

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Sağlık İşleri Genel M¼d¼rl¼đ¼
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Biyokimya Laboratuvarı
şef: Dr. G¼venç G¼venen

**PERİTON DİYALİZLİ HASTALARDA SERUM BNP
DÜZEYLERİ VE DİYALİZ YETERLİLİK KRİTERLERİ
İLİŐKİSİNİN İNCELENMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Aysun COŞKUN

İstanbul-2005

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi gördüğüm SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi Sayın Dr. Özgür Yiğit'e saygılarımı sunarım.

Bu süreç boyunca ilgi, bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan, en iyi şekilde yetişmemi sağlayan Klinik Biokimya Laboratuvarı Şefi sayın Uzman Dr. Güvenç Güvenen'e

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Nefrolog Dr. Mine Besler, Nefrolog Dr. Rezzan Ataman ve Uzman Dr. Macit Koldaş'a

İlgi ve bilgi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli uzmanlarım Dr. Ediz Tekin ve Dr. Hale Aral'a

İstatistik çalışmalarımnda yardımları için değerli hocam Dr. Günay Can'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden yararlandığım Laborant Muhittin Usta'ya

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını gördüğüm periton diyalizi ve hemodiyaliz servis çalışanlarına, hemşire Nebahat Gökmen Kobek, Rukiye Dolgun ve Birsen Özdemir'e Yardımları ve yakınlıkları için tüm laboratuvar çalışanlarına

Tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan sevgili annem ve babama

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aysun COŞKUN

İÇİNDEKİLER

KONULAR	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	37
ÖZET.....	41
SUMMARY	42
KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR

ABY : Akut Böbrek Yetmezliği

APD : Aletli Periton Diyalizi

FMF : Ailevi Akdeniz Ateği

ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GFH : Glomerül Filtrasyon Hızı

HT : Hipertansiyon

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

PKB : Polikistik Böbrek

SAPD : Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi

SDPD : Sürekli Döngüsel Periton Diyalizi

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve kalp yetmezliği (KY) epidemiyolojik ve patofizyolojik olarak birbirleriyle ilişkilidir (1, 2).

Kronik böbrek yetmezliği, böbrekle ilgili veya böbrek dışı bir nedene bağlı olarak nefronların ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir şekilde kaybolması sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur.

Böbrek yetmezliği böbreğin primer bir hastalığına bağlı olabileceği gibi multisistem bir hasar içinde böbreğin de zedelenmesine bağlı olabilir (3). Genelde az gelişmiş ülkelerde daha sık olmakla birlikte altta yatan neden ve insidans ülkeden ülkeye değişkenlik gösterir (4).

KBY pek çok hastalığa bağlı olarak ortaya çıkabilir ve bu nedenler toplumlar arasında önemli farklılıklar gösterir. Ülkemizde en sık görülen nedenler şöyle sıralanabilir; diabetes mellitus (%21.9), kronik glomerulonefrit (%19.3), hipertansiyon (%14.8), ürolojik nedenler (%7.1), polikistik böbrek hastalığı (%5.0), diğer nedenler (%7.8) ve etiyojisi belirsiz olanlar (%23.8) (5).

Günümüzde pek çok insan diyaliz makinelerine bağlı yaşarken aynı zamanda çok önemli komplikasyonlarla da karşı karşıyadır. Bu hastalarda en sık (%50) ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar ve sepsistir (6,7).

HD ve PD hastalarında başlıca kardiyovasküler sorunlar: perikardit, endokardit, sol ventrikül hipertrofisi, aritmiler, koroner arter hastalıkları ve kalp yetmezliğidir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, konjestif kalp yetmezliği (KKY) dahil olmak üzere yüksek oranda kardiyovasküler hastalıkların tehdidi altındadırlar. Amerikan Renal Veri Sistemi'ne göre diyaliz endikasyonu almış hastaların %40'ı halihazırda KKY tanısı da almış bulunmaktadır. Bu hastalar incelendiğinde sol ventrikül patolojileri öncelik göstermektedir (8, 9, 10).

B-tipi natriüretik peptitler, artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif hormon (BNP) ve inaktif N-terminal kısmı içeren NT-proBNP olarak ayrılmaktadırlar. B natriüretik peptitler, kan basıncı, elektrolit ve volüm homeostazisinde rol alarak kardiyorenal düzeni sağlarlar. Bunun yanında son yıllarda B tipi natriüretik peptitler, miyokard fonksiyonu ve yapısı ve dolayısıyla

akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde faydalı bir marker olarak tanımlanmaktadır (11, 12, 13, 14). KBY, toplum içinde artan insidansı nedeniyle, bu hastalığa ilişkin etyolojik araştırmalar hız kazanmıştır. Yapılan alışmalarda, KBY nedenli her geçen gün artan moratalitede en yaygın nedenin KKY olduğunu ortaya konmuştur. Diyaliz hastalarında yüksek prevalansa sahip KKY, sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ile ilişki gösterir ve bu nedenle yüksek volüm yükü ve hipertansiyona sekonder olarak meydana geldiği düşünülmektedir (10, 14). KBY'nde kardiyak fonksiyon ve volüm yükünün değerlendirilmesinde BNP lmnn yararlılığına ilişkin bu çalışmalarda böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki BNP düzeyleri, bulunmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur (2, 15, 16). Başka bir çalışmada SDBY (Son Dönem Böbrek Yetmezliği) bulunan hastalardaki yüksek BNP düzeyleri, sol ventrikül hipertrofisinde (LVH) ile ilişkili bulunarak, BNP'nin SDBY bulunan diyaliz hastalarında LVH için önemli bir biyomarker olabileceği ortaya konulmuştur (9, 14, 17, 18).

Yaptığımız bu kesitsel çalışmada bu bilgilerden yola çıkarak PD hastalarında kardiyak volüm yükü artışı göstergesi olan BNP ile periton diyalizi yeterlilik kriterleri olan Kt/Vre, nPCR, CCL, TT ve çeşitli biyokimyasal değerkenler arasındaki ilişkiyi incelemek, cinsiyet, yaş ve BMI'nin BNP'ye etkilerini araştırmak ve HD ile PD'ni BNP, CRP, ESR, değerkenleri açısından kıyaslamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

A-KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), böbrekle ilgili veya böbrek dışı bir nedene bağlı olarak nefronların ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir şekilde kaybolması sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur.

KBY pek çok hastalığa bağlı olarak ortaya çıkabilir ve bu nedenler toplumlar arasında önemli farklılıklar gösterir. Ülkemizde en sık görülen nedenler şöyle sıralanabilir; diabetes mellitus (%21.9), kronik glomerulonefrit (%19.3), hipertansiyon (%14.8), ürolojik nedenler (%7.1), polikistik böbrek hastalığı (% 5.0), diğer nedenler (%7.8) ve etiyojisi belirsiz olanlar (%23.8) (5).

USRDS (Birleşik Devletler Böbrek Veri Sistemi), EDTA (Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği) ve ANZDATA (Avusturalya ve Yeni Zelanda Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Merkezi) ile Türkiye 'de son dönem böbrek yetmezliğine yol açan nedenler karşılaştırıldığında diyabete bağlı nedenler açısından paralellik arz ederken, toksik nefropatinin Amerika Birleşik Devletlerinde çok daha fazla olduğu görülmektedir. Etiyojisi belirsiz böbrek yetmezliği Türkiye, Avrupa ve Amerika 'da sırasıyla %23.8, %15 ve % 4 dir. Etiyojisi belirsiz böbrek yetmezliğinin Türkiye 'de özellikle Amerika 'ya göre oldukça fazla olduğu görülmektedir. Bu bulgular şekil-1 de toplu olarak gösterilmiştir (19).

KBY'nin ortaya çıkması ile böbreğin pek çok işlevinde ortaya çıkan bozukluklar kişinin yaşamını tehdit eder boyuta gelir. Böbrek yetmezliği komplikasyonları mevcut semptomatik problemleri ve renal fonksiyonları kötüleştiren veya morbidite ve mortaliteye yol açan uzun süreli etkileri içerir (20, Tablo-I).

Tablo-I : Böbrek yetmezliğinin major komplikasyonları

A. SEMPTOMATİK
Kardiyovasküler hastalık
Aşırı sıvı yüklenmesi
Renal osteodistrofi
Anemi
Malnütrisyon
Çocuklarda büyüme geriliği
Perikardit
B. Metabolik ve /veya ileriye dönük risk faktörleri
Hipertansiyon
Sol ventrikül hipertrofisi
Lipid anomalileri
Hiperkalemi
Asidoz

Kardiyovasküler hastalık : Kardiyovasküler hastalık, renal disfonksiyonun tüm aşamalarında böbrek hastalığının major komplikasyonudur. Diyaliz hastalarının büyük bir kısmı kardiyovasküler nedenlerle kaybedilir. Kardiyovasküler risk erken dönem böbrek hastalarında 3-4 kat, diyaliz hastalarında 17 kat artar. Hastalarda; hipertansiyon, su ve sodyum tutmaya bağlı konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve buna bağlı ödem gelişebilir. KBY hastalarında görülen kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, lipid anomalileri, DM, erkek cinsiyet) genel toplumdan daha sık görülür (21).

Sıvı yüklenmesi : Sıvı yüklenmesi, ciddi renal yetmezliğin hem bir komplikasyonu hem de bir bulgusudur. Klinik olarak ayak bileği ödemi, akciğer ödemi, plevral efüzyon ve asit olarak ortaya çıkar ve bulguların tümü sıvı retansiyonunun derecesiyle ilişkilidir. Hafifse sadece ayak bileğinde ödem olur. Daha ciddi sıvı yüklenmesi varsa daha yaygın ödem ve akciğer ödemi gelişir. Hastanın kardiyak sorunu da varsa akciğer ödemi gelişme riski artar. Kalp yetmezliğinin aksine KBY'nde sıvı yüklenmesi olduğunda kan basıncı yükselme eğilimi gösterir. KBY'nde sıvı yükündeki değişiklikleri izlemenin en kolay yolu vücut ağırlığı ölçümüdür. Vücut ağırlığındaki 1 kg'lık artış 1 litre sıvı retansiyonuna eşittir. Bu, sadece kısa zaman periodlar için ya da vücut ağırlığı sabit olduğunda geçerlidir (21).

Renal osteodistrofi : GFH düşmeye başlayınca renal tübüllerden fosfor atılımı azalır. Kanda fosfor düzeyi artınca serum kalsiyumu düşer ve bu durum parathormon salgılanmasını stimüle eder. Parathormonun fosfatürik etkisi ile böbrekten fosfor atılımı artarak kan fosforu normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Bu etki, GFH %30 'un altına düşünce ortadan kalkar ve serum fosfor seviyesi yükselir. Bu dönemde hipokalsemi, hiperfosfatemi ve parathormon da belirgin artış vardır. Bu hastalarda tetaninin nadir olmasının nedeni iyonize kalsiyum değerinin normal olmasıdır. Parathormonun aşırı yapımı, Vit.D sentezinin azalması ve kronik metabolik asidozun varlığı hastalarda kemik sorunlarının ortaya çıkmasına neden olur. Beş diyaliz yılından sonra hastalarda büyük oranlarda paratiroid adenomu gelişir ve parathormon etkisine bağlı olarak renal osteodistrofi olmak üzere osteitis fibroza sistika, osteomalazi, osteoskleroz ve kemik gelişim bozukluğu (çocuklarda) ortaya çıkar (22, 23).

Anemi: Diyaliz hastalarının en önemli sorunlarından biridir. Anemi ile azotemi derecesi arasında paralellik olmakla birlikte diyabetik hastalarda aynı evre böbrek yetmezliği olan hastalara göre daha derindir. Anemi çoğunlukla normokrom normositer tiptedir. Diyaliz öncesi hastaların %67 'sinde hematokrit değeri % 30 'un altındadır. Bu hastalarda eritropoetin düzeyi normalin üzerinde olmasına rağmen anemi böbrek sorunu olmayan birine göre daha derindir. Üremik toksinler eritrosit yaşam süresini kısaltırlar (normalde 120 gün iken bu hastalarda 70-80 gün). Gastrointestinal sistemde demir emiliminin azalması da önemli bir sorundur. Sekonder hiperparatiroidizm de anemiye neden olur ve bazı hastalarda paratiroidektomi sonrası anemide düzelme olur. Diyalizat sıvısında fazla alüminyum olması kemik iliği fibrozisi yaparak mikrositer anemiye neden olabilir (20, 24).

Malnütrisyon : Bu durum diyaliz başlangıç aşamasında kötü gidişatın habercisidir. Hastalar kendiliğinden hem protein alımlarını hem de total kalori alımlarını azaltırlar, hatta bazıları ciddi şekilde kaşektiktir. Beslenmenin çeşitli biyokimyasal göstergeleri vardır. En kolay tespit edilen plazma albuminidir. Düşük albumin, beslenme durumlarından ziyade, süregiden inflamasyonun da göstergesi olabilir. Kısıtlanmış diyet, persistan, ağır proteinüri, eşlik eden hastalıklar ve ileri yaş malnütrisyon için risk faktörleridir.

Perikardit : Sadece ciddi renal yetersizlikte görülür. Göğüs ağrısı her zaman mevcut değildir. Tanı perikardiyal frotman ile konur. Diyalize daha erken başlandığından perikardit günümüzde nadir görülen bir komplikasyondur.

Hipertansiyon : KBY'nde minimal bir bozulma olsa dahi hemen daima HT vardır. HT, sıklıkla KBY'nin ilk tespit edilen bulgusudur. Kardiyovasküler riski ve sol ventrikül hipertrofisini (LVH) en aza indirmek için HT'un kontrolü zorunludur. Böbrek hastalıklarının pek çok çeşidinde progresyon hızını azaltmanın en etkili yolu HT'u kontrol altına almaktır.

Sol ventrikül hipertrofisi : Hipertansiyon ve anemi nedeniyle gelişir. Kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Diyaliz hastalarında sürviyi olumsuz etkiler.

Lipid anomalileri : Ağır proteinüride görülür. Asıl patoloji karaciğerde sentez artışına bağlı olarak plazma kolesterolünün artışıdır. Diyabetli hastalarda böbrek hastalığının ilk bulgusu olan mikroalbuminüri ortaya çıktığında lipoprotein (a) düzeyleri de artmaya başlar. KBY'nde hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık

insidansının ve beraberinde renal hasarın artmasında rol oynar. Proteinürisi olmayan hastalarda hiperkolesterolemiden ziyade hipertrigliseridemi ve apolipoprotein metabolizma bozukluğu bulunabilir.

Hiperkalemi : Total vücut potasyumun % 98 'i hücre içindedir (150-160 mmol/L). Böbrek potasyum atılımını çok iyi ayarlayan bir organdır. İdrardan atılan miktar 5-100 mmol/L arasında değişebilir. Glomerülden filtre olan potasyumun % 80-85 i proksimal tübülden reabsorbe olarak, sadece %10-15 'i toplayıcı tüplere ulaşır. Günlük potasyum alımı ortalama 80 mmol/L 'dır. Bunun 70 mmol/L 'si idrarla ve 10 mmol/L 'si ise dışkı ile atılır. KRY 'in derecesi arttıkça dışkı ile atılan potasyum miktarı artar. Hiperkalemi glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 'nın 5 ml/dak 'nın altına indiği zaman ortaya çıkar ve acil müdahaleyi gerektirir (19).

Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın süresi 6 aydan daha uzundur ve bu azalma temelde yatan nedene göre çok farklı özellikler taşır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda uzun süren bir azotemi, üremik bulgular, renal osteodistrofi, anemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler, hiperfosfatemi ve radyolojik olarak bilateral küçük böbrek, KBY'nin bulgularıdır (19, 20).

Kronik böbrek yetmezliği süresi boyunca ortaya çıkan bulgular da farklı ve değişkendir.

Kardiyovasküler sistem (KVS) bulguları: Hipertansiyon, su ve sodyum tutmaya bağlı konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve buna bağlı ödem gelişebilir. Üremide perikardit görüleceği gibi ciddi aritmiler de ortaya çıkabilir (25).

Nöromusküler bulgular: Halsızlık, kaslarda kaba seğirmeler, duyuşal ve motor fenomenlere neden olan periferik nöropatiler, konvülziyonlar ve kas kramplarıdır.

Deri Bulguları: Sarı kahverengi bir renk değişikliği gelişir ve bazen terle atılan üre deri üzerinde üremi kırağısı gibi kristalleşebilir.

Gastrointestinal sistem bulguları: Anoreksi, bulantı, kusma, stomatit, ağızda kötü koku bulunabilir. Malnütrisyon KBY 'nın önemli bulgusudur.

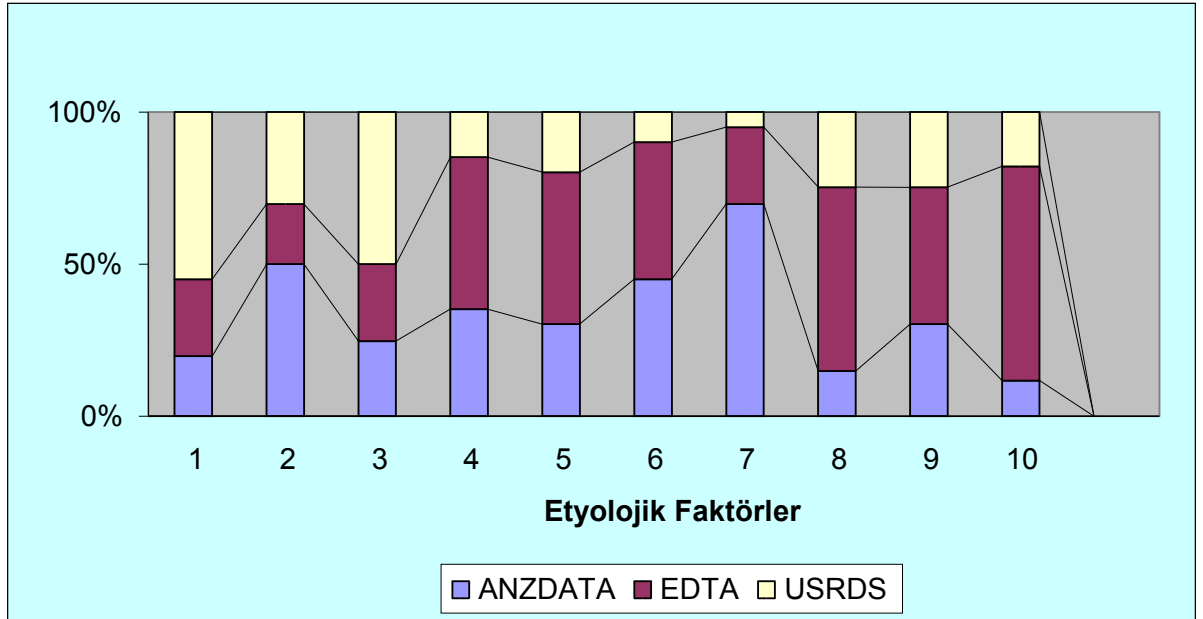
KBY'de evreleme:

Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen tablolar ile kendini gösterir. Bu sürecin evrenmesi zor olsa da

klirik evreleme aşağıdaki gibi yapılabilir. KBY 'nin GFH 'na göre klinik evreleri Tablo-I'de gösterilmiştir (19, 21).

Tablo-II : Kronik böbrek yetmezliğinin klinik evreleri

Evre	Tanım	GFH (ml/dak./1.73 m ²)
1	Normal veya yüksek GFH ile böbrek hasarı	>90
2	Hafif GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede GFH	30-59
4	Ağır derecede GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği (son dönem)	<15



Şekil-1 : USRDS, EDTA ve ANZDATA verilerine göre 1990-1994 yılları arasında son dönem böbrek yetmezliğinde etyolojik faktörler

- 1- Arteriyopatik böbrek hastalığı
- 2- Glomerulonefrit
- 3- Diyabet
- 4- Enfektif ve obstrüktif nedenler
- 5- Konjenital
- 6- Ailesel ve herediter
- 7- Toksik nefropati
- 8- Neoplazma
- 9- Diğer nedenler
- 10-Nedeni bilinmeyenler.

B-KBY 'nin tedavisi:

KBY 'nde tedavi, konservatif tedavi ve renal replasman tedavisi olmak üzere iki ana grupta ele alınabilir.

a) Konservatif tedavi: Hastada malnütrisyon bulunmamak şartıyla ortalama protein alımı 0,6-0,8 gr/kg ile sınırlandırılmalıdır. Alınacak sıvı miktarı idrar miktarı ve diğer sıvı kayıpları dikkate alınarak hesaplanmalıdır. Hiperfosfatemi için; diyetle fosfor kısıtlanmalı ve oral fosfor bağlayıcı ilaçlar (kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat) ile fosforun bağlanması sağlanmalıdır. Sekonder hiperparatiroidi ve renal osteodistrofinin önlenmesi için aktif Dvit verilmelidir. Gelişen anemi için de hastada demir açığı tamamlandıktan sonra eritropoetin kullanılabilir.

b)Renal replasman tedavisi iki şekilde uygulanır:

- 1- Hemodiyaliz
- 2- Periton Diyalizi

1- HEMODİYALİZ

Diyaliz bir A solüsyonunun solüt (çözünmüş madde) içeriğini, yarı geçirgen bir membran yoluyla bir B solüsyonunun solüt içeriği ile karşılaştırarak değiştiren bir işlemdir. Her iki solüsyondaki küçük moleküller ile birlikte su molekülleri yarı

geçirgen membrandan geçerken proteinler gibi büyük moleküller geçemezler ve aynı miktarda kalırlar (26). Böbrek yetmezliğinde kullanılan ekstrakorporeal tedavi tipleri Tablo-II’de gösterilmiştir.

Tablo-III : Böbrek yetmezliğinde kullanılan ekstakorporeal tedavi tipleri

Hemodiyaliz	<ul style="list-style-type: none"> - Konvansiyonel hemodiyaliz - Yüksek verimlilikli hemodiyaliz - Yüksek akımlı hemodiyaliz
Hemofiltrasyon	<ul style="list-style-type: none"> - Aralıklı hemofiltrasyon - Sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon - Sürekli venovenöz hemofiltrasyon
Hemodiyafiltrasyon	<ul style="list-style-type: none"> - Aralıklı hemodiyafiltrasyon - Sürekli arteriyovenöz hemodiyafiltrasyon - Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon
Hemoperfüzyon	-

Hemodiyaliz aşağıda belirtilen gereçlerden oluşur:

1- Diyalizer (Membran): Dört girişli bir kutuya benzetilebilir. İki giriş kan kompartmanı, diğer ikisi ise diyalizat kompartmanı ile bağlantılıdır. Her iki kompartman arasındaki temas düzeyi, çok sayıda içi boş lif yada paralel plaktan oluşmuş bir membran kullanılarak maksimum düzeye çıkarılır.

2- Diyaliz Tedavisinde Su: Hastalar her diyaliz seansında ortalama 120 litre suyla karşılaşır. Su içindeki tüm düşük molekül ağırlıklı maddeler direk olarak kana geçebildikleri için saf su kullanmak önemlidir.

3- Diyaliz Solüsyonu (diyalizat): Tablo-III’de hemodiyaliz ve periton diyalizi solüsyonlarının içeriği verilmiştir (26).

Tablo-IV: Hemodiyaliz ve Periton diyalizi solüsyonlarının içeriği

Elektrolit	Birim	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi
Sodyum	mmol/L	132-155	130-134
Potasyum	mmol/L	0-4	1,5
Kalsiyum (iyonize)	mmol/L	1.25-2	1.25

Magnezyum	mmol/L	0,25-0,75	0.25-0.75
Laktat	mmol/L	-	35-40
Bikarbonat	mmol/L	27-40	-
Glikoz	mmol/L	0-5,5	-
PH		7,1-7,3	5,2-5,5

4- Diyaliz Makinesi: Modern diyaliz makineleri, bir kan pompası, diyaliz solüsyonu getiren bir sistem ve uygun güvenlik monitörlerinden oluşmaktadır.

HD için damar giriş yolları şunlardır:

1- Venöz giriş yolları: Geçici damar giriş yolu ve kalıcı damar giriş yolu olarak ikiye ayrılır.

2- Arteriyovenöz giriş yolları: Hasta için en uygun damar giriş yolunu hastanın arteriyel, venöz ve kardiyopulmoner sistem özellikleri belirler (27).

HD hastalarında diyaliz yeterliliğini hesaplamak çok önemlidir. Diyaliz sırasındaki üre düşmesini yeterlilikte esas alan ve bunu ilgili parametrelerle ifade eden ulusal Kooperatif Diyaliz Çalışması 'nı yeniden ele alan Gotch ve Sargent tarafından Üre kinetik modeli ortaya konmuştur. Buna göre $Kt/V_{üre} < 0.8$ ise mortalite ve morbidite artmaktadır.

Diyalizde üre düşmesini etkileyen değişkenlerden diyalizer üre klirensi (K), saat olarak diyaliz süresi (t), litre olarak ürenin dağılım hacmi (V) ile gösterilerek, diyaliz yeterliliğini belirleyen 'Kt/V_{üre}' oran ortaya konmuştur.

$Kt/V_{üre}$: Üreden temizlenen plazma miktarının (K.t), üre dağılım volümüne (V) bölünmesi ile elde edilir. V kabaca total vücut suyuna eşittir.

Örnek;

K=150 ml/dk

t=4 saat

Kt=36 litre

70 kg 'lık bir insanda V yaklaşık 40 litre kabul edilirse,

$Kt/V_{üre} = 36/40 = 0.90$ 'dır.

nPCR, protein katabolizma hızını gösterir. Ulusal Ortak Diyaliz Çalışması (NCDS), ilk kez nPCR'nin kısa süreli mortalite ve morbiditede önemli belirleyiciler olduğunu ortaya koymuştur. Kanada ve ABD ortak çalışması olan CANUSA'ya göre nPCR<0.8 olması mortalite ve morbiditeyi arttırır. Bu nedenle nPCR'nin >1.0 olması hedeflenmelidir.

CCI, kreatinin klirensidir. CANUSA'ya göre SAPD hastalarında CCI>60L/w/1.73m², kt/Vüre>1.9 olması hedeflenmelidir. Total haftalık CCI'inde her 5 L/1.73m²'lik düşüş, görece ölüm riskinde %7'lik artışa eşdeğer gösterilmektedir. Aynı çalışmaya göre kt/Vüre=2.1 ve CCI=70 L/1.73m² olduğunda beklenen yaşam süresi %78 bulunmuştur. CCI'nin; mortalite, morbidite ve hastaneye yatış oranı açısından değerlendirildiğinde tüm sonuçlarda kt/Vüre'den daha duyarlı bir tahmin aracı olduğu saptanmıştır (28).

TT, transfüzyon tipidir. PET (Peritoneal Equilibrium Testi)'nde değerlendirilen bir diğer parametredir. TT'ni değerlendirmek için üre, kreatin ve glukozun periton zarı geçirgenliğine bakılır. Buna periton klirensi (UF, ultrafiltrasyon) denir. UF yüksek (H) ise bu moleküller hızla periton zarını geçeceğinden, bu moleküllerin oluşturduğu ozmotik gradyent farkı kısa sürer ve dolayısıyla UF yetersiz olur. Düşük (L) UF'da, moleküller periton zarını yavaş geçeceğinden, bu moleküllerin oluşturduğu ozmotik gradyent farkı uzun sürer ve dolayısıyla UF daha yeterli olur (28).

HD ve PD hastalarında diyalize bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar Tablo-IV 'te gösterilmiştir.

Tablo-V : HD ve PD tedavisi uygulanan hastalarda ortaya çıkabilecek komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi
Mekanik	<ul style="list-style-type: none">- Tromboz- A-V fistül kanaması- Vena subklavya veya vena cava superior stenozu ve trombozu	<ul style="list-style-type: none">- Kateter etrafında hematom- Karın içi kanama- İç organ perforasyonu- Kateter etrafından diyalizat sızması- Sıvının karın duvarı içine girmesi- Pıhtı, fibrin, fibröz bantlarla kateter tıkanması

Enfeksiyöz	<ul style="list-style-type: none"> - Vasküler girişte apse - Geçici kateter enfeksiyonu - Bakteriyemi 	<ul style="list-style-type: none"> - Peritonal enfeksiyon - Kateter etrafında enfeksiyon
Kardiyovasküler	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotansiyon - Aritmiler - Hava embolisi - Perikard tamponadı - Supklavyan ven trombozu 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotansiyon - Akciğer ödemi - Aritmiler
Akciğer	<ul style="list-style-type: none"> - Hemodiyaliz membranına karşı alerji - Dispne 	<ul style="list-style-type: none"> - Atelektazi - Plevral effüzyon - Pnömoni
Metabolik	<ul style="list-style-type: none"> - Hiponatremi - Hipokalemi - Hiperkalsemi - Hipernatremi - Hiperkalemi 	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperglisemi - Hipoalbuminemi
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> - Kanama (GİS, intracranial) - Kaşıntı - Amiloid birikimi - Psikolojik değişim - Karpal – tünel sendromu 	<ul style="list-style-type: none"> - Peritoneal skleroz - Herni (Abdominal, inguinal)

2-PERİTON DİYALİZİ

Bir renal tedavi şekli olan PD son 20 yılda basit, rahat ve nispeten ucuz olması nedeni ile tercih edilir olmuştur. Esas olarak sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran aracılığıyla su ve solütlerin transportundan ibarettir. Burada diyalizer olarak iş gören periton zarıdır.

PD tekniğinde amaç vücuttan ozmotik yolla uzaklaşmasını istediğimiz maddeleri kapsamayan, uzaklaşmasını istemediğimiz maddeleri ise bileşiminde kanda bulunduğu oranda içeren steril bir diyaliz solüsyonunu periton boşluğu içine güvenli bir teknikle doldurmak, ozmotik eşitlemenin sağlanmasına kadar orada tutmak ve daha sonra bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırarak bu işlemi gerektiği sürece tekrarlamaktır (29).

Periton diyalizi, Sürekli Ayaktan Periton Diyaliz (SAPD), Aletli Periton Diyalizi (APD) ve bunların karma tipleri olarak üç grupta incelenebilir.

I- SAPD: Karında sürekli olarak diyaliz solüsyonu bulunur ve günde 4 kez değiştirilir. İşlemler elle yapılır ve solüsyonun peritona verilmesi ve alınması yer çekimi etkisi ile gerçekleşir. SAPD için gereçler şunlardır:

1- Diyaliz Solüsyonları İçeriği: Tablo III' te gösterilmiştir.

2- Transfer Setleri: Düz transfer seti, Y transfer seti ve çift torba sistemi olarak üç grupta incelenebilir.

3- Konnektörler

II-APD: Hızlı gelişen bir periton diyaliz modelidir. Esas olarak iki temel gruba ayrılır.

a- Sürekli döngüsel periton diyalizi (SDPD)

b- Gece aralıklı periton diyalizi (GAPD)

APD için gereçler şunlardır:

1- Periton diyaliz makineleri

2- Diyaliz solüsyonu

3- APD bağlantıları: transfer setleri, kateter-transfer seti bağlantısı, transfer seti-torba bağlantıları.

III-Karma rejimler: Standart SAPD ve APD ile sağlanan klirensleri ve ultrafiltrasyonu hastanın yaşam tarzını bozmayacak şekilde ayarlamak için geliştirilen bir melez yöntemdir(30).

PD 'nin etkinliği toplam diyaliz süresi, her değişimin bekleme süresi, kan akımı, periton zarının yüzey alanı ve geçirgenliği, diyalizat akımı ve ultrafiltrasyon hızı belirler (29).

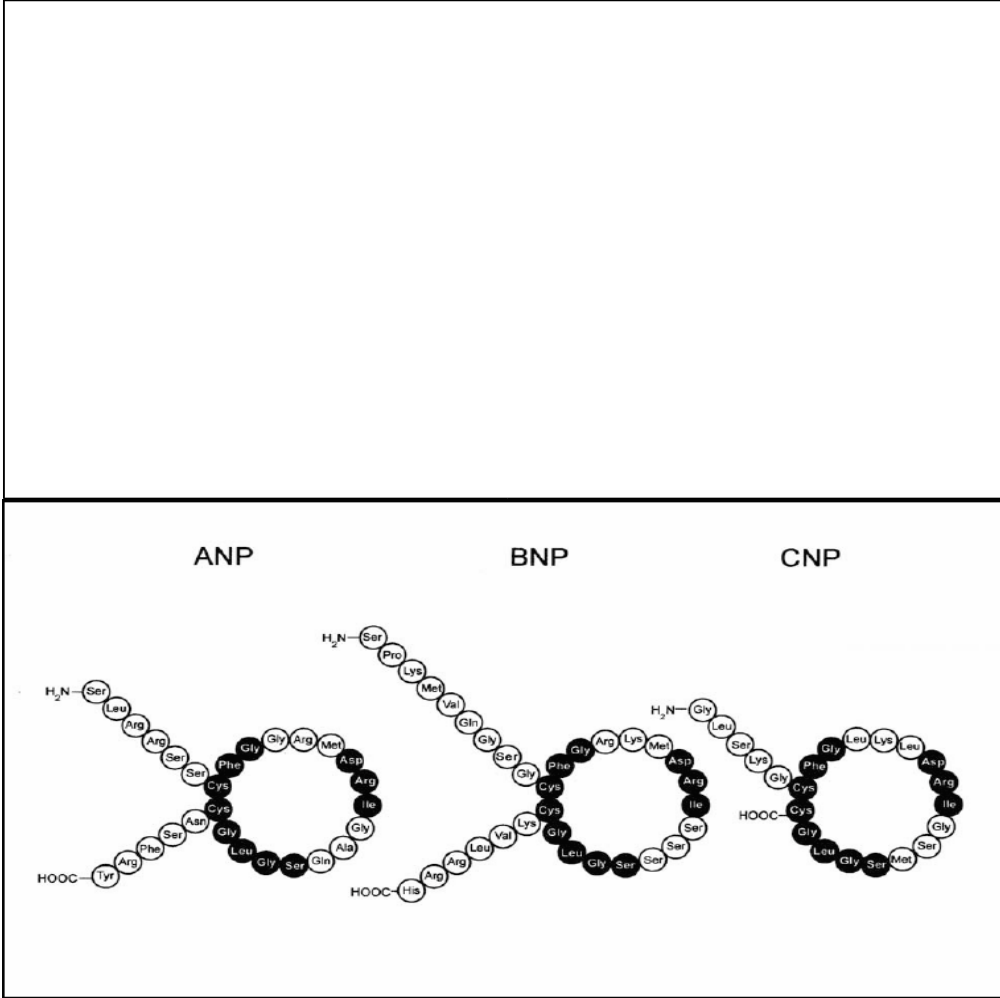
Her türlü diyalizin amacı, vücut sıvı dengesi ile elektrolit ve asit-baz dengesinin sağlanması ve artık maddelerin uzaklaştırılmasını kapsar. Üre ve kreatinin kinetiği (haftalık $Kt/V_{üre}$ ve kreatinin klirensi) diyaliz yeterliliğini ölçmek için bir yoldur. Bunlar sadece küçük moleküler ağırlıklı maddelerin klirensini yansıtır.

Haftalık $Kt/V_{üre}$ (Diyalizat + renal) şunlarla hesaplanır: Bu oran üreden temizlenen plazma (Kt) miktarının üre dağılım volümüne (V) oranlamasından oluşur. Üre dağılım volümü kabaca total vücut su volümüne eşittir (30). Bayanlar için 0.55, erkekler için 0.60 sabitleri ile, ideal vücut ağırlığının (kg) çarpımı sonucunda bulunan ürenin hacimsel dağılımıdır. Örneğin; 70 kg 'lık periton diyalizi uygulanan bir hasta günde 13.4 lt diyalizat gereksinimi duyar. Ürenin hacimsel dağılımı; $70 \times 0.6 = 42$ lt olup böylece $Kt/V_{üre} = 0.32$ bulunur. Haftalık değer ise $0.32 \times 7 = 2.24$ olarak hesaplanır.

B-NATRIÜRETİK PEPTİDLER

Kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri Atrial/A tipi Natriüretik Peptid (ANP), Brain/B tipi Natriüretik Peptid (BNP), C tipi Natriüretik Peptid (CNP) ve D tipi Natriüretik (DNP) peptiddir. Öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır. BNP'nin Brain Natriüretik Peptid olarak adlandırılması yanıltıcı olabilir. Bunun nedeni, BNP'nin ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiş oluşudur. Oysa, BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunur.

ANP, BNP, CNP'de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (Şekil-1) (31).



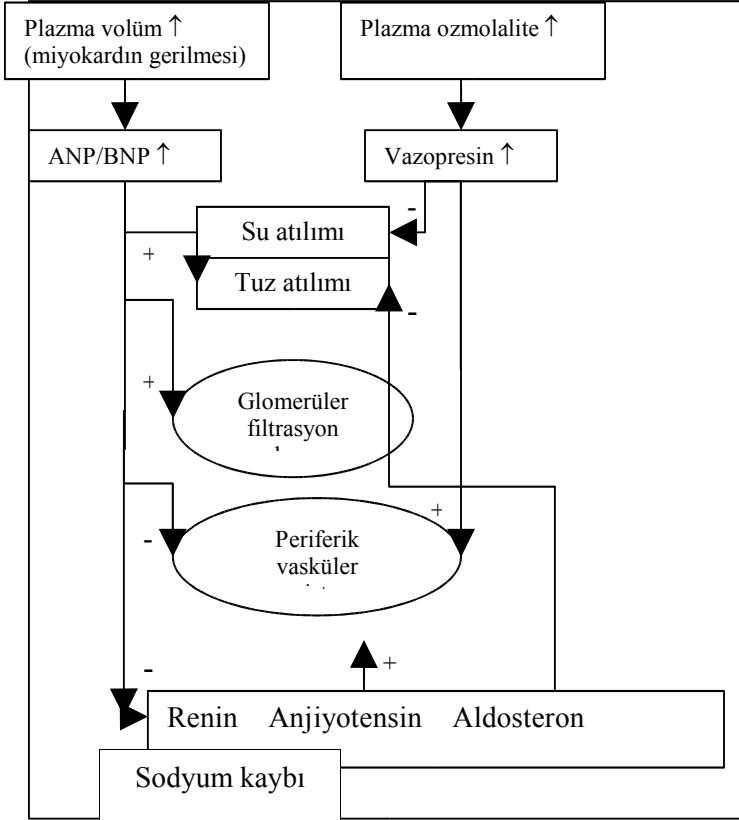
Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptitler (NP), prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar (32).

KALP NP SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

ANP ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Mineralokortikoid ve tuz uyarımlı hipertansiyon ve volüm yüklenmesine karşı vücudun savunmasında yer alarak kan basıncı, kan volümü ve sodyum dengesinin düzenlenmesini sağlarlar. NP ler; aşırı su ve tuz tutulmasını, vazokonstriktör peptitlerin sentezlenmelerini, etkilerini ve sempatik aktiviteyi inhibe ederek damar gevşemesine katkıda bulunurlar. ANP sentezinin genetik yolla inhibisyonu ya da natriüretik peptit reseptör-A'nın (NPR-A) devre dışı edilmesi hipertansiyon ve ventrikül hipertrofisine yol açar (33, 34).

RAAS'inde vazopresin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu

arttırarak kan basıncını yükseltirler. Buna karşılık ANP ve BNP, kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler, periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürez arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar (şekil-2).



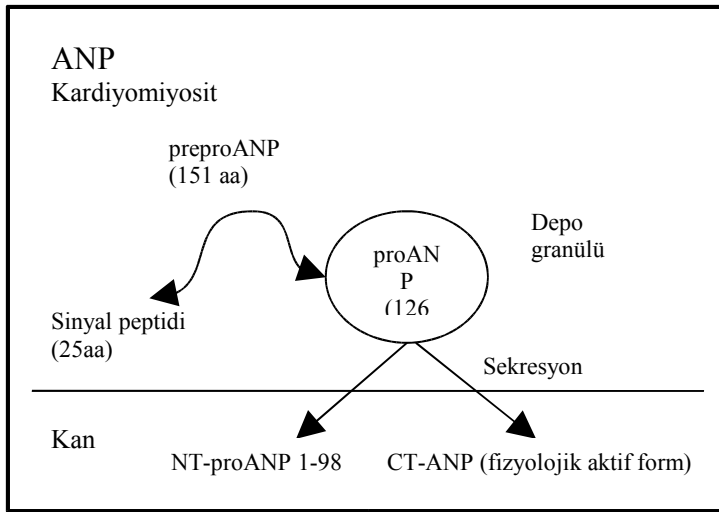
Şekil-3: Kardiyak NP lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri

NP LERİN RENAL ETKİLERİ

NP ler, 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 konstriksiyonu oluşturarak GFR'yi (glomerül filtrasyon hızı) arttırırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını arttırır. Aynı zamanda renin, AT-II ve aldosteron düzeylerini baskırlar (35).

ANP salgılanımı : ANP primer olarak atriyumda sentezlenir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventriküllerden de sentezlenir (36). Damar içi volüm artışı nedenli atrium duvar geriminin artışı ANP sentezini uyarır. Bunun yanında arginin, vazopresin, katekolaminler gibi maddeler de ANP

salınımını direkt yoldan uyarırlar. Atriyumdaki kardiyomiyositler içindeki granüllerde depo halde bulunur. Depodaki proANP, salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan atriyopeptidaz tarafından C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formdur. N-terminal-proANP (NT-proANP), yüksek molekül ağırlığına sahiptir ve natriüretik, diüretik, damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir. Plazmada küçük parçalar halindeki NT-proANP varlığını bildiren yayınlar mevcuttur. Kalp yetmezliğinde ANP'nin antiparalel dimeri olan beta-ANP, miyokard ve plazmada tespit edilmiştir (37).

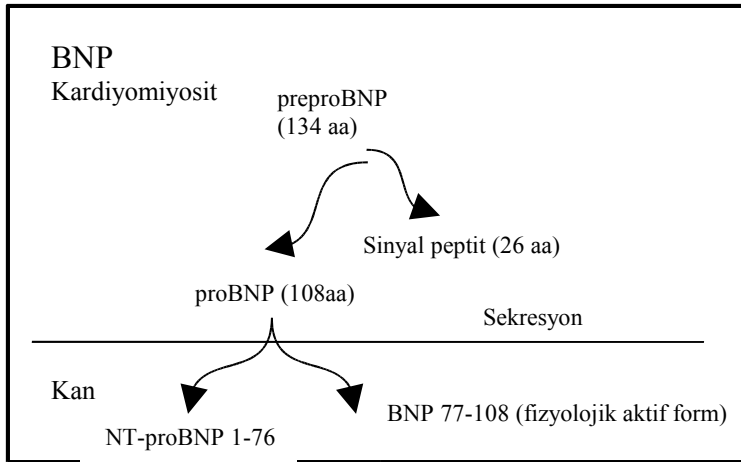


Şekil-4 : ANP'nin sentez, depo ve sekresyonu.

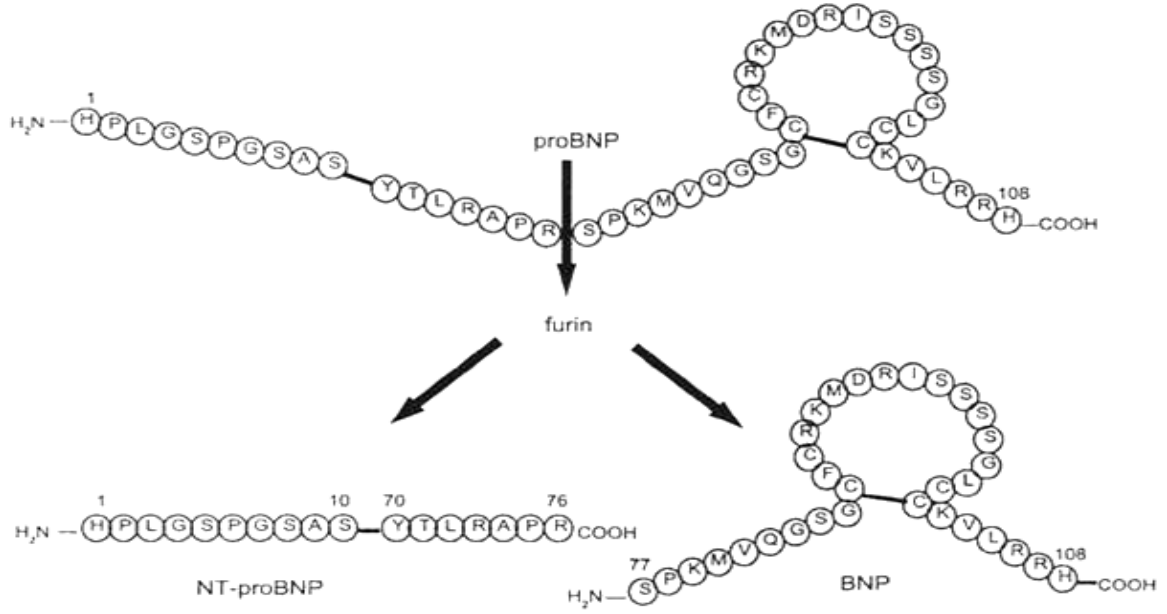
BNP salgılanımı : BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. Pro BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP'nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (38). Kısacası, Pro BNP, Pro ANP'nin aksine, sekretuar granüller içinde paketlenmez. Pro BNP, kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece, BNP konsantrasyonları ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda Pro BNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP'ye parçalanır (25). ProBNP (108

aminoasit), proANP gibi granüllerde depo edilmez (Şekil-3). Bununla beraber akut BNP sentez ve salgılanımı, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir, ve bir prohormon olan 108 amino asitlik proBNP'yi kodlar (39). ProBNP'nin C-terminal-BNP (32 aminoasit, biyolojik aktif form) ve NT-proBNP parçalarına ayrılması, salgılanım sırasında mı yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir. NT-proBNP ve BNP'nin kardiyomiyositlerde varlığını bildiren yayınlar vardır (32, 39). NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir (32). In vitro deneylerde proBNP'nin NT-proBNP ve BNP'ye ayrılmasında furin adlı proteolitik bir enzimden yararlanılmaktadır (Şekil-4,5).

B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (31, 38).



Şekil-5 : BNP'nin sentez ve sekresyonu.



Şekil-6 : ProBNP'nin biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif NT-proBNP' ye enzimatik dönüşümü

CNP : ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlar iken CNP, damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir faktördür. 22 aminoasitten oluşan CNP; plazma, böbrek epiteli ve damar endotel hücrelerinde etkin olan şekildedir ve 53 aminoasitlik CNP'den daha etkilidir. CNP'nin plazma konsantrasyonu saptanamayacak kadar düşük düzeydedir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında yükselmediği saptanmıştır (32). Fiziksel egzersiz sonrasında KKY ve kontrol hastalarında yükselme saptanmamıştır (32).

DNP : Dendroaspis natriüretik peptit (DNP) 38 aminoasitten oluşan en son bulunan natriüretik peptittir. Yeşil Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptitleri ile yapısal benzerlikler gösterir. 17 aminoasitlik disülfid halkası diğer 3 natriüretik peptit ile ortak, ancak N- ve C- terminal bölgeleri farklı yapıdadır. DNP geni, gerek yılan gerekse memelilerden henüz klonlanmamıştır. Yakın geçmişte, "DNP benzeri peptit" insan plazma ve atriyumundan izole edilmiştir. Ancak insandaki varlığı hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, DNP'nin, ANP ve BNP'ye dönüşen primitif bir kardiyak natriüretik peptit prekürsörü olduğunu ileri sürmektedirler (35, 40).

Tablo-VI : Natriüretik peptitlerin özellikleri

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

NP reseptörler ve NP lerin kandan temizlenmesi

Guanilat siklaz bağlantılı reseptörler, NP işlevlerinde aracılık görevi görürler. Siklik guanozin monofosfat (cGMP) ise NP lerin ikincil habercisidir. Üç farklı natriüretik peptit reseptörü (NPR-A, B ve C) tanımlanmıştır. NPR-A ve NPR-B, guanilat siklaz aktivitesine sahiptir. NPR-A'ya NP lerin afiniteleri ANP>BNP, NPR-B'ye NP lerin afiniteleri CNP>ANP şeklindedir. NPR-A, büyük damarların endotelinde, NPR-B ise damar düz kasında en sık bulunur. BNP'ye özgü bir reseptör henüz tanımlanmamıştır. NPR-C, NP lerin bilinen fizyolojik etkilerinde görev almaz, NP lerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi, dolaşımdan temizlenmesinde esansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. ANP'nin NPR-C'ye afinitesi BNP'den daha yüksektir. Bu durum, BNP'nin biyolojik yarı ömrünün daha uzun olmasına yol açar. Böbrek ve damar dokularındaki reseptörlerin %95'inden fazlası klirens reseptörleridir. Bağlanan NP ler, ligand-reseptör kompleksi şeklinde hücre içine alındıktan sonra enzimatik yıkıma uğrarlar. Reseptörler ise hücre yüzeyine geri dönerler.

NP ler, nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Nötral endopeptidaz, özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur. NP lerin bu enzime afiniteleri CNP>ANP>BNP şeklindedir. Bu da BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasına yol açar. Bununla birlikte nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N-terminal-proANP 1 saat, N-terminal-proBNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir.(32)

NP sistemi, ventrikül işlev yetersizliğinde en yüksek düzeyde aktive olur. Bununla beraber, böbrek yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonda da kandaki düzeyleri yükselir. NP ve prohormon fragmanlar içerisinde BNP, rutin tanıda en sık kullanılandır. BNP, sol ventrikül işlev yetersizliğinde ve MI sonrası subakut fazda tanı ve prognoz tayininde diğer nörohormonlardan üstündür. Yüksek riskli hastalarda negatif prediktif değeri mükemmeldir (33).

C-SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNDA KARDİYAK NATRİÜRETİK SİSTEM

Kalp yetmezliği, pompalama yetersizliği sonucu azalmış kalp atım hacmi ve sonrasında oluşan venöz konjesyonla seyreden hemodinamik bir bozukluktur. Nörohormonal aktivasyon mevcuttur. Prognoz genellikle kötüdür. Konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) nörohormonal hipotez, hastalığın ilerleyişinde sistemik ve lokal salgılanan hormonların önemli rol oynadığını düşündürür. Nöropeptitler, kalp yetmezliğinde görülen hemodinamik değişimlere karşı oluşan kardiyak, vasküler ve renal uyum mekanizmalarında görev alırlar.

Semptomsuz sol ventrikül disfonksiyonu (LVD): NP ler, kalp yetmezliğinin kompensasyonunu sağlayarak KKY'ni geciktirirler. Semptomsuz sol ventrikül disfonksiyonunda, NP ve NT prohormonlar sıklıkla kanda yüksek düzeylerde bulunurlar. Bu nedenle NP ler, kalp yetmezliğinde yararlı erken belirteçler olarak kullanılırlar. Erken kalp yetmezliğinde, kalp atım hacminin düşmesi ile sempatik sistem ve RAAS, baroreseptörler aracılığıyla aktive olurlar. Atriyumların gerilmesi ve sol ventrikül basıncının artması sonucu ANP ve BNP salınır. Sempatik aktivasyona rağmen plazma norepinefrin düzeyleri bu evrede referans aralık içinde seyreder. Katekolaminler ise sadece ileri kalp yetmezliğinde artarlar ve tanıda kullanımları, özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca tedavi edilmemiş, semptomsuz sol ventrikül yetmezliği hastalarında RAAS hormonları, NP lerin baskılaması sonucu yükselmezler. Bununla beraber, diüretik alan semptomsuz LVD hastalarında tedaviye sekonder yükselme görülür.

Semptomlu LVD: Hastalığın ilerlemesiyle NP'ler, sempatik sistemi ve RAAS'ni baskılamakta yetersiz kalırlar. Vazokonstriktör etkiler ön plana geçer ve semptomlar ortaya çıkar. Renal perfüzyon azalır ve NP lerin böbrek üzerinden oluşturdukları fizyolojik etkiler ortadan kalkar. Su ve tuz tutulumu gerçekleşir. İleri kalp yetmezliğinde, RAAS hormonları ve norepinefrin plazmada yükselir. Bununla beraber, ileri kalp yetmezliğinin klinik tanısı, semptomsuz LVD kadar zor değildir.

KKY'nde ANP ve BNP salınımları: KKY'nde ventrikül yüklenmesinde BNP, atriyum yüklenmesinde ise ANP düzeyi daha fazla yükselir. Kalp yetmezliği hastalarında BNP düzeyleri, ANP düzeylerini aşabilir (Tablo-VI).

Tablo-VII: KKY’nde altta yatan nedene göre değişen NP lerin salınım düzeyleri

Öncelikli yüklenme	Örnek	ANP	BNP
Atriyum	Mitral stenoz	++	+
Ventrikül	Sol ventrikül HOKMP*	+	++
Atriyum+ventrikül	Dilate KMP**	++	++

*Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati

**Kardiyomiyopati

Sol Ventrikül Disfonksiyonu Tanısında Laboratuvar Yaklaşımı

KKY’nin esas nedenleri; koroner arter hastalığı ve hipertansiyondur. KKY’nin ortalama prevalansı %1’dir. Prevalans, yaşla beraber artar ve >70 yaş insanlarda % 20’ye ulaşır. KKY, yaşlılarda hastaneye başvuruların önemli bir nedenidir. Prognoz kötüdür ve mortalite hastalığın şiddeti ile artış gösterir. Orta dereceli KKY’nde 5 yıllık sağ kalım oranı sadece %50’dir. Zamanında tanı ve uygun tedavi, yaşam kalitesini ve prognozu iyileştirir. ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitörleri tedavisi ile belirgin kalp yetersizliğine ilerleyişin yavaşladığı gösterilmiştir. Bununla beraber, semptomsuz LVD hastalarının büyük çoğunluğu tanı konmadan atlanmakta ve sadece KKY hastalarının küçük bir yüzdesi tedavi edilmektedir (kalp yetmezliğinde buz dağı olgusu). KKY’nde dispne, anahtar semptomdur. Ancak solunumsal hastalığı bulunan, sedanter yaşayan yaşlı ya da obez hastalarda dispne, nonspesifiktir. Sonuç olarak, kalp yetmezliğinde duyarlı ve özgül bir erken belirteç, klinik açıdan yararlı olacaktır.

Rutin tanıda kullanılan ölçüm yöntemleri:

BNP ve NT-prohormon ölçümü yapan, ayrışmamış plazma örneklerinde çalışılabilen birçok metot mevcuttur. Günümüzde bu metodların standardizasyonu gerçekleşmediğinden metodlar arası sonuçlarda belirgin farklılık görülür.

BNP ölçümü; KKY tanısında ve akut koroner sendromlarda kullanılan prognostik bir belirteçtir. Hasta başı testi olarak kullanılabilmesi, klinik kolaylık sağlar. < 100 pg/ml düzeyindeki BNP, KKY’nde yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Bununla beraber BNP, akut dekompanse KKY’nin kısa süreli tedavisinin etkinliğinin ayarlanmasında kullanılır. Ani kardiyak ölüm tahmininde bağımsız ve güvenilir bir belirteçtir. Normal böbrek fonksiyonu varlığında, NT-proBNP’nin de KKY’nde hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak tanısai, ani kalp ölümünde prediktif ve akut koroner sendromda prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (38).

D-BÖBREK YETMEZLİĞİNDE NATRİÜRETİK PEPTİTLER

Plazma natriüretik peptit düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi SDBY'nde de 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 (41).USRDS (United States Renal Data System)'ne göre diyaliz hastalarının %40'ında KKY (Konjestif kalp yetmezliği) bulunmaktadır. Klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin (DM, HT, vs.) KBY'nde de görülmesi, sıklıkla beraber görülen bu iki hastalık için sürpriz sayılmamaktadır. KBY ve KKY'nin birbirlerinin progresyonunu arttırarak kısır bir döngü şeklinde kardiyak ve renal fibrozisi arttırdıkları düşünülmektedir. Nitekim diyaliz sonrasında serum BNP düzeyinin azalması, sol ventrikül duvar geriminin azalmasına işaret edebilir (42). Bununla beraber HD hastalarında serum BNP düzeyi artışına ilişkin yayınlar mevcut iken, SAPD hastalarında serum BNP düzeyi artışına ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır (43).

NP lerin in vitro stabilitesi:

EDTA'lı kanda oda sıcaklığında ANP, stabil değildir. Aprotinin eklenmesi, çok az etki oluşturur. Buna karşılık, NT-proANP EDTA'lı kanda birkaç gün dayanır. BNP ve NT-proBNP, EDTA'lı tam kanda, oda sıcaklığında en az 6 saat, bazı yayınlara göre 2-3 gün stabil kalır(44, 45, 46). Bu nedenle BNP, NT-proANP ve NT-proBNP'nin in vitro stabiliteleri (dayanıklılıkları) rutin klinik kullanım için uygundur.

NP ölçümünde kan alma koşulları:

Katekolamin ya da RAAS hormonlarının ölçümü için kan alımında uyulması gereken kurallar, NP ler için de geçerlidir. Aynı hastadan alınan ardışık kan örneklerinde hasta hep aynı pozisyonda olmalıdır (yatar ya da oturur). Kan alımı standart sürede istirahat sonrası alınmalıdır çünkü ANP egzersiz sonrası yükselir. Çalışmaların çoğunda kan alımı, yatar pozisyonda 10 dakikalık istirahat sonrasında gerçekleştirilmiştir. Gün içi farklılıklar düşünülerek, takip hastalarında kan örnekleri günün aynı saatlerinde alınmalıdır. İlaç etkileşimleri yeterince bilinmemektedir. Ancak ACE inhibitörleri KKY'nde nörohormonal aktivasyonu baskılamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Periton Diyalizi ve Hemodiyaliz Ünitesi'nde KBY tanısıyla izlenmekte olan, yaşları 19-75 arasında değişen, en az 1 yıldır diyaliz tedavisi gören (3 ± 1.8 yıl) 67 periton diyalizi (28 erkek, 39 kadın), 27 hemodiyaliz (10 erkek, 17 kadın) toplamda 94 hasta katıldı. Hastalar HD ve PD olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Olgularda diyaliz öncesi alınan kan örneklerinde BNP çalışıldı. Kontrol grubunu böbrek, karaciğer, endokrin hastalığı olmayan, tiroid ve karaciğer fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmayan, yaşları 30-70 arasında olan, 17 kadın ve 10 erkek oluşturdu. Olguların özgeçmiş ve soygeçmişleri sorgulandı.

Hastaların 37'sinde etyolojisi bilinmeyen, 18'inde kronik glomerülonefrit, 12'sinde hipertansiyon, 6'sında kronik piyelonefrit, 5'inde herediter nefrit, 4'ünde gebelikte başlayan hipertansiyon, 3'ünde nefrolitiazis, 3'ünde amiloidoz, 2'sinde FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi), 2'sinde PKB (Polikistik Böbrek), 1'inde tip II DM ve 1'inde at nalı böbrek nedeniyle böbrek yetmezliği bulunmaktaydı.

Her olgudan BNP ve hemogram için K_3 EDTA içeren, fibrinojen için potasyum okzalate içeren, sedimentasyon için trisodyumsitrat içeren, CRP, rutin biyokimyasal değişkenler için düz tüpe açlık kan örnekleri alındı. Düz tüpe alınan kan örnekleri santrifuj edilip serumları ayrılarak biyokimyasal değişkenler (üre, kreatin, T. kolesterol, trigliserid, ALT, AST, sodyum, potasyum) Olympus AU 5223 otoanalizöründe Diasis kitleri kullanılarak çalışıldı. Fibrinojen için alınan kan örnekleri santrifuj edilip plazmaları ayrıldıktan sonra türbidimetrik yöntemle çalışıldı. BNP, hemogram ve sedimentasyon için alınan kan örnekleri bekletilmeden çalışıldı. BNP'nin kantitatif ölçümü, floresan immünassay kiti (Triage®, Biosite) ile tam kanda gerçekleştirildi. Tam kan örneğinin homojen olmasına dikkat edilerek özel pipeti yardımıyla örnek, tek kullanımlık test kartları üzerine eklendikten sonra cihazda çalışıldı. Her gün çalışma öncesinde BNP QC Simulator ile cihazın kalite kontrolü gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda ki-kare, Fisher exact test,

student's t ve Mann whitney u testi ile kullanıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson yöntemi uygulandı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktaydı.
2. Hasta grubunun BNP düzeyi ortalaması, beklenildiği üzere kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$, Tablo-VII ve Tablo-VIII).

Tablo-VIII : Hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı

	Hasta grubu		Kontrol grubu		Ki-kare	P
	n	%	n	%		
Erkek	38	40,4	10	37,0		
Kadın	56	59,6	17	63,0	0,10	0,751

Anlamlı değil

Tablo-IX : Hasta grubu ve kontrol grubu arasında ortalama yaş ve BNP düzeyleri

	Hasta grubu		Kontrol grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	44,88	12,81	41,52	9,49	0,208
BNP	418,83	512,95	12,63	11,52	0,000***

3. PD ve HD grupları arasında BNP ve CRP düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki bulunmamakla beraber ortalama ESR düzeyleri PD grubunda daha yüksek bulundu Tablo-IX.

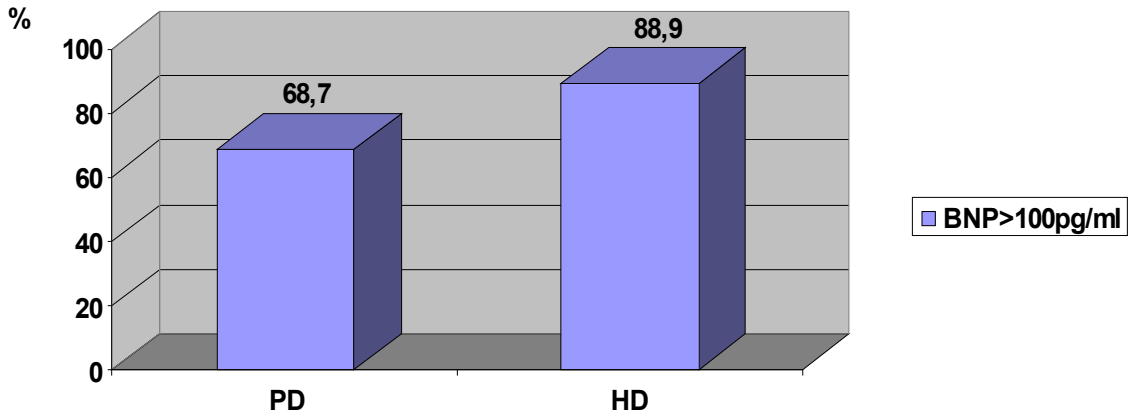
Tablo-X : PD ve HD grupları arasında BNP, CRP ve ESR düzeyleri

	PD		HD		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
BNP	352,75	482,25	582,81	558,23	0,067
CRP	1,60	2,24	1,04	,89	0,085
ESR	89,42	34,84	50,30	30,32	0,000***

4. Düzey karşılaştırmalarına göre HD hastalarında BNP>100 pg/ml olma oranı PD hastalarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$, Tablo-X, Şekil-7).

Tablo-XI : PD ve HD grupları arasında BNP, CRP ve ESR düzey karşılaştırmaları

	PD		HD		Ki-kare	P
	n	%	n	%		
BNP						
<=100	21	31,3%	3	11,1%		
>100	46	68,7%	24	88,9%	4,14	0,042*
CRP						
<0.8	30	44,8%	12	44,4%		
>0.8	37	55,2%	15	55,6%	0,01	0,977
ESR						
Normal	1	1,5%	3	11,1%		
Yüksek	66	98,5%	24	88,9%		0,070



Şekil-7 : PD ve HD gruplarında BNP>100pg/ml olanların yüzde dağılımı

5. PD hastalarında BNP ile diyaliz yeterlilik kriterleri (kt/Vüre, nPCR, CCI, TT), total kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum, ağırlık, boy ve BMI arasında anlamlı ilişki bulunmazken, yaş ve BNP arasında anlamlı zayıf bir ilişki bulundu (Tablo-XI, $r=0.30$, $p=0,012$)

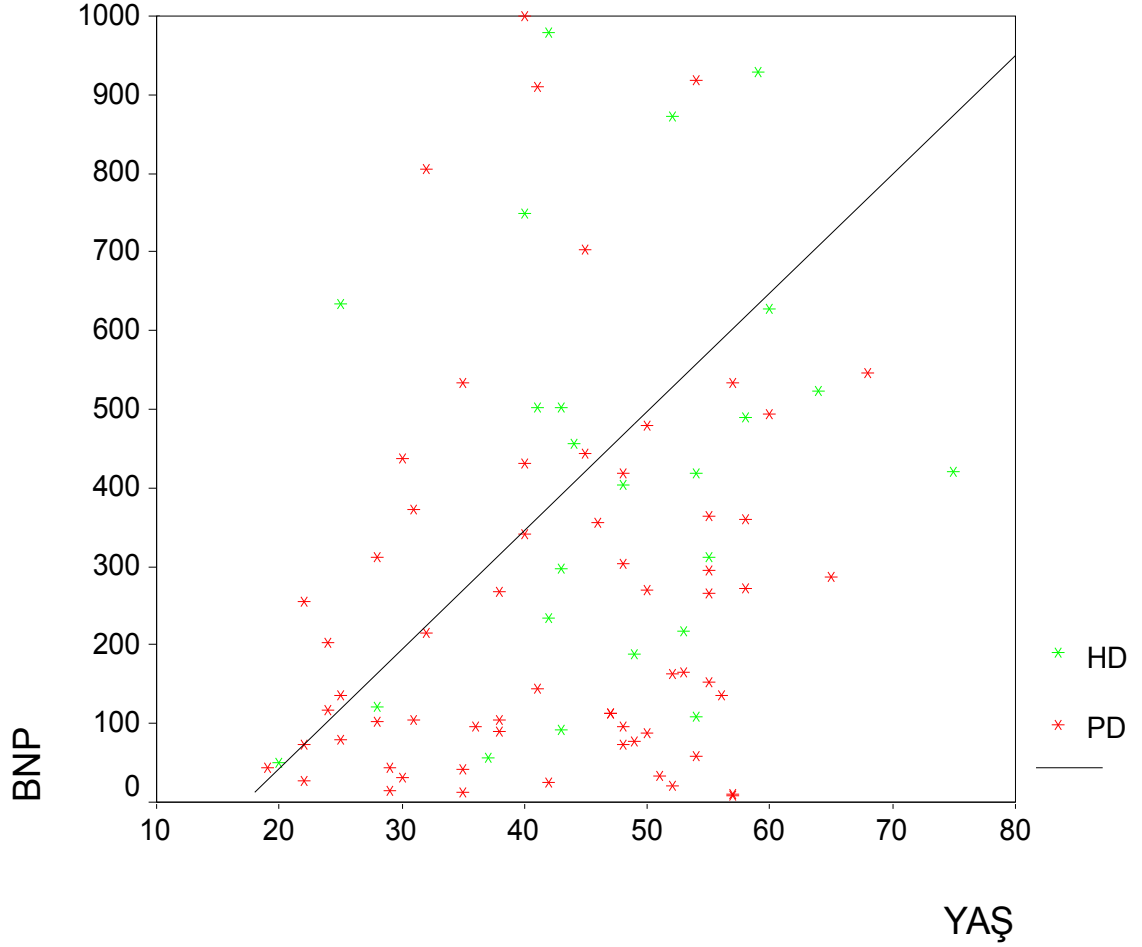
Tablo-XII : PD hastalarında BNP ile diyaliz yeterlilik kriterleri, biyokimyasal değişkenler ve demografik özellikler arasındaki ilişki

	BNP	
	R	P
kt/Vüre	-,107	,387
nPCR	-,128	,301
CCI	-,001	,997
TOTAL KOLESTEROL	,214	,082
TRİGLİSERİD	,089	,474
SODYUM	-,097	,436
POTASYUM	-,070	,573
YAŞ	,305*	,012*
AĞIRLIK	,193	,118
BOY	,057	,644
BMI	,187	,129

Tablo-XIII : PD hastalarında BNP ile TT arasındaki ilişki

TT	HA		LA		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
BNP	377,00	518,70	322,83	440,02	,645

6. PD ve HD hastalarında BNP ve yaş arasında anlamlı zayıf ilişki bulundu (Şekil-8).



Şekil-8 : HD ve PD hastalarında BNP ve yaş arasındaki ilişki

7. PD grubunda ortalama BNP düzeyi kadınlarda daha yüksek olmakla beraber anlamlı değildi (Tablo-XII).

Tablo-XIV : PD grubunda ortalama BNP düzeyinin cinsiyet açısından karşılaştırılması

	Erkek		Kadın		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
BNP	325,43	321,79	372,36	573,94	,672

8. Düzey karşılaştırmalarına göre PD hastalarında BNP ile CRP, fibrinojen, ESR, diyaliz yeterlilik kriterleri (kt/Vüre, nPCR, CCI), total kolesterol, trigliserid, arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo-XV : PD hastalarında BNP ile diğer değişkenlerin düzey karşılaştırmaları

	BNP ≤100		BNP >100		Ki-kare	P
	n	%	n	%		
CRP						
<0,8	12	40,0	18	60,0		
>0,8	9	24,3	28	75,7	1,89	0,169
Fibrinoje						
n						
<400	3	30,0	7	70,0		
>400	18	31,6	39	68,4	0,01	0,921
ESR						
Normal			1	100,0		
Yüksek	21	31,8	45	68,2		-
Kt/Vüre						
<2	6	20,7	23	79,3		
>2	15	39,5	23	60,5	2,69	0,101
nPCR						
<1	13	27,1	35	72,9		
>1	8	42,1	11	57,9	1,42	0,232
CCI						
<60	10	29,4	24	70,6		
>60	9	30,0	21	70,0	0,03	0,959
Total kolesterol						
<200	16	36,4	28	63,6		
>200	5	21,7	18	78,3	1,50	0,220
Trigliserit						
<150	10	38,5	16	61,5		
>150	11	26,8	30	73,2	1,00	0,317

Tablo- VI: PD hastalarının demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri

n	İSİM	Cinsiyet	YAŞ	KG	BOY	BMİ	BNP	CRP	Fibri- nojen	ESR	WBC	Kt/V _{üre}	nPCR	CCL	T. KOL.	TRİG.
1	DE E	E	45	66	1,68	34,21	444	1	483	112	10	1,8	0,9	55	214	202
2	İĞ E	E	68	69	1,66	29	546	1,1	683	106	10	1,67	0,96	49,3	122	331
3	AS K	K	48	54	1,55	20,43	303	0,1	366	55	6	2,7	1,07	61,83	215	230
4	MA E	E	52	80	1,71	26,75	21	1,3	600	88	11	2,6	0,8	59	158	314
5	DU K	K	22	45	1,65	26,03	28	0,6	366	58	6,8	2,12	1,13	47,18	133	100
6	RÖ E	E	40	71	1,68	20,28	431	1	850	90	9	1,96	0,76	59	179	170
7	CE E	E	24	53	1,71	22,89	118	1,1	416	58	7	2	0,99	68	159	190
8	ST K	K	51	59	1,68	21,63	34	0,6	616	71	7	2,1	0,87	55	187	140
9	HA E	E	22	69	1,71	26,08	73	0,5	33	50	6,7	1,53	1,3	53	123	217
10	HÖ E	E	25	63	1,68	22,21	135	0,5	483	77	7,2	1,9	0,87	55	101	79
11	FG K	K	52	65	1,6	25,15	164	2	283	184	17	1,8	0,9	58	143	436
12	ND K	K	19	43	1,44	21,09	43	0,6	633	187	9	2,8	1,4	59,2	178	209
13	RÇ E	E	60	68	1,5	27,47	494	1	666	112	12	1,8	0,89	58	144	204
14	ND	K	50	80	1,58	25,25	480	1,5	366	88	10	1,9	0,84	55	258	468
15	HY K	K	46	66	1,48	18,55	355	0,8	516	97	8	2,5	0,88	61	261	356
16	HB E	E	58	78	1,66	28,98	359	0,8	650	95	9	2,1	0,92	75	18	222
17	NF K	K	50	88	1,65	23,51	87	0,6	400	47	12	1,8	0,8	46	196	310
18	TA E	E	31	56	1,69	24,25	372	0,7	250	47	10	1,7	0,84	46	143	212
19	BÜ K	K	22	62	1,64	17,99	256	1,2	433	57	11	2,31	0,52	76,5	123	174
20	EB K	K	50	53	1,62	19,47	269	1,3	566	96	10	2,9	0,8	63	252	326

2	1	CS K	K	48	54	1,61	19,95	74	0,2	466	53	11	1,83	0,73	76	271	86
2	2	EA E	E	30	33	1,40	24,98	438	6,4	650	110	12	1,8	0,8	56	173	126
2	3	AG E	E	67	82	1,70	21,64	1350	0,5	983	80	8,7	2,17	0,81	115	152	323
2	4	NA K	K	53	69	1,69	28,89	2890	1,2	933	110	11	2,5	1,1	91	311	279
2	5	MK E	E	32	52	1,65	23,53	805	1,8	516	140	10	2,4	1,3	64	187	56
2	6	HG K	K	41	66	1,56	23,14	144	0,2	266	41	8,4	3,5	0,9	98	312	290
2	7	NS K	K	28	52	1,50	32,1	312	0,7	950	128	8,4	3,5	1,1	98	179	234
2	8	SK K	K	38	78	1,62	22,49	89	3	766	140	13	2	0,9	60,5	213	287
2	9	MY E	E	30	58	1,70	23,34	31	0,3	1166	49	4	2,6	1,3	64	233	213

Tablo- VI: (Devamı)

n	İSİM	Cinsiyet	YAŞ	KG	BOY	BMİ	BNP	CRP	Fibri- nojen	ESR	WBC	Kt/V _{üre}	nPCR	CCL	T. KOL.	TRİG.	
3	0	HA K	K	58	92	1,64	34,21	271	2	200	114	13	1,85	0,55	54	145	252
3	1	FÇ K	K	40	78	1,64	29	1000	1	900	123	7,7	1,93	0,76	48,8	180	236
3	2	SS K	K	41	51	1,58	20,43	909	0,3	666	15	5	2,5	0,85	44	195	88
3	3	HS E	E	29	81	1,74	26,75	43	1	966	47	9	2,1	0,7	66	132	393
3	4	ŞU K	K	47	70	1,64	26,03	112	12	1166	135	13	1,8	0,8	54	82	140
3	5	LB K	K	40	50	1,57	20,28	342	0,1	766	35	8,3	4,4	1,4	80	157	65
3	6	HK K	K	31	55	1,55	22,89	105	0,7	816	93	12	2,98	1,6	81,7	203	142

37	ZÇ K	K	55	54	1,58	21,63	153	0,5	750	112	7,8	1,98	0,69	50,44	187	209
38	NK K	K	61	71	1,65	26,08	1900	9	1166	127	13	1,33	0,6	41	155	349
39	BB E	E	55	59	1,63	22,21	364	0,6	1066	103	13	1,92	1,12	58,4	284	370
40	AD K	K	38	62	1,57	25,15	105	0,5	550	59	6,3	1,8	0,8	55	114	177
41	SKK K	K	25	54	1,60	21,09	80	10	1100	119	15	1,76	1,03	56	183	205
42	BS K	K	38	66	1,55	27,47	267	0,1	633	81	7,8	2,14	0,9	62,56	185	105
43	HÖÖ E	E	47	80	1,78	25,25	112	0,6	933	92	5,9	1,7	0,89	45	183	343
44	FO K	K	28	44	1,54	18,55	102	1,1	916	79	7	2,4	1,4	63	142	113
45	NY K	K	55	77	1,63	28,98	294	1,9	1133	101	9	2	0,84	64	205	195
46	ME E	E	45	64	1,65	23,51	703	0,5	667	58	6	1,64	1	59	183	44
47	YB E	E	55	55	1,51	24,25	266	1	1166	92	8	1,92	1,08	63	256	204
48	YT E	E	48	57	1,78	17,99	418	0,6	950	91	5	1,8	1	66	266	112
49	EP E	E	65	61	1,77	19,47	286	1,6	816	111	8,3	1,52	0,82	54,5	211	136
50	RY K	K	56	53	1,63	19,95	135	1,8	850	67	10	2,37	0,99	39	230	221
51	FÖ K	K	36	68	1,65	24,98	97	1	765	109	11	2,14	0,85	59,9	156	143
52	TŞ K	K	35	50	1,52	21,64	41	4	1166	120	13	2,4	1,4	58	148	123
53	Zİ K	K	49	65	1,50	28,89	1510	1	650	112	10	1,9	0,7	43	195	105
54	MT E	E	54	61	1,61	23,53	58	2,9	1100	62	12	1,42	0,69	60,5	174	302

5	5	ÜS E	E	57	63	1,65	23,14	10	0,3	183	44	5	2,6	0,97	107	172	137
5	6	OÖ E	E	54	104	1,80	32,1	918	4	966	119	12	1,8	0,9	58	211	112
5	7	SE K	K	35	65	1,70	22,49	534	1	500	107	9	2,1	0,87	54	256	178
5	8	ŞB K	K	48	62	1,63	23,34	97	0,5	1083	112	9	2,2	1,07	55	177	234

Tablo- VI: (Devamı)

n	İSİM	Cinsiyet	YAŞ	KG	BOY	BMİ	BNP	CRP	Fibri- nojen	ESR	WBC	Kt/V _{üre}	nPCR	CCL	T. KOL.	TRİG.	
5	9	UA E	E	29	65	1,67	23,31	15	0,7	1166	105	5	1,5	0,82	56	89	97
6	0	NT K	K	57	67	1,60	26,17	533	5,1	950	68	12	2,16	0,8	61	113	256
6	1	HA K	K	35	61	1,63	22,96	12	1	953	43	6	3,3	0,8	112	125	121
6	2	RŞC E	E	57	80	1,85	23,37	8	0,7	1100	81	3,8	2,8	0,9	123	201	55
6	3	ZG K	K	24	60	1,56	24,65	203	1	583	112	8	2,1	0,8	65	227	148
6	4	YK E	E	32	63	1,55	20,11	216	0,2	350	28	6	2,42	0,81	103	150	147
6	5	GT K	K	53	76	1,56	31,23	166	2,9	683	129	15	2,13	0,9	59,5	230	456
6	6	MB K	K	42	58	1,62	22,1	26	1,2	533	49	8	2,06	0,8	50	218	270
6	7	ÇŞ E	E	49	54	1,56	22,19	78	0,4	783	111	4	2,5	1,4	92	180	123

Tablo-XVII: HD hastalarının demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri

n	İsim	Cinsiyet	Yaş	Kilo	Boy	BMI	BNP	CRP	Fibri- nojen	ESR	WBC
1	HB K	K	41	53	1,5	23,33	502	4	416	9	3,9
2	AY E	E	55	69	1,74	22,79	312	0,5	616	31	4
3	HE E	E	37	50	1,68	17,72	57	0,3	833	38	6
4	ND E	E	20	47	1,65	17,26	50	0,7	383	9	5
5	MAB E	E	54	107	1,78	33,77	419	1	750	52	5
6	SSK K	K	40	50	1,59	19,78	748	1	933	27	4
7	ZÜ E	E	70	57	1,6	22,27	2400	3	1150	89	14
8	HZ K	K	60	44	1,55	18,31	2080	2,1	733	31	14
9	SP K	K	54	66	1,76	21,31	109	1,5	1166	87	6,5
10	ND K	K	53	68	1,72	22,99	218	1,2	1166	98	6
11	AÜ K	K	44	46	1,6	17,97	456	0,1	783	71	4
12	FT K	K	43	65	1,56	26,71	502	1,1	1166	120	12
13	MŞ E	E	58	44	1,76	14,2	490	0,7	250	10	4
14	RA K	K	64	59	1,63	22,21	522	0,5	266	26	4
15	SA K	K	42	41	1,5	18,22	979	1,3	1100	78	8
16	ŞK K	K	42	81	1,65	29,75	234	0,1	753	45	7
17	İA E	E	43	63	1,85	18,41	93	0,1	783	18	3,6
18	STT K	K	25	64	1,67	22,95	634	1,1	733	32	6
19	HO K	K	60	58	1,6	22,66	627	1	1033	82	8
20	SD K	K	48	58	1,55	24,14	404	0,9	666	38	7
21	FÇÇ K	K	43	62	1,55	25,81	298	0,7	616	35	5
22	CSS K	K	49	56	1,55	23,31	189	0,1	816	42	4,2
23	ŞUU K	K	28	41	1,59	16,22	121	0,8	633	35	5,4
24	HA E	E	55	43	1,61	16,59	1070	2	806	45	3,7
25	CY K	K	52	49	1,58	19,63	873	1,3	583	66	8
26	KÇ E	E	75	56	1,7	19,38	421	0,5	683	46	5,4
27	HSS E	E	59	63	1,5	28	928	0,6	806	98	9,7

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, konjestif kalp yetmezliği (KKY) dahil olmak üzere yüksek oranda kardiyovasküler hastalıkların tehdidi altındadırlar. Amerikan Renal Veri Sistemi'ne göre diyaliz endikasyonu almış hastaların %40'ı halihazırda KKY tanısı da almış bulunmaktadır. Bu hastalar incelendiğinde sol ventrikül patolojileri öncelik göstermektedir (8, 9, 10, 54).

Plazma natriüretik peptit düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi KBY'nde de artış gösterdiği bilinmektedir (41, 47). KBY hastalarında görülen kardiyovasküler hastalıklar, tek başına ölümlerin %40-50'sinden sorumludur. KBY'nde görülen hipertansiyon, anemi, arteriyovenöz fistül gibi nedenler kardiyak hastalık oluşumuna katkıda bulunarak sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve koroner arter hastalığına zemin hazırlar. Bu açıdan bakıldığında plazma kardiyak natriüretik peptit düzeylerinin ölçümü, artmış volüm yükü nedenli konjestif kalp yetmezliği (KKY) bulunan KBY hastalarında non-invaziv bir yöntem olarak önem kazanmaktadır (48).

KKY'nde sol ventrikül sistolik fonksiyonu genellikle korunur. Bununla beraber diastolik fonksiyon bozukluğu KKY hastalarının %30-40'ında görülmektedir. Bu nedenle KBY hastalarında artmış volüm yükü nedenli görülen KKY'nin altta yatan esas nedeni sol ventrikül diastolik disfonksiyonudur. Iwashima ve ark, diyaliz hastalarında yüksek plazma brain natriüretik peptit düzeylerinin sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu saptamış, ventriküler basınç ve gerime yanıt olarak ventriküler miyositlerden yüksek düzeyde salınan BNP düzeylerini, bu hastalardaki artmış sol ventrikül dolun yükü ve diastol sonu basınçları ile açıklamışlardır (49).

Ekokardiyografi şüphesiz ki günümüzde sol ventrikül kütle ve fonksiyonunun tayininde en değerli yöntemdir. Ancak hastane ekokardiyografi servislerinin yoğunluğu nedenli tanı sürecinin uzaması, bu yöntemin pratikte kullanımını kısıtlayan en önemli faktördür. Ekokardiyografi dışında ise diyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisinin tayininde kullanılabilecek ucuz ve güvenilir ve doğru sonuç alınabilir yöntemler bulunmamaktadır. Örneğin EKG'nin genel toplumda LVH tanısındaki sensitivitesi %40'tır. Ancak diyaliz hastalarında EKG kullanımı, diyalizin QRS kompleksini etkilemesi nedenli ilave sorunlarla karşı karşıyadır (sil).

Mallamaci ve ark. sil BNP'nin çeşitli ekokardiyografik değişkenlerle ilişki gösterdiğini saptayarak diyaliz hastalarında BNP ölçümünün, LVH ve sol ventrikül disfonksiyonunda tanısal değerliliğine dikkat çekmektedirler. EDTA'lı tüpte oda sıcaklığında 6 saat stabil kalabilmesi rutin kullanımda kolaylık sağlamakla beraber; diyaliz hastalarında LVH tanısında %87 pozitif ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun tanısında ise %96 negatif prediktif değere sahip olması, bu biyomarkerin rutin kullanımdaki güvenilirliğine işaret eder. Mcsil Başka bir çalışmada SDBY (Son Dönem Böbrek Yetmezliği) bulunan hastalardaki yüksek BNP düzeyleri, LVH (Sol ventrikül hipertrofisi) ile ilişkili bulunarak, BNP'nin SDBY bulunan diyaliz hastalarında LVH için önemli bir biyomarker olabileceği ortaya konulmuştur (14, 47). Clure ve ark. (50), yüksek riskli kişilerde sol ventrikül sistolik disfonksiyon taramasında kardiyak natriüretik peptidlerin ölçümünün klinik açıdan yararlı ve maliyet açısından ucuz bir yöntem olduğuna dair ortak bir sonuca vardıklarını bildirmektedirler. Bu nedenle diyaliz hastalarında BNP ölçümü, bu hastalardaki LVH varlığı ya da sistolik disfonksiyonun dışlanması açısından yarar sağlayabilir.

Plazma natriüretik peptit düzeylerinin, ve özellikle BNP'nin ölçümünün diyaliz hastalarında LVH'nin ortaya konması ya da sistolik disfonksiyonun dışlanması açısından yararlı olduğu, ayrıca BNP'nin diyaliz hastalarında kardiyovasküler ve total mortalitede sol ventrikül kitle (mass) ve fonksiyonu ile ilişkisi nedenli yüksek prediktif değer taşıdığına ilişkin çalışmalar çerçevesinde (48), çalışmamızda HD ve PD hastalarında artmış volüm yükü göstergesi olan BNP ile diyaliz yeterlilik kriterlerini kıyaslamayı amaçladık. Plazma BNP konsantrasyonları SAPD ve HD hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu durum daha önceki çalışmalarla uyumlu olup diyaliz hastalarında artmış volüm yükü ve LVH ile açıklanabilir. Düzey kıyaslama çalışmasına göre SAPD grubu plazma BNP konsantrasyonu HD grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. Bu durum SAPD hastalarında kardiyak yükün HD hastalarına oranla daha düşük olabileceğini düşündürmektedir.

Kanada'daki 14 diyaliz merkezindeki 680, SAPD hastasının katılımıyla gerçekleştirilen, ABD ve Kanada ortak prospektif kohort çalışması (51) olan CANUSA'ya göre $kt/V_{üre}$ değerinde görülen haftalık 0.1'lik artış, relatif ölüm riskinde % 6'lık azalma saptanmıştır. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI)'ye göre ise peritoneal diyalizin yeterliliği için

kt/V_{üre}'nin en az 2.0 olması gerekmektedir (52). Çalışmamızda kt/V_{üre} < 2.0 olan hastalarda BNP > 100 pg/ml olma oranı (%79,3), kt/V_{üre} ≥ 2.0 olan hastalardakinden (%60.5) daha yüksek olmakla beraber anlamlı ilişki bulunmamıştır.

İnflamasyon belirteçlerinden biri olan CRP'nin, artmış miyokardiyal infarktüs riski ve mortalite açısından yüksek prediktif değer taşıdığı, bunun yanında KBY hastalarında sıklıkla yüksek bulunduğu ve aterosklerozla olan ilişkisine yönelik çalışmalar mevcuttur (55, 56, 57). Çalışmamızda inflamasyon belirteçlerinden CRP, ESR ve fibrinojenin BNP ile olan ilişkisi araştırıldı, HD ve PD hastaları bu değişkenler açısından kıyaslandı. CRP, ESR ve fibrinojenin BNP ile olan ilişkisi anlamlı değildi. PD grubunda ortalama ESR düzeyi HD grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ortalama CRP düzeyi PD grubunda HD grubuna kıyasla daha yüksek bulunmakla beraber anlamlı değildi. Bu bulgular PD hastalarında HD grubuna kıyasla daha yüksek inflamasyona işaret etmektedir. PD hastalarında görülen yüksek inflamasyonun nedeni; kateter çıkış yeri enfeksiyonu, peritonit gibi PD ilişkili enfeksiyonlar olabilir. Yapılan bir çalışmada HD hastalarında CRP düzeylerini PD hastalarına kıyasla 3 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu durum HD hastalarında bulunan prostetik vasküler greftler ve diyalizat solüsyonlarının endotoksin kontaminasyonu sonucu oluşan akut faz yanıtı ile açıklanmaktadır. Murakami ve ark, SDBY bulunan hastalarda plazmada yüksek proBNP ve hsCRP'nin 2 yıllık yaşam süresinde kısalma ile ilişkili bulmuşlardır (58).

Tang WHW ve ark. kalp yetmezlikli hastalarda kreatinin klirensi ile BNP düzeylerinin korelasyon gösterdiğini, bu ilişkinin böbrek yetmezlikli hastalarda da sürdüğünü göstermişlerdir (15). Çalışmamızda kreatinin klirensi gerek 6m ml/dak altı ve gerek üstü hasta gruplarında olmak üzere BNP düzeyleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalar, kardiyovasküler hastalık bulunmayan sağlıklı bireylerde BNP düzeylerinin yaş ve cinsiyete göre değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. BNP düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunur ve yaşla doğru orantılı olarak artar (53, 16, 59). BNP düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunmakla beraber anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bununla beraber SAPD ve HD gruplarında BNP'nin artan yaşla artışı, değerlendirmede yaş ve cinsiyetin dikkate alınması gereğini göstermektedir.

Çalışmamız, daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, KBY bulunan diyaliz hastalarında görülen serum BNP düzeyi artışını desteklemektedir. Bu nedenle non-invaziv bir yöntem olan bu kardiyak hormon düzeyi ölçümünün kardiyorenal hastalıkların değerlendirilmesinde yeni bir bakış açısı kazandıracığı, tanısal değerine ilişkin daha detaylı çalışmalarla klinik tanı koymada yararlı bilgi sağlayacağı kanısındayız.

ÖZET

Plazma brain natriüretik peptit (BNP) düzeylerinin son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nde yükseldiği iyi bilinmektedir. Hücre dışı sıvı artışı, beraber seyreden kardiyak hastalık, azalmış renal natriüretik peptit klirensi, üremi nedenli kronik diyalize bağımlı hastalardaki yüksek plazma BNP düzeyleri nedenleridir. HD hastalarında BNP artışına ilişkin çok sayıda yayına rağmen, SAPD hastalarında BNP artışına ilişkin yayınlar sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda SAPD hastaları (n=67), HD hastaları (n=27) ve sağlıklı kontrollerde (n=27) plazma BNP konsantrasyonları ölçüldü. Plazma BNP konsantrasyonları SAPD ve HD hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde (sırasıyla 418.83 ± 512.95 , 12.63 ± 11.52 , $p < 0.001$) yüksek bulundu. Düzey kıyaslama çalışmasına göre SAPD grubu plazma BNP konsantrasyonu HD grubuna kıyasla düşük bulundu. Bu durum SAPD hastalarında kardiyak yükün HD hastalarına oranla daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. BNP düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunmakla beraber cinsiyetler arası anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla beraber SAPD ve HD gruplarında BNP'nin artan-sil yaşla artışı, değerlendirmede yaş ve cinsiyetin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamız, daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak KBY bulunan diyaliz hastalarında görülen serum BNP düzey artışını desteklemektedir. Bu nedenle BNP'nin kardiyorenal hastalıkların değerlendirilmesinde yeni bir bakış açısı kazandıracağı kanısındayız.

SUMMARY

It is well known that plasma brain natriuretic peptide (BNP) concentration is elevated in end stage renal diseases (ESRD). Extracellular volume expansion, concomitant heart disease, severely reduced or abolished renal clearance are the main factors responsible for the high plasma of BNP in uremic patients who are on chronic dialysis. However, although it has been reported to increase in hemodialysis (HD) patients, little is known about plasma BNP in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Plasma BNP concentrations were measured and compared among CAPD patients (n=67), HD patients (n=27) and healthy controls (n=27). Plasma BNP concentration was significantly higher in CAPD and HD patients than in healthy controls (418.83 ± 512.95 , 12.63 ± 11.52 , respectively, $p < 0.001$). Plasma BNP levels were lower in CAPD patients than in HD patients, according to level comparison study suggesting that cardiac load in CAPD patients may be lower than that of HD patients. Female subjects demonstrated higher plasma BNP concentrations than male subjects but this was not significant. In addition to this, BNP levels increase in CAPD and HD patients with advancing age. These suggest that gender and age should be taken into consideration when defining a normal reference range of BNP for a given patient. Our study was in agreement with previous studies, as plasma BNP concentration was elevated in dialysis patients suggesting that BNP may be useful for assessment of cardiorenal diseases.

KAYNAKLAR

1. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S. 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.
2. McCullough PA, Joseph K, Mathur MS. Diagnostic and therapeutic utility of BNP in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Card Med* 2003;4;3-11.
3. Akoğlu E, Süleyman G, Kronik Böbrek Yetmezliği. In: İliçin G, Ünal S, Biberöğlu K, Akalın S, Süleyman G. (eds), *Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi. Ankara* 1996; 1299-1300.
4. Mallick NP, Gokal R. Haemodialysis. *The Lancet* 1999; 353: 737-42.
5. San A. Ülkemizde dün den bugüne diyaliz 1.baskı. Ankara 1998; 192
6. National Heart Lung and Blood Institutes: Morbidity and Mortality Chartbook, Bethesda Md, National Heart Lung and Blood Institute 1996.
7. Mark H, Beers MD, Berkow R, (çev ed: Keklikoğlu M.) *The Merc Manual*, In: *genitoürerer hastalıklar (çev: Diren MC), Diyaliz. İstanbul, Yüce Yayınları* 2002; 1854.
8. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giacone G, Ballanuova I, Stancanelli B, Malatino S. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1559-1566 .
9. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-1718.
10. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides BNP and NT-proBNP by HD. *Clin Chem* 2004;50:1071-1074.

11. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999; 230: 132-142.
12. Doç. Dr. Hasan Gök. İskemik Kalp Hastalıkları. Klinik Kardiyoloji 1996: 97-171.
13. Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology between heart failure and acute coronary syndromes. Rev Cardiovasc Med 2003; 4 Suppl 4:S29-36.
14. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccoli C, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodelling. Mayo Clin Proc. Nov 2001;76:1111-9.
15. Tang WHW, Lee MJ, Girod JP, Starling RC, Young JB, Francis GS. Using BNP in ambulatory patients with CHF and concomitant chronic renal insufficiency. ESC 2003 Vienna, Abstract p2815.
16. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. Clin Chem 2004;50:33-50.
17. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with ESRD: role of BNP as a biomarker for ventricular remodelling. Mayo Clin Proc 2001;76:1111-9 Abstract.
18. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. Kidney Int 2001;59:1559-66 Abstract.
19. Yenicesu M. Kronik Böbrek Yetmezliği. In: Arık N. (ED), Nefroloji. 1.baskı. Deniz matbaacılık. 2001; 212-224

20. Akoğlu E, Süleyman G, Kronik Böbrek Yetmezliği. In: İliçin G., Ünal S., Biberöğlu K., Akalın S., Süleyman G., (eds), Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitapevi. Ankara 1996; 769-77
21. Levy J, Morgan J, Brown E., (çev ed: Uslan İ.) Son dönem böbrek yetmezliğinin sebepleri. In: Oxford Diyaliz el kitabı Nobel tıp kitapevi 2002; 6.
22. Delmez A., Kaye M., (çev: Kayacan M.S.) Kemik Hastalığı. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS(eds) (çev ed: Bozfakioğlu S.), Diyaliz El Kitabı. 3.Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi. 2003; 530-548.
23. Levy J., Morgan J., Brown E., (çev ed: Uslan İ.), SDBH koplikasyonları: Kemik Hastalığı, in: Oxford Diyaliz El Kitabı. İstanbul, Nobel Kitapevi. 2002; 454-70.
24. Levy J., Morgan J., Brown E., (çev ed: Uslan İ.) SDBH Koplikasyonları: Anemi, In: Oxford Diyaliz El Kitabı. Nobel Kitapevi. 2002; 438-48.
25. Levy J., Morgan J., Brown E., (çev ed: Uslan İ.) SDBH koplikasyonları: Kardiovasküler hastalık, in: Oxford Diyaliz El Kitabı. İstanbul, Nobel Kitapevi. 2002; 474-484.
26. Daugirdas JT, Van Stone JC, (çev ed: Kazancioğlu R.) Fizyolojik Prensipler ve Üre Kinetik Modeli. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. (eds) (çev ed: Bozfakioğlu S.) Diyaliz El Kitabı. 3.Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi. 2003; 15-45.
27. Besarab A., Raja RM., (çev ed: Türkmen A.) Hemodiyaliz için damar giriş yolları. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds) (çev ed: Bozfakioğlu S.) Diyaliz El Kitabı. 3.Baskı. Güneş Kitapevi. 2003; 67-98.
28. Levy J., Morgan J., Brown E., (çev ed: Uslan İ.) Diyaliz yeterliliği, in: Oxford Diyaliz El Kitabı. İstanbul, Nobel Kitapevi. 2002;156-166.

29. Sorokin I, Blake GP (çev ed: Bozfakioğlu S.) Periton Diyalizinin Fizyolojisi. In: Daugirdas JT., Blake PG., Ing TS (eds) (çev ed: Bozfakioğlu S.) Diyaliz El Kitabı. 3. Baskı. Ankara Güneş Kitapevi. 2003; 281-330.
30. Levy J, Morgan J, Brown E., (çev ed: Uslan I.) Periton diyalizi , In: Oxford Diyaliz El Kitabı. Istanbul, Nobel Kitabevi. 2002; 262-300.
31. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. Heart 1996; 76: 129-136.
32. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999; 230: 132-142.
33. 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.
34. 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.
35. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. Eur J Heart Fail 2004;6:261-268.
36. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. Rev Cardiovasc Med 2003; 4: 72-80.
37. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. Cli Chem Lab Med 2002; 40: 371-7.

38. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski 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.
39. Leowattana W, Sirithunyanont C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanawaroon S, Chivatanaporn B, Kangkagate C, Mahanonda N, Bhuripanyo K. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: Suppl 1: S-46-51.
40. Vesely D. Natriuretic peptides acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285:167-177.
41. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S. 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.
42. McCullough PA, Joseph K, Mathur MS. Diagnostic and therapeutic utility of BNP in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Card Med* 2003;4:3-11.
43. Nakatani T, Naganuma T, Masuda C, Uchida J, Sugimura T, Sugimura K. Significance of brain natriuretic peptides on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Molec Med* 2002;10:457-461.
44. Omland T, Persson A, O'Brien R, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913.
45. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, Hall C, McCabe CH, Braunwald E. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1988-1995.
46. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Biochemical diagnosis of impaired left ventricular ejection fraction- comparison of the diagnostic accuracy

of brain natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP). Clin Chem Lab Med 2004; 42: 159-163.

47. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Ballanuova I, Stancanelli B, Malatino S. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. Kidney Int 2001;59:1559-1566 .

48. Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations on assessment of hydration status in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. June 2003;41:6.

49. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, Inenaga T, Nishikimi T, Takishita S, Kawano Y. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. Am J Kidney Dis. 2002;40:5.

50. Mc Clure SJ, Caruana L, Davie AP, et al. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care. Br Med J 1998;317:516-519.

51. Churchill DN Taylor DW, Keshaviah PR for the CANUSA peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. J AM Soc Nephrol 1996;7:109-207.

52. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for PD adequacy. National Kidney Foundation. New York. 1997;46-47.

53. de Denus S, Pharand C, Williamson DR. BNP in the assessment of heart failure: the versatile neurohormone. CHEST, Feb, 2004.

54. Tom D. J. Smilde, Hans L. Hillege, Gerjan Navis, Frans Boomsma, Dick de Zeeuw, Dirk J. van Veldhuisen. Impaired renal function in patients with ischemic and non-ischemic chronic heart failure: Association with neurohormonal activation and survival Am Heart J 2004;148:165-72.

55. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui S, Li PK, Sanderson J. Is a single time point CRP predictive of outcome in PD patients? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1871-1879.
56. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:99-102.
57. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Sea MM, Lui S, Li PK, Sanderson J. 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.
58. Murakami MM, Doyle PJ, Quist HE, Otto AP, Pearca LA, Herzog CA, Apple FS. Risk assessment in ESRD patients using cardiac troponin T and I, pro BNP and hsCRP. *Clin Chem* 2003;49:6:A66.
59. Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Card* 2002;40:975-982.