laboratuvar parametreleri ilişkisinin istatistiksel olarak analizi tablo 4.5.1’ de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.5.1. Atrial ileti sürelerinin klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

Parametre	Sağ intraatrial ileti süresi		Sol intraatrial ileti süresi		İnteratrial ileti süresi	
	p	r	p	r	p	r
Yaş (yıl)	0.83	-0.02	0.38	0.11	0.50	0.08
Cinsiyet (K/E)	0.51	0.08	0.87	-0.02	0.62	0.065
Kilo (kilogram)	0.23	-0.15	0.12	0.20	0.60	0.68
Boy (metre)	0.17	-0.17	0.01	0.32	0.19	0.17
Vücut kitle indeksi (kilo/boy ²)	0.54	0.08	0.07	0.22	0.21	0.16
Diyabet süresi (yıl)	0.77	-0.03	0.52	-0.84	0.38	-0.11
Sigara (içen/içmeyen)	0.62	0.06	0.73	-0.04	0.90	0.016
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	0.85	0.02	0.80	-0.03	0.84	-0.02
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	0.90	0.01	0.42	-0.10	0.41	-0.108
Kalp hızı (atım/dk)	0.23	0.15	0.30	-0.13	0.90	-0.01
GFR (ml/dk)	0.70	-0.05	0.93	0.01	0.79	-0.03
Glukoz (mg/dl)	0.67	-0.057	0.60	0.06	0.90	0.015
Üre (mg/dl)	0.56	-0.07	0.04	0.25	0.12	0.20
Kreatinin (mg/dl)	0.54	-0.08	0.15	0.18	0.36	0.11
Sodyum (mmol/L)	0.11	0.20	0.01	-0.30	0.33	-0.12
Potasyum (mmol/L)	0.96	-0.005	0.66	-0.05	0.62	-0.06
Lökosit (/mm ³)	0.94	0.01	0.27	0.14	0.25	0.15
Hemoglobin (g/dl)	0.29	-0.13	0.33	-0.12	0.05	-0.25
Hematokrit (%)	0.28	-0.14	0.23	-0.15	0.02	-0.28
Trombosit (/mm ³ x1000)	0.69	0.05	0.85	0.02	0.62	0.06
Albumin (g/dl)	0.92	0.01	0.11	-0.20	0.13	-0.19
C-reaktif Protein (mg/l)	0.37	0.13	0.35	-0.14	0.88	-0.02
Kalsiyum (mg/dl)	0.03	0.27	0.26	-0.14	0.44	0.10
Fosfor (mg/dl)	0.34	-0.12	0.07	0.23	0.30	0.13
Parathormon (pg/ml)	0.24	-0.15	0.70	-0.05	0.13	-0.20

Çalışmaya alınan olguların sağ intraatrial süreleri klinik ve laboratuvar parametreler arasında kalsiyum (p=0.03, r=0.27) ile korelasyon saptandı. Sol interatrial ileti süreleri ile boy (p=0.01, r=0.32), üre (p=0.04, r=0.25) arasında pozitif

korelasyon ve sodyumla ($p=0.01$, $r=-0.30$) arasında negatif korelasyon tespit edildi. İnteratrial ileti süresi ile hemoglobin ($p< 0.05$, $r=-0.25$) ve hemotokrit ($p< 0.02$, $r=0.28$) arasında ise negatif korelasyon tespit edildi.

4.6. Atrial İleti Sürelerinin Ekokardiyografik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan olguların TDI ile hesaplanan atrial ileti sürelerinin konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerle ilişkisinin istatistiksel olarak analizi tablo 4.6.1.' de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.6.1. Atrial ileti sürelerinin standart ekokardiyografik verilerle ilişkisinin değerlendirilmesi

Parametre	Sağ intraatrial ileti süresi		Sol intraatrial ileti süresi		İnteratrial ileti süresi	
	p	r	p	r	p	r
LVDD (mm)	0.05	-0.24	0.01	0.32	0.41	0.10
LVSD (mm)	0.29	-0.13	0.09	0.21	0.51	0.08
LVEF (%)	0.26	-0.14	0.85	-0.02	0.25	-0.15
IVS (mm)	0.28	-0.14	<0.01	0.33	0.11	0.20
PWT (mm)	0.83	0.02	0.11	0.20	0.07	0.23
LA çapı (mm)	0.49	-0.09	<0.01	0.45	<0.01	0.38
RA çapı (mm)	<0.01	-0.37	0.04	0.26	0.60	-0.06
LAV _{Max} (ml/m ²)	0.60	-0.06	<0.01	0.34	0.29	0.02
LAV _{Min} (ml/m ²)	0.26	-0.14	<0.01	0.46	<0.01	0.35
LAV _P (ml/m ²)	0.19	-0.16	<0.01	0.39	0.48	0.25
VCI _{inspiratuar} çapı(mm)	0.21	-0.16	0.01	0.31	0.18	0.17
VCI _{ekspiratuar} çapı(mm)	0.29	-0.13	0.02	0.30	0.15	0.18
VCI kollabsibilite indeksi	0.22	0.15	0.04	-0.26	0.34	-0.12
LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVS: Interventriküler septum kalınlığı, PWT: Arka duvar kalınlığı, LA: Sol atrium, RA: Sağ atrium, LAV _{Max} : Sol atriyum maksimum volümü, LAV _{Min} : Sol atriyum minimum volümü, LAV _P : Atrial sistol öncesi sol atriyum volümü, VCI: Vena kava inferior						

Çalışmaya alınan olguların atrial ileti süreleri ile ekokardiyografik bulgular arasındaki ilişki analiz edildiğinde sağ interatrial ileti süresi ile RA çapı ($p < 0.01$, $r = -0.37$) arasında, interatrial ileti süresi ile LA çapı ($p < 0.01$, $r = 0.38$) ve LAV_{min} ($p < 0.01$, $r = 0.35$) arasında pozitif anlamlı ilişki saptandı. Sol interatrial ileti sürelerini analiz ettiğimizde ise konvansiyonel ekokardiyografik bulgulardan LA çapı ($p < 0.01$, $r = 0.45$), RA çapı ($p = 0.04$, $r = 0.26$), LVDD ($p = 0.01$, $r = 0.32$), IVS ($p < 0.01$, $r = 0.33$), LAV_{Max} ($p < 0.01$, $r = 0.34$), LAV_{Min} ($p < 0.01$, $r = 0.46$), LAV_P ($p < 0.01$, $r = 0.39$), VCI_{insp} ($p = 0.01$, $r = 0.31$), VCI_{eksp} ($p = 0.02$, $r = 0.30$), VCI kollabsibilite indeksi ($p = 0.04$, $r = -0.26$) arasında oldukça anlamlı korelasyon tespit ettik.



5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). CREDIT çalışmasının verilerine göre Türkiye’de tüm nedenlere bağlı KBH prevalansı % 15.7 olarak hesaplanmıştır (21). Geniş bir popülasyona sahip olan bu hasta grubu ile ilgili temel sorun, hastalığın yanında komplikasyonlarının etkin olarak kontrolünün sağlanamamasıdır.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında yaygın bir şekilde görülen kardiyovasküler hastalıklar çok önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). KBH’ da KVH’ a bağlı hem geleneksel ve hem de geleneksel olmayan risk faktörleri artmıştır. Levy ve arkadaşları, Framingham Kalp Çalışması’ na katılmış 6223 kişiyi 15 yıl boyunca izlemiş, hastalarda (erkeklerin % 9’ unda, kadınların da % 8’ inde) çalışma başlangıcında hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin değeri erkeklerde 1.5-3 mg/dl, kadınlarda ise 1.4-3 mg/dl) olduğunu saptamışlardır (35). Hafif derecede böbrek yetmezliği olan grupta KVH prevalansı % 20 olup, bu gruptaki hastaların KVH için tanımlanmış geleneksel risk faktörlerine daha fazla sahip olduğu tespit edilmiştir. KVH ve risk faktörlerinin bu hasta grubundaki yüksek prevalansı, aynı risk faktörlerinin KBH gelişiminde de etkili olduğunu göstermektedir. KVH gelişiminin önlenmesi, KBH’ nın erken dönemlerinde risk faktörlerinin belirlenerek mümkünse kontrol altında tutulması gerektiği bu çalışma ile gösterilmiştir.

KBH’ de görülen kardiyovasküler hastalıklar çok geniş spektrumlu olup, bunların başlıcalarını sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, periferik damar hastalıkları, kardiyak aritmiler ve ani ölüm oluşturmaktadır (2).

Sol ventrikül hipertrofisi (LVH), KBH’ da mortalitenin güçlü bir ön görücüsüdür (2). LVH, ani ölüm riskinde % 60 ve inme riskinde iki kattan daha fazla bir risk artışıyla ilişkilidir. KBH hastalarında volüm yükünde artışa kronik maruziyet sonucu meydana gelen sol ventrikül hipertrofisini ekokardiyografi ile tespit etmek mümkündür. Yine ekokardiyografi ile interventriküler septumun (IVS) ve arka duvar kalınlığının (PWD) ve sol atriyum çapının (LA) ölçümleri ile vena kava inferior kollapsibilite indeksinin hesaplanması da hastanın volüm durumunu değerlendirmek için kullanılan ekokardiyografik parametrelerdir. Sommerer ve arkadaşları (90)

hipervoleminin tespit edilebilmesi için temelinde klinik ve ekokardiyografik parametreleri içeren bir skor sistemi önermişlerdir. Bu skora için kullanılabilecek parametreleri ise interdiyalitik kilo alımında 3.5 kg' dan fazla bir artış, periferik ödemin varlığı, pulmoner arter basıncının 40 mm Hg' dan yüksek oluşu, LV, septum kalınlığı veya arka duvar çapının >12 mm' den yüksek olması, VCI da respiratuar kollaps olmaması ve radyolojik olarak pulmoner konjesyonun mevcudiyeti olarak belirlemişlerdir. Skora göre 2 ve daha fazla kritere sahip olan hastalar hipervolemik olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışmada da hipervoleminin hassas bir göstergesi olan BNP ve NT-pro BNP düzeyleri ile VCI çapı arasındaki korelasyonun varlığı ortaya konulmuştur (91-97). Bizim çalışmamızın sonuçları da prediyalitik KBH hasta kohortunda NT-pro BNP düzeyleri ile VCI_{eksp} ve VCI_{insp} ölçütü arasındaki anlamlı ilişkinin varlığını desteklemektedir.

Literatürde NT-pro BNP' nin sol ventrikül hipertrofisinin güçlü ön görücüsü olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur. Satyan ve arkadaşlarının (5) asemptomatik HD hastalarında yaptıkları bir çalışmada NT-pro BNP ile sol ventrikül kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlar. Yapılan diğer bir çalışmada SDBY hastalarında NT-pro BNP ile sol ventrikül hipertrofisi arasında direkt bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6). Wang ve arkadaşlarının (7) diyaliz tedavisi olan KBH kohortunda yaptığı bir çalışmada da sol ventrikül disfonksiyonu ve ciddi sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda NT-pro BNP seviyelerinin önemli oranda yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Aynı ekibin yaptığı başka bir çalışmada ise kronik periton diyalizi olan 230 hasta kohortundan oluşan bir grupta NT-pro BNP' nin kardiyovasküler konjesyon, mortalite ve kardiyak olaylarla ilişkisi incelenmiştir (8). Bu çalışmada tüm hastalara bazal NT-pro BNP değeri ile eş zamanlı olarak ekokardiyografik ölçümler yapılmış ve hastalar 3 yıl boyunca izlenmişlerdir. Çalışmanın sonucunda sol ventrikül EF, sol ventrikül kitle indeksi ve rezidü GFR ile NT-pro BNP arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. NT-pro BNP' nin kardiyovasküler konjesyon, mortalite ve kardiyovasküler yan etkileri belirlemede önemli bir ön görücü olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın konvansiyonel ekokardiyografik bulgularını da değerlendirdiğimizde literatürdeki bulgulara benzer sonuçlar elde ettik. Çalışmamızda NT-pro BNP ile geleneksel ekokardiyografik ölçütler olan sol atriyum çapı, sağ atriyum çapı, interventriküler

septum kalınlığı ve arka duvar kalınlığı arasında oldukça anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Tüm bunlardan da anlaşılacağı gibi, dolaşımdaki BNP ve NT-pro BNP seviyelerinin bizim kompanse KBH kohortundaki olgularda da sol ventrikül yüklenme derecesini, hipervolemiyi göstermede faydalı bir biyomarker olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmalarda KBH hastalarının % 70' inden fazlasında diyaliz tedavisinin başlangıcında sol ventrikül hipertrofisi saptandığı ve zaman içinde bu hasta grubunda sol ventrikül hipertrofi sıklığının arttığı gösterilmiştir (34,98). Çalışmamızdaki olguların NT-pro BNP değerleri ile üre, kreatinin değerleri arasında pozitif anlamlı bir ilişki olması ve GFR ile negatif korelasyon olması KBH evresi ilerledikçe hipervoleminin ciddiyetinin arttığını desteklemektedir. Bununla birlikte olguların NT-pro BNP değerleri ile ekokardiyografik bulgular arasındaki anlamlı ilişkinin varlığı yukarıda bahsedilen literatürlerin ışığında KBH evresi arttıkça sol ventrikül hipertrofisinin de artışı göstermesi bakımından oldukça önemlidir. Bu bulgularımız Deflippe ve arkadaşlarının (99) asemptomatik kompanse KBH hastalarında NT pro BNP ile LVH arasındaki pozitif anlamlı ve GFR ile negatif korelasyon tespit ettikleri bulgularla da uyumludur. KBH da natriüretik peptidlerin tanısallık değerleri ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada da BNP ile GFR arasında negatif korelasyon saptanmış olup hastaların fosfor değerlerindeki artışın ve anemi ile ilgili değerlerin KBH evresinin progresyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir (100). Yine bu grubun yaptığı değerlendirmede hastalarda ortaya çıkan hipoalbuminemi KBH' ya bağlı üriner protein kaybı ve malnutrisyonla ilişkilendirilmiş ve natriüretik peptidlerle ilişkisi de ekstrasellüler volüm artışına ve hipervolemiye bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların NT-pro BNP değerleri ile fosfor değeri arasında pozitif korelasyon, hemoglobin, hematokrit ve albümin değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Bu da bize kompanse KBH' da böbrek yetmezliğinin derecesi ilerledikçe artan anemi ve metabolik denge bozukluklarını gösterebileceği gibi aynı zamanda artan hipervoleminin de bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hipoalbuminemi önemli bir inflamasyon göstergesi olup KBH' da CRP yüksekliği ve hipoalbuminemi bağımsız ve güçlü iki mortalite öngörücüsüdür (101, 102). SDBH olan olgularda yapılan bir çalışmada CRP düzeyindeki artışa bağlı olarak tüm hastalıklara bağlı ölümlerde 4.6 kat, KVH bağlı ölümlerde ise 5.5 kat artış olduğu

gösterilmiştir (103). Çalışmalarda KBH hastalarında hipervoleminin inflamasyona neden olarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olduğu normovolemi sağlanan hastalarda da inflamasyon belirteçlerinin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (101,102). Bizim çalışmamızda NT-pro BNP ile albümin arasında negatif korelasyon mevcut olup bu yukarıda bahsedilen literatür bilgileri ile uyumludur. Bunun yanı sıra NT-pro BNP ile CRP arasında ise anlamlılık düzeyine yakın bir ilişki saptadık ($p=0.09$). Ancak sonuçta bu değer istatistiksel anlamlılık düzeyinin üzerindeydi. Bu durumun bizim olgu sayımızın azlığı ile ilişkili olabileceğini düşündük.

KBH hastalarındaki BNP ve NT-pro BNP artışının temel nedenleri arasında ekstrasellüler volümdeki artış, miyokardiyal gerilme ve artmış sol ventrikül basıncı gibi faktörler suçlanmaktadır (9). Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi, ileri KBH' daki endotelial disfonksiyon, sistolik ve diyastolik sol ventriküler yetmezlik, iskemik kardiyak hastalık gibi sebepler de bu artışa katkı sağlar. Sonuçta BNP ve NT-pro BNP asemptomatik KBH hastalarında tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler nedenli mortalite için güçlü ön görücüdür. Tüm bu verilerin ışığında NT-pro BNP' nin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisini izah eden mekanizmalarından birinin de kardiyak elektrofizyolojide meydana gelen değişikliklerle ilişkili olup olmadığı sorusu bu tezin temel hipotezini oluşturmaktadır.

KBH' da mortalitenin güçlü ön görücüsü olan LVH' ın yanında kardiyak aritmiler de mortalite açısından oldukça önemlidir (2). AF toplumda en sık görülen aritmi olup normal popülasyonla karşılaştırıldığında KBH' da AF sıklığı 10-20 kat artmıştır (10,11). KBH' da AF gelişimindeki risk faktörleri birçok çalışmada tanımlanmış olup ileri yaş, kalp hastalıkları, HD giren KBH hastalarında diyaliz süresi ve LA genişlemesidir (11). LA çapı atrial remodellingin belirlenmesinde en sık kullanılan tanınmış testtir. Diğer taraftan da LA çapı atriyumun sadece yapısal değişikliklerini yansıtmaktadır. Oysaki literatürde son dönemde LA mekanik fonksiyonlarının da kalp hastalıkları ve aritmileri ön görmedeki önemi vurgulanmaktadır (14-16).

Atrial ileti sürelerinin uzaması ve sinüs uyarılarının non homojen dağılımının atrial aritmilerin özellikle de AF gelişiminde temel elektrofizyolojik özellikler olduğu iyi bilinmektedir (81, 89, 104, 105). Artmış atrial heterojen elektriksel

aktivite, atrial yeniden girişe neden olarak AF/flutterin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Atrial ileti sürelerini hesaplamada kullandığımız TDI rutin ekokardiyografik değerlendirmede her geçen gün daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Paroksizmal AF' li ve mitral darlıklı kişilerde TDI ile yapılan çalışmalarda atrial ileti ve atrial elektromekanik gecikmenin kontrollere göre daha uzun olduğu saptanmıştır (83,106). Yine bu çalışmalarda sol atriyum çapı ile atriyumlar arası elektromekanik ileti gecikmesi arasında sıkı bir ilişki olduğu bulunmuştur (106). Bu çalışmalara göre, atrial ileti ve atrial elektromekanik gecikme sürelerindeki artış AF ile ilişkilidir.

Birçok çalışmada diyaliz hastalarında LA mekanik ve yapısal remodellingi değerlendirilmiştir. Demirci ve arkadaşlarının (107) HD hastalarında yaptığı bir çalışmada LA çapı ekstrasellüler volüm yüklenmesi ile ilişkili bulunmuş. Yine bir başka çalışmada sol atrial volümün SDBY hastalarının mortalitesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş (108). Bizi daha önce yaptığımız bir çalışmada da 60 yaşın altında, diyabeti olmayan, normotansif ve nispeten yeni olarak (<36 ay) HD'e giren evre 5 KBH hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki atrial iletim sürelerini değerlendirdik (109). Bu çalışmanın sonucunda LA çapı, LAV_{Max}, LAV_{Min}, LAV_P değerlerinde ve atrial ileti sürelerinde HD grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı artışlar olduğunu gözlemledik. Kompanse KBH hastalarında NT-pro BNP ile atrial ileti süreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışmamızda da LA çapı ve LA mekanik fonksiyonları ile NT-pro BNP arasındaki oldukça anlamlı bir korelasyonu ortaya koyduk. Çalışma olgularımızın sol intraatrial ileti süreleri ile hipervolemiyi destekleyen diğer ekokardiyografik parametreler arasında da oldukça anlamlı ilişki olması da çalışmanın önemli sonuçlarından biri olarak kabul edilebilir. Olguların sol intraatrial ileti süreleri ile sodyum arasındaki negatif, üre değerleri ile pozitif ilişkinin tespit edilmesi ve yine interatrial ileti süreleri ile hemoglobin ve hemotokrit değerlerinin negatif anlamlı ilişkili olması sonuçları da tüm bu hastalık sürecinde hipervoleminin yadsınamaz rolüne işaret etmektedir.

Literatürde romatoid artrit, sistemik lupus eritromatosis ve subklinik hipotiroidili hastalarda LA fonksiyonlarındaki ve atrial iletim zamanlarındaki bozulma daha önce yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (80, 82-84). Bununla birlikte literatürden anlaşılabildiği kadarıyla daha önce kompanse KBH olgularında iyi bir volüm göstergesi olarak kabul edilen NT-pro BNP ile atrial iletim süreleri

arasındaki ilişkiyi karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Daha önce evre 5 KBH hastalarında atrial ileti sürelerini inceleyen bir çalışmamızda 35 diyabetik ve hipertansif olmayan SDBH olgusu ile 35 sağlıklı kontrol grubuna hafta ortası diyalizinden önce ve sonra standart ve doku doppler ekokardiyografi yapılmıştır (85). Çalışmanın sonucunda HD grubunda interatrial ve sol intraatrial ileti sürelerinde kontrol grubuna göre belirgin anlamlı bir artış olduğu saptandı (SDBH olgularında sağlıklı kontrol grubuna oranla sol intraatrial ileti süresi için 22.8 ± 7.2 msn' ye karşılık 11.6 ± 3.4 msn, interatrial ileti süresi 32.2 ± 6.5 msn' ye karşılık 17.4 ± 3.8 msn, sağ intraatrial ileti süresi için 14.4 ± 5.3 msn' ye karşılık 7.2 ± 1.7 msn). Diyaliz sonrası alınan ölçümlerde ise atrial ileti sürelerinde düşüş olduğu görüldü. Ultrafiltrasyon sonrası ileti sürelerinde azalma olması volüm yükünün ileti sürelerini etkilediğini göstermesi bakımından oldukça anlamlıdır. Kompanse KBH hastalarında yaptığımız bu çalışmamızda da sol intraatrial ileti süresi 16.1 ± 4.6 msn, interatrial ileti süresi 29.5 ± 4.4 msn ve sağ intraatrial ileti süresi 13.4 ± 4.1 msn olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki kompanse böbrek yetmezliği olan hastalardaki atrial ileti sürelerinin SDBH olan hastalardaki iletim sürelerinden daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bunun yanı sıra sağlıklı kontrol grubundaki iletim süreleri söz konusu bu her iki grup popülasyondaki iletim sürelerinden belirgin derecede daha düşük olarak izlenmektedir. Bu durum böbrek yetmezliğinin ilerlemesi sonucu volüm dengesindeki bozulmanın kardiyak elektrofizyolojik bir yansıması olduğunu kuvvetle bize telkin etmektedir. Biz bu hipotezi daha objektif olarak test edebilmek için volüm yükünün değerlendirilmesinde sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek bir biyomarker olan NT-pro BNP den faydalandık. Çalışmamızda NT-pro BNP ile atrial ileti süreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde interatrial ve sol intraatrial ileti sürelerinin NT-pro BNP artışı ile pozitif anlamlı ilişkisi saptanmış olup sağ intraatrial ileti süresi ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Daha önce HD hastalarında yaptığımız ileti sürelerinin volüm yükü ile ilişkisini değerlendiren çalışmada da ileti süreleri ile ilgili benzer sonuçları bulmuştuk (109). Ortaya çıkan bu bulgunun bir nedeni natriüretik peptiderin sol ventriküler basınç ve volümün etkisi ile temel olarak sol ventrikülden salınması olabilir. Olası diğer nedenler arasında, olgu sayısının az olması veya sinoatrial nod ile sağ ventriküler triküspit kapak anulusu arasındaki mesafenin daha kısa olması gösterilebilir.

6. SONUÇ

Kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar, birbirinden ayrılamayan ve birbirini tetikleyen iki önemli hastalık grubu olup bu olguların erken tespiti ve etkin tedavisi çok önemlidir. Bu açıdan klinik ve laboratuvar olarak yeni belirteçlere ve yöntemlere gereksinim duyulmaktadır.

Kompanse KBH hastalarında NT-pro BNP ile atrial iletim süreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda;

1. Kronik böbrek yetmezliğinde hipervoleminin bir yansıması olarak hem NT-pro BNP’ de artış hem de atrial iletim sürelerinde bir uzama olduğu ve bunların da aralarında oldukça anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptandı.

2. NT-pro BNP seviyesi ile biyokimyasal parametrelerden üre, kreatinin ve fosfor arasında pozitif korelasyon saptanırken; hemoglobin, hematokrit, albümin ve GFR ölçütleri arasında negatif korelasyon saptandı.

3. NT-pro BNP düzeyi ile tartışmada ayrıntılı olarak değinilen bazı ekokardiyografik ölçütler (LA, RA, IVS, PWT, LAV_{Min}, LAV_{Max}, LAV_P, VCI_{insp}, VCI_{eksp}) arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi.

4. Atrial iletim süreleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, sol intraatrial iletim süresi ile üre arasında pozitif, sodyum arasında negatif bir korelasyonun varlığı ortaya konuldu. Ayrıca interatrial iletim süresi ile hemoglobin ve hematokrit arasında da negatif bir bağıntı olduğu gösterildi.

5. Atrial iletim süreleri ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki analiz edildiğinde, atriyum çapları ile iletim süreleri arasında korelasyon saptandı. Bunun yanısıra sol intraatrial iletim süresi ile hipervolemiyi destekleyen konvansiyonel ekokardiyografik ölçütler de birbirleri ile anlamlı düzeyde ilişkiliydi.

KBH hastalarında NT-pro BNP’ nin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisini izah eden mekanizmalardan birinin de kardiyak elektrofizyolojide meydana gelen değişikliklerle ilişkili olup olmadığı sorusu bu tezin temel hipotezini oluşturmaktadır. Sonuçta, NT-pro BNP düzeyleri ile atrial iletim süreleri arasında ortaya konulmuş bulunan bu ilişki, KBH’ da kardiyak elektrofizyolojide oluşan olumsuz değişikliklerin volüm yüklenmesine paralel olarak seyrettiğini göstermesi bakımından oldukça önemlidir.

7. KAYNAKÇA

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC 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.
2. Kanbay M, Afsar B, Goldsmith D, Covic A. Sudden death in hemodialysis: An update. *Blood Purif*, 2010; 30: 135-145.
3. Amann K, Rychlík I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl.*, 1998 ; 68: 78-85.
4. Krane V, Heinrich F, Meesmann M, et al. Electrocardiography and outcome in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; 4: 394-400.
5. Satyan S, Light RP, Agarwal R. Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2007; 50: 1009–1019.
6. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 548–554.
7. Wang AY, Lam CW, Wang M, Chan IH, Lui SF, Zhang Y, Sanderson JE. Diagnostic potential of serum biomarkers for left ventricular abnormalities in chronic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1962– 1969
8. Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y, Lui SF, Sanderson JE. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 321–330.
9. Wang AY, Clinical Utility of Natriuretic Peptides in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis*, 2012; 25 (3), 326-333.
10. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010; 77 (12): 1098-1106.

11. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J kidney dis: the official journal of the National Kidney Foundation*, 2005; 46 (5): 897-902.
12. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995; 92: 1954–1968.
13. Ausma J, Litjens N, Lenders MH, Duimel H, Mast F, Wouters L et al. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat. *J Mol Cell Cardiol*, 2001; 33: 2083–2094.
14. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S, et al. Does Left Atrial Volume and Pulmonary Venous Anatomy Predict the Outcome of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation? *J Cardiovasc Electr*, 2009; 20 (9): 1005-1010.
15. Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, Saraiva C, Cavaco D, Santos KR, et al. Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 2009; 11(10): 1289-1294.
16. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *The American journal of cardiology*, 1998; 82(6): 756-761.
17. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*, 2013 ; 3: 5.
18. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report., *Kidney Int*, 2011; 80: 17.
19. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2005; 67: 2089–2100.
20. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2005; 112: 969-975.

21. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDIT study, *Nephrol Dial Transplant*, 2011; 26: 1862–1871.
22. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 2007; 298: 2038–2047.
23. Hallan SI, Coresh J, Astor BC et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17: 2275–2284.
24. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2013.
25. Lerma EV, Berns JS, Nissenson AR. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Üremik sendrom. Sindel Ş.[Editör]. *Current Nefroloji ve Hipertansiyon Tanı ve Tedavi*, 2009, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara. 2009; s: 149-154.
26. Yenicesu M. Kronik Böbrek Yetmezliği, 2001; S: 212-224.
27. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976; 16: 31- 34.
28. Akpolat T, Danacı M. Böbrek hastalıklarında tanı yöntemleri. *Nefoloji el kitabı*. 3.baskı, İstanbul Nobel tıp kitabevi, 1996; s: 22-45.
29. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate *Postgrad Med*, 2001; 110: 55- 62.
30. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediyet RT. A comparison between sistatin C, plasma creatinine and the cockcroft and gault formula for the estimation of glomerular filtration rate *Nephrol Dial Transp*, 2003; 18: 2024-2031.
31. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17: 2034 –2047.
32. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M. Clinial epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 112–119.
33. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296-1305.

34. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*, 1995; 47 (1): 186-192.
35. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*, 1999; 56 (6): 2214-2219.
36. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int.*, 2002; 61 (2): 717.
37. Dhakal MP, Sloan JA and Schiff MJ. Prevalence of hypertension and adequacy of blood pressure control in hemodialysis patients. *Dialysis & transplantation*, 2000;29 (10): 628-637.
38. Jimmy W, Tariq S, Allen R.N. Role of Sodium and Volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. *Seminars in Dialysis*, 2000; 17 (4): 260–264.
39. Hamlyn JM, Hamilton BP, Manunta P. Endogenous ouabain, sodium balance and blood pressure: a review and a hypothesis. *J Hypertens*, 1996; 14 (2): 151–167.
40. Blumberg A, Nelp WD, Hegstrom RM et al. Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *Lancet*, 1967; 2: 69–73.
41. Grekas D, Bamichas G, Bacharaki D, Goutzaridis N, Kasimatis E. Hypertension in chronic hemodialysis patients: current view on pathophysiology and treatment. *Clinical nephrology*, 2000; 53 (3) : 164-168.
42. MacGregor, G.A. Sodium is more important than calcium in essential hypertension. *Hypertension*, 1985; 7 (4) : 628-640.
43. Hofman A, A Hazebroek and H.A. Valkenburg. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 1983; 250 (3) : 370-373.
44. Ball C and G. Meneely. Observations on dietary sodium chloride. *Journal of the American Dietetic Association*, 1957; 33 (4) : 366.
45. Joossens J.V. and J. Geboers. Salt and hypertension. *Preventive medicine*, 1983; 12 (1) : 53-59.

46. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, Malecka-Masalska T, Marcelli D. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24: 1574–1579.
47. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5.baskı, Elsevier Saunders, Philadelphia. 2010; (78) p: 934-948 .
48. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney int*, 1996; 49 (5): 1379-1385.
49. Van de Pol AC, Frenken LA, Moret K, Baumgarten R, van der Sande FM, Beerenhout CM, Kooman JP, Leunissen KM. An evaluation of blood volume changes during ultrafiltration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 2007; 11: 51–61.
50. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Hinojosa-Heredia H, Mendez-Duran A, Cueto-Manzano A, Cisneros A, Ramos A, Madonia-Juseino C, Belio-Caro F, Garcí'a-Contreras F, Trinidad-Ramos P, Va'zquez R, Ilabaca B, Alca'ntara G, Amato D. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25: 551–557.
51. Goldfarb-Rumyantzev AS, Chelamcharla M, Bray BE, Leypoldt JK, Lavasani I, Nelson N, Lavasani T, Baird B, Cheung AK. Volume indicators and left ventricular mass during aggressive volume management in patients on thrice-weekly hemodialysis. *Nephron Clin Pract*, 2009; 113: 270–280.
52. Baughman KL. B-type natriuretic peptide – a window to the heart. *NEngl J Med*, 2002; 347: 158–159.
53. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*, 2003; 362:316–322.
54. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 1988; 332: 78–81.
55. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, Imura H. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension*, 1991; 17:1152–1155.

56. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest*, 1995; 96: 1280–1287.
57. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50:2357–2368.
58. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*, 2006; 92:843–849.
59. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40:976–982.
60. Daniels LB, Allison MA, Clopton P, Redwine L, Siecke N, Taylor K, Fitzgerald R, Bracker M, Maisel AS. Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes. *Int J Cardiol*, 2008; 124: 411–414.
61. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*, 1997; 350:1349–1353.
62. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 1996; 28: 988–994.
63. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *eur j heart fail* 2004; 6: 261-8.
64. Raymond I, Groenning Ba, Hildebrandt P, Nilsson Jc, Braumann M, Tranchesi J, Pedersen F. The influence of age sex and other variables on the plasma level of n-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*, 2003; 89: 745-51.
65. Waldo SW, Beede J, Isakson S, Villord-Saossine S, Fareh J, Clopton P, Fitzgerald RL, Maisel AS. Pro BNP Levels in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51 (19):1874.
66. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giacone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS. 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.

67. McCullough, PA, Nowak, RM, McCord, J et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*, 2002; 106: 416–422.
68. 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: 161–167.
69. Takami Y, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Inenaga T, Kangawa K, Kawano Y. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis dependent CRF. *Am J Kidney Dis*, 44: 420–428, 2004.
70. Maisel AS, Krishnaswamy P, Koon F, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography for left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 2001; 141: 367-74.
71. Zebe H: Atrial fibrillation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2000; 15: 765-768.
72. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, De Cristofaro V, Stella A, Vincenti A. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2529-2536.
73. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997; 20: 2670-4.
74. Lopez GM, Arribas F, Velazquez MT, Casas P. Hypertensive cardiopathy and arrhythmias. *Rev Esp Cardiol*, 1997;50(4): 68-73.
75. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med*, 1995; 98: 476-484.
76. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The framingham heart study. *JAMA*, 1994; 271: 840-844.
77. Tang M, Zhang S, Sun Q, Huang C. Alterations in electrophysiology and tissue structure of the left atrial posterior wall in a canine model of atrial fibrillation caused by chronic atrial dilatation. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 2007; 71 (10) : 1636-42.

78. Deniz A, Sahiner L, Aytemir K, Kaya B, Kabakci G, Le Tokgozoglu L, Oto A. Tissue doppler echocardiography can be a useful technique to evaluate atrial conduction time. *Cardiol J*, 2012; 19: 487-493.
79. Daubert JC, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and interatrial conduction delay: Implications for cardiac pacing. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*, 2004; 27: 507-525.
80. Acar G, Sayarlioglu M, Akçay A, Sokmen A, Sokmen G, Yalcintas S. Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2009; 37: 447-453.
81. Tükek T, Akkaya V, Atılğan D, Demirel S, Sözen AB, Kuda H, et al. Changes in P wave dispersion, left atrial size and function in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 2000; 28: 538-542.
82. Dogdu O, Yarlioglu M, Kaya MG, Ardic I, Kilinc Y, Elcik D, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of investigative medicine i: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 2011; 59 (2) : 281-286.
83. Cui QQ, Zhang W, Wang H, Sun X, Wang R, Yang HY, et al. Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clinical cardiology*, 2008; 31 (2): 74-78.
84. Ozturk S, Dikbas O, Ozyasar M, Ayhan S, Ozlu F, Baltaci D, et al. Evaluation of left atrial mechanical functions and atrial conduction abnormalities in patients with clinical hypothyroid. *Cardiology journal*, 2012; 19(3): 287.
85. Tekce H, Ozturk S, Aktas G, Tekce BK, Erdem A, Ozyasar M, Duman TT, Yazici M. The Effects of a Single Dialysis Session on Atrial Electromechanical Conduction Times and Functions. *Kidney Blood Press Res*, 2013; 37: 622-630.
86. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ, Chamber Quantification Writing G, American Society of Echocardiography's G, Standards C, European Association of E: Recommendations for chamber quantification: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18: 1440-1463.

87. Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, Hoof JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl*, 1989. 4(6): 563-568.
88. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, Doppler Quantification Task Force of the N, Standards Committee of the American Society of E: Recommendations for quantification of doppler echocardiography: A report from the doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the american society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002;15: 167-184.
89. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, Toutouzas PK. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135: 733-738.
90. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus HA, Giannitsis E, Zeier M. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest*, 2007; 37: 350–356.
91. Wang AY, Wang M, Lam CW, Chan IH, Lui SF, Sanderson JE. Heart failure in long-term peritoneal dialysis patients: a 4-year prospective analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011; 6: 805–812.
92. Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim MJ. Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis*, 2003; 41: 1257–1266.
93. David S, Kumpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 23: 1370–1377.
94. Fagugli RM, Palumbo B, Ricciardi D, Pasini P, Santirosi P, Vecchi L, Pasticci F, Palumbo R. Association between brain natriuretic peptide and extracellular water in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*, 2003; 95: 60–66.
95. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP – marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 1036–1040.
96. Gangji AS, Helal BA, Churchill DN, Brimble KS, Margetts PJ. Association between N-terminal propeptide B-type natriuretic peptide and markers of hypervolemia. *Perit Dial Int*, 2008; 28: 308–311.

97. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH, van der Sande FM, Wodzig WK, Konings CJ, Leunissen KM, van Dieijen-Visser MP, Kooman JP. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25: 243–248.
98. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 2186–2194.
99. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2005; 46: 35–44.
100. Patrick B. Mark, Graham A. Stewart, Ron T. Gansevoort, Colin J. Petrie, Theresa A. McDonagh, Henry J. Dargie, R. Stuart C. Rodger, Alan G. Jardine. Diagnostic potential of circulating natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21: 402–410.
101. Ortega O, Gallar P, Muñoz M, Rodríguez I, Carreño A, Ortiz M, Molina A, Olié A, Lozano L, Vigil A. Association between C-reactive protein levels and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pre-dialysis patients. *Nephron Clinical Practice*, 2004; 97 (4) : 125-130.
102. Yılmaz R. Ultrafiltrasyon ve hemodiyaliz sıklığının BNP ve CRP üzerine etkisi: Kardiyak fonksiyon bozukluğu, inflamasyon ve hipervolemi ilişkili mi? 22. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi Özet Kitabı, 2005; s: 8.
103. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1999; 55 (2) : 648-658.
104. Köse S, Aytemir K, Sade E, Can İ, Özer N, Amasyalı B, et al. Detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave dispersion. *Clin Cardiol*, 2003; 26: 431-434.
105. Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. *J Electrocardiol*, 2005; 38: 43-46.
106. Özer N, Yavuz B, Can I, Atalar E, Aksöyek S, Ovünç K, et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 945-948.

107. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A, et al. Relations between malnutrition- inflammation-atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl*, 2011; 26 (5) : 1708-1716.

108. Kim SJ, Han SH, Park JT, Kim JK, Oh HJ, Yoo DE, et al. Left atrial volume is an independent predictor of mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transpl.*, 2011; 26 (11) : 3732-3739.

109. Tekce H, Ozturk S, Aktas G, Tekce KB, Erdem A, Uyeturk U, Ozyasar M, Duman TT, Yazıcı M. Atrial electrical and mechanical dysfunction in non-diabetic, nonhypertensive hemodialysis patients. *Acta Medica Mediterranea*, 2014, 30: 21.



8. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.1. KBH’ da GFR evrelemesi

Tablo 2.1.2. KBH’ da albuminüri kategorileri

Tablo 2.1.3. 2013 yılı içinde ilk renal replasman tedavisi (RRT) olarak hemodiyalize (HD) başlanıp kronik HD programına alınan hastalarda altta yatan etyolojik nedenlere göre dağılımı (Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi 2014 yılı özet raporu)

Tablo 2.1.4. Kronik böbrek hastalığının klinik belirti ve bulguları

Tablo 2.2.1. 2013 yılında kardiyovasküler nedenlerle ölen diyaliz hastalarında ölüm nedenleri

Tablo 2.2.2. KBH’ da geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri

Tablo 3.2.1. Atrial iletim süreleri

Tablo 4.1.1. Çalışmaya alınan olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Tablo 4.1.2. Çalışmaya alınan olguların standart ekokardiyografik parametreleri

Tablo 4.1.3. Çalışmaya alınan olguların atrial ileti süreleri

Tablo 4.2.1. Çalışmaya giren hastaların NT-pro BNP ile klinik ve laboratuvar bulgularının arasındaki ilişkinin analizi

Tablo 4.3.1. Çalışmaya alınan olguların NT-pro BNP düzeylerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi

Tablo 4.4.1. Çalışmaya alınan olguların NT-pro BNP düzeylerinin atrial ileti süreleri ile ilişkisinin analizi

Tablo 4.5.1. Atrial ileti sürelerinin klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

Tablo 4.6.1. Atrial ileti sürelerinin standart ekokardiyografik verilerle ilişkisinin değerlendirilmesi

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1. Yaş gruplarına göre GFR (GFR, Modification of Diet in Renal Disease = MDRD formülüne göre hesaplanmıştır)

Şekil 2.2.1. Türkiye’ deki KBH hastalarında evrelerine göre HT sıklığı

Şekil 2.3.1. Pro- BNP’ den BNP ve NT-pro BNP oluşum şeması

Şekil 2.3.2. Brain natriuretik peptidin (BNP) kardiyak myositten sekresyonu (aa= aminoasit, NT-pro BNP= N-terminal pro BNP)



10. SİMGELER VE KISALTMALAR

AF:	Atrial Fibrilasyon
ANP:	Atrial Natriüretik Peptid
BMI:	Vücut kitle indeksi
BNP:	Brain Natriüretik Peptid
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DM:	Diyabetes Mellitus
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD:	Hemodiyaliz
HT:	Hipertansiyon
IVS:	İnterventriküler Septum
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVH:	Kardiyovasküler Hastalıklar
LA:	Sol Atriyum
LAV:	Sol Atrial Hacim
LAV _{Maş} :	Sol atriyum maksimum volümü,
LAV _{Min} :	Sol atriyum minimum volümü,
LAV _P :	Atrial sistol öncesi sol atriyum volümü
LVDD:	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEF:	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu,
LVH:	Sol Ventrikül Hipertrofisi
LVSD:	Sol ventrikül sistol sonu çapı,
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
MR:	Manyetik Rezonans
NP:	Natriüretik peptidler
NT-pro BNP:	N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid
PZ T:	Arka Duvar Kalınlığı
RA:	Sağ Atrium
RAAS:	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
SDBH:	Son Dönem Böbrek Hastalığı
TDI:	Doku Doppler Ultrasonografi
USG:	Ultrasonografi
VCI:	Vena Cava İnfior