

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

**SAPD HASTALARINDA PLAZMA VE DİYALİZAT NTproBNP DÜZEYLERİ
VE KLİNİK ÖNEMİ**

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

**Uz. Dr. SÜLEYMAN KÖZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. Dr. İDRİS ŞAHİN**

MALATYA 2013

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

**SAPD HASTALARINDA PLAZMA VE DİYALİZAT NTproBNP DÜZEYLERİ
VE KLİNİK ÖNEMİ**

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

**Uz. Dr. SÜLEYMAN KÖZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. Dr. İDRİS ŞAHİN**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırma Birimi tarafından 2012/97
proje numarası ile desteklenmiştir**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
METİNDE KULLANILAN KISALTMALAR	III
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	- 1 -
PERİTON DİYALİZİYLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	- 1 -
<i>Periton diyalizinin tarihçesi ve günümüzdeki durumu</i>	- 1 -
<i>Periton zarının yapısı</i>	- 2 -
<i>Periton zarından molekül transportu</i>	- 2 -
<i>Periton eşitleme testi</i>	- 3 -
<i>Periton zarı geçirgenliği, sıvı dengesi ve mortalite</i>	- 4 -
BRAİN NATRÜRETİK PEPTİDİN SENTEZİ, YAPISI, FİZYOLOJİSİ VE KLİNİK KULLANIMI İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	- 4 -
<i>BNP sentezinin düzenlenmesi</i>	- 5 -
<i>BNP ve NTproBNP klerensi</i>	- 6 -
<i>BNP ve NTproBNP plazma konsantrasyonları</i>	- 6 -
<i>BNP reseptörleri</i>	- 7 -
<i>BNP'nin fizyolojik etkileri</i>	- 7 -
<i>Glomerül filtrasyon hızı ve BNP / NTproBNP konsantrasyonları</i>	- 8 -
<i>Kalp yetmezliğinde BNP ve NTproBNP</i>	- 8 -
<i>Kronik böbrek hastalarında kalp yetmezliği tanısı için BNP ve NTproBNP kullanımı</i>	- 9 -
<i>Kalp yetmezliği tedavisinde rekombinan BNP analoglarının kullanımı</i>	- 11 -
<i>Periton diyaliz hastalarında BNP çalışmaları</i>	- 11 -
AMAÇ	- 13 -
YÖNTEM VE GEREÇLER	- 14 -
BULGULAR	- 16 -
TARTIŞMA	- 22 -
SONUÇ VE ÖNERİLER	- 26 -
ÖZET	- 27 -
SUMMARY	- 29 -
KAYNAKLAR	- 31 -

TEŞEKKÜR

Nefroloji ihtisasım süresince yoğun desteğini gördüğüm değerli Hocam, Sayın Prof. Dr. İdris Şahin'e teşekkürü bir borç bilirim. Eğitimime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hülya Taşkapan'a teşekkür ederim. Ayrıca eğitim ortamının oluşmasını sağlayan tüm İç Hastalıkları ABD öğretim üyeleri, doktor, hemşire ve personeline teşekkür ederim. Tezin hazırlık aşamasında yardımlarını gördüğüm periton diyaliz hemşireleri Sibel ve Neslihan hanımlara ve Biyokimya ABD Başkanı sayın Prof. Dr. İsmail Temel'e teşekkür ederim. Çalışmaya katılan tüm hastalara, biyokimya hormon laboratuvarı çalışanları Bülent Bey ve arkadaşlarına, verilerin istatistiksel değerlendirmelerini gözden geçiren ve çok kıymetli önerilerde bulunan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yard. Doç. Dr Harika Gözükara'ya teşekkür ederim.

Dr. Süleyman Köz

METİNDE KULLANILAN KISALTMALAR

GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
PD	: periton diyalizi
HD	: hemodiyaliz
PET	: periton eşitleme testi
DG	: düşük geçirgen
DOG	: düşük orta geçirgen
YOG	: yüksek orta geçirgen
YG	: yüksek geçirgen
BNP	: brain natrütetik peptid
NTproBNP	: N terminal pro- brain natrütetik peptid
Na	: sodyum
D/P	: diyalizatın plazmaya oranı
P/D	: plazmanın diyalizata oranı
\log_{10}	:10 tabanına göre logaritma
pg/mL	: picogram/mililitre
pmol/L	: picomol/litre
ROC	: receiver operated characteristics

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Figür 1.	6
Figür 2	10
Figür 3	19
Figür 4	21
Figür 5	24
Tablo 1	21
Tablo 2	22
Tablo 3	23
Tablo 4	25

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Periton diyaliziyle ilgili genel bilgiler

Periton diyalizinin tarihçesi ve günümüzdeki durumu

Günümüzde başlıca renal replasman tedavi (RRT) yöntemlerinden biri olan periton diyalizinin(PD) gelişmesine katkıda bulunan bilimsel keşiflerin tarihçesi 200 yıla yaklaşmaktadır. Bin sekizyüzlü yılların ilk yarısında gazların difüzyonu ile ilgili çalışmalar yapan, ‘yarı-geçirgen membran’ kavramını kullanan ve diyaliz kavramını bu günkü anlamda yeniden tanımlayan kişi İskoç bilim adamı, kimyacı Thomas Graham’dır. Hayvan dokularının yarı-geçirgen bir zar olarak kullanılabileceğini de ilk olarak bu kişi öne sürmüştür. Bu çalışmalardan önce bilim adamı Rene Henri Joachim Dutrochet, ozmoz kavramını bilimsel literatüre kazandıran çalışmalar yapmıştır. Georg Ganther, 1920’lerde ilk PD uygulamalarını gerçekleştirse de yaygınlaşması 1970’lerin ikinci yarısından sonra olmuştur.¹ Bu gün dünyada KBY hastalarının yaklaşık %10’u

PD ile tedavi edilmektedir. Bazı ülkelerde bu oran % 75'in üzerindedir. ^{2,3} Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre 2011 yılında Türkiye'deki tüm diyaliz hastalarının % 9.4'ü PD tedavisi görmüştür. ⁴

Periton zarının yapısı

Abdominal kaviteyi döşeyen periton zarının erişkinlerdeki yüzey alanının 1.72m² ile 2.08 m² arasında değiştiği bildirilmiştir. Fakat periton kapiller ağına yeterince yakın olup diyaliz işlemi sırasında solüt değişimine imkan veren, ve efektif yüzey alanı olarak adlandırılan periton alanı daha küçüktür. Periton zarı, histolojik olarak ince bir bağ dokusunu saran mezotel tabakasından oluşur. Farelerin mezenter kısmında yapılan ölçümlerde, mezotel kalınlığının 30-38 mikron kadar olduğu bildirilmiştir. Mikrovillus yapısı peritonu saran mezotel hücre yapısının bir parçasıdır ve mikrovillus yapısının efektif periton yüzey alanını 40 m² kadar arttırabileceği ileri sürülmüştür ^{5,6}.

Periton zarından molekül transportu

Periton membranından sıvı ve solüt transportu difüzyon ve konveksiyon esaslarına göre gerçekleşir. Moleküllerin kapiller duvardan geçişi, üç-porlu membran modeliyle tarif edilmektedir. Bu teoriye göre, kapiller duvarda küçük solüt ve sıvı geçişi esas olarak 40-50 angström (Å) çaplı küçük porlar vasıtasıyla gerçekleşir ki, endotel hücreler arasındaki yarıklar bu porların morfolojik karşılığı olarak varsayılır. Elektron mikroskopisiyle gösterilmiş olan ve kanal oluşturabilen plazmalemma veziküllerinin de küçük porların morfolojik karşılığı olabileceği ileri sürülmüştür. Küçük porlardan albumin geçişi büyük oranda engellenir; albuminden daha büyük moleküller ise hemen hiç geçemezler. Buna karşılık, daha büyük moleküller, çok seyrek bulunan ve yaklaşık

250 Å çapında olan büyük porlardan geçebilirler. Büyük porlara denk gelen morfolojik yapılar da henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Transsellüler kanallar, veziküler-vaküolar organel ve endotel hücreler arasındaki boşluklar, büyük porlara denk gelen yapılar olabilir. Kapiller duvarda sadece suyun geçişine imkan veren yaklaşık 2 Å çaplı porlar vardır, ve bunların aquaporin 1 kanalları olduğu gösterilmiştir.^{7,8}

Küçük molekül transportu esas olarak difüzyonla olurken, makromolekül transportunun konveksiyon ve restriktif difüzyonla gerçekleştiği belirtilmektedir. Makromolekül transportunun hızı oldukça yavaştır ve diyalizat konsantrasyonu hiçbir zaman plazma konsantrasyonu ile eşitlenemez.⁸

Periton eşitleme testi

Periton eşitleme testi (PET), periton zarının küçük solüt geçirgenliği ve ultrafiltrasyon kapasitesini belirlemeye yarayan bir testtir.⁹ Küçük solüt transport hızı, efektif periton yüzey alanına bağlıdır. Ultrafiltrasyon hacmi ise, glukozun periton zarına karşı oluşturduğu ozmotik kondüktivite ve yine glukozun peritondan kaybolma hızı tarafından belirlenir. Yaygın olarak kullanılan modifiye PET prosedürü kısaca şu şekildedir(kısa/hızlı PET): 8-12 saatlik gece dolumundan sonra sıvı boşaltılır ve 2 litre % 2.27 glukozlu solüsyon karına doldurulur. Dolumdan hemen sonra 200 ml sıvı drene edilir ve bundan glukoz ölçümü yapılır. Dördüncü saatin sonunda diyalizat tamamen boşaltılır, net hacmi ölçülerek glikoz ve kreatinin düzeyleri tespit edilir; eş zamanlı olarak plazma kreatinini de ölçülür. Diyalizat-plazma kreatinin oranı (D/P) ve 4. saat diyalizat glikozunun 0. saat diyalizat glukozuna oranı (D/D₀) belirlenir. Bu oranlara göre hastalar düşük (DG), düşük orta (DOG), yüksek orta (YOG) ve yüksek geçirgen (YG) olarak sınıflandırılır.¹⁰

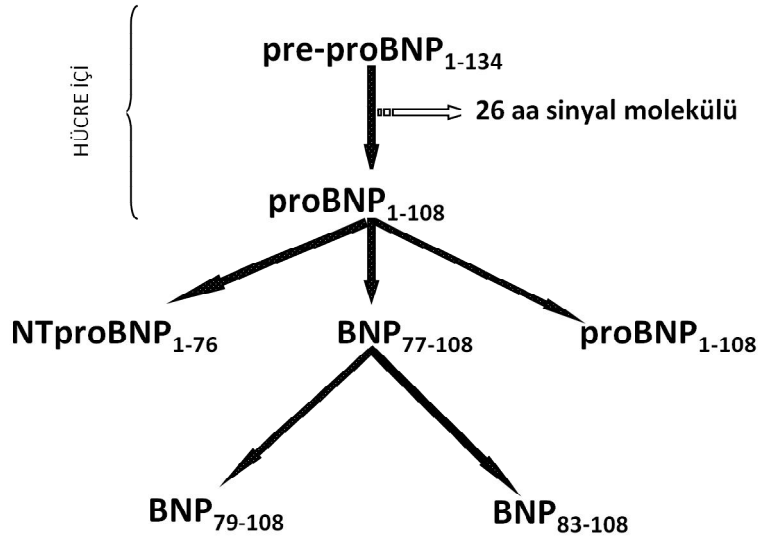
Periton zarı geçirgenliği, sıvı dengesi ve mortalite

Periton membranının transport özellikleri ultrafiltrasyon hacmini etkilemektedir. Diyaliz solüsyonundaki glukoz absorbe edildikçe transkapiller ozmotik gradient azalır ve böylece ultrafiltrasyon volümü azalır. Bu durum YG membran özelliklerine sahip hastalar için daha çok geçerlidir. Bu hastalar, diğer gruptakilere göre hipervolemiye daha çok meyillidir. Dolayısıyla bunlarda hiperglisemi, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi daha yaygındır. Sonuç olarak YG membran özelliğine sahip hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğuna dair birçok yayın mevcuttur. Bununla birlikte, hastaların diyaliz reğetelerinin uygun şekilde ayarlanmasıyla bu hipervolemi ve artmış mortalite durumunun ortadan kaldırılabilieceği de bildirilmiştir.^{11,12} YG gurubundaki hastaların diğer bir sorunu da, diyalizat protein kayıplarının daha yüksek, serum albümin düzeylerinin daha düşük olmasıdır. Albümin seviyesi düşük olan PD hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{11,13,14} Yakın zamanda yayınlanan ve 540 hastanın verilerini içeren prospektif bir çalışmada, YG gurubundaki hastaların protein klerensleri daha yüksek bulunmuştur; protein klerensinin nabız basıncı ve C-reaktif protein düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Protein klirensi yüksek olan grupta kardiyovasküler olaylar daha çok olmuş ve univariat analizde (multivariat analizde değil) yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur.¹⁵

Brain natrüretik peptidin sentezi, yapısı, fizyolojisi ve klinik kullanımı ile ilgili genel bilgiler

İnsan brain natrüretik peptidini (BNP) kodlayan gen 1. kromozom üzerinde bulunur.¹⁶ Genin translasyonu sonucunda 134 amino asit uzunluğundaki pre-pro hormon (pre-proBNP) oluşur. Pre-proBNP'den 26 amino asidin ayrılmasından sonra

pro-BNP olarak adlandırılan 108 aminoasit uzunluğunda peptid meydana gelir (figür 1). Pro-BNP'nin enzimatik olarak parçalanmasıyla 32 aminoasit uzunluğundaki BNP (pro-BNP'nin 77-108. amino asitlerinden oluşan kısmı, C Terminal BNP) meydana gelir, ki biyolojik olarak aktif olan da bu moleküldür. Dolaşımında farklı amino asit uzunluklarına sahip BNP'ler eşzamanlı olarak bulunmaktadır. Pro-BNP molekülünün 1 ile 76. amino asitleri arasındaki kısımdan oluşan N terminal pro-BNP molekülü (NTproBNP) BNP ile eşit molar konsantrasyonda salınır.^{17,18,19}



Şekil 1. PreproBNP molekülü ve bundan türeyen peptidler

BNP sentezinin düzenlenmesi

Ventrikül basınç ve hacmi arttığında BNP sekresyonu artmaktadır^{20,21,22} Tiroid hormonu, endotelin, β -adrenerjik stimülasyon, İnterlökin 1 β stimülasyonu BNP genini regüle edebilmektedir.²³ Taşikardi, hipoksi, miyokardial iskemi, azalmış renal klerens,

hipervolemi ve ventrikül hipertrofisi durumlarında BNP ve NTproBNP plazma düzeylerinin arttığı bildirilmiştir.²⁴

BNP ve NTproBNP klerensi

BNP'nin yarı ömrü 21 dakika, NTproBNP'nin yarı ömrü ise 60-120 dakika civarındadır.^{24,25} BNP, C tipi natriüretik peptid reseptörüne bağlanma ve nötral endopeptidaz aktivitesi sonucunda kandan temizlenmektedir. Böbreklerden pasif ekskresyon ve çeşitli organlardaki lokal endopeptidaz aktivitesi de klerense katkıda bulunmaktadır.^{26,23}

BNP ve NTproBNP plazma konsantrasyonları*

N terminal pro-BNP'nin plazma konsantrasyonu, klerensleri arasındaki farklılıklar nedeniyle, BNP'den daha yüksektir. Yaş ve cinsiyet plazma konsantrasyonunu etkilemektedir. Genel nüfustan seçilmiş 672 vaka ile yine genel nüfustan seçilmiş, kalp yetmezliği ve komorbid durumu olmayan, median yaşı 61 olan 130 vakanın karşılaştırıldığı bir çalışmada, 'normal' vakalarda NTproBNP geometrik ortalaması 18.7 (15.9 - 22.1) pmol/L, buna karşılık diğer gurubun geometrik ortalaması 35.7 (32.8 - 38.9) pmol/L olarak bulunmuştur.²⁷ BNP'nin yaş ile doğru orantılı olarak arttığı, bütün yaş guruplarında kadınlardaki BNP konsantrasyonunun erkeklere göre daha yüksek olduğu başka bir çalışmada da bildirilmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre erkeklerde ve kadınlarda 95. persantil değerleri sırasıyla 26 ve 54; 97,5. persantil değerleri ise 34 ve 38 pg/mL olarak bildirilmiştir.²⁸

* Dönüşüm katsayıları: 1pg/mL BNP =0.289 pmol/L BNP; 1pg/mL NTproBNP =0.118 pmol/L NTproBNP
(Use of B-type natriuretic peptide outside of the emergency department. Maeder MT, Mueller C, Pfisterer ME, Buser PT, Brunner-La Rocca HP International Journal of Cardiology 127 (2008) 5–16)

BNP reseptörleri

BNP, etkilerini esas olarak hücre yüzeyinde bulunan A tipi natriüretik peptid reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştirir. Bu reseptörler kardiyovasküler sistem, akciğer, böbrek, deri, trombosit ve presinaptik simpatetik sinir lifleri üzerinde tespit edilmiştir.²⁹ NT pro-BNP'nin, natriüretik peptid reseptörlerini aktive etme kapasitesinde olmadığı ve biyolojik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir.²³

BNP'nin fizyolojik etkileri

BNP genel olarak vazodilatasyon, natriürez ve diürez oluşturur. Renin anjiyotensin aldesteron sisteminin etkinliğini azaltıcı ve kalpte fibrozisi önleyici etkileri olduğu bildirilmiştir³⁰. Natriüretik peptidler, arteryel ve venöz dilatasyon oluşturur, periferik vasküler rezistansı azaltır ve arteryel tansiyonu düşürür.³¹ Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, BNP'nin sol ventrikül diyastolik gevşemesinde (lusitropik etki) rolü olabileceği bildirilmiştir.³² Natriüretik peptidler vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomyositlerde büyüme, proliferasyon ve apoptozu düzenler; rat çalışmalarında, eksikliği genellikle olumsuz sonuçlara yol açmaktadır.^{33,34}

Adlarından da anlaşılacağı üzere, BNP ve ANP böbreklerden su ve tuz atılımına neden olurlar. Renin sekresyonunun inhibe edilmesi, intraglomerüler basınç artışı, proksimal tübüler hücreler üzerindeki anjiyotensin II etkilerinin antagonize edilerek su ve sodyum reabsorbsiyonunun inhibe edilmesi, toplayıcı kanallarda vazopresin etkisinin antagonize edilmesi ve sodyum reabsorbsiyonunun inhibe edilmesi natriüretik peptidlerin böbrekler üzerindeki etkilerindedir.²⁴

Natriüretik peptidler, santral sempatik deşarjı ve periferik katekolamin deşarjını inhibe ederler, bundan başka, endotelin-1 sentezininin inhibisyonu, su ve tuz iştahının

baskılanması, vazopresin sekresyonunun inhibisyonu ve anti-inflamatuar etkileri de bildirilmiştir.^{24,35,36}

Glomerül filtrasyon hızı ve BNP / NTproBNP konsantrasyonları

BNP ve NTproBNP konsantrasyonları, glomerul filtrasyon hızı (GFR) azaldıkça artmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre, GFR 90 mL/dakika/1.73 m² düzeyinin üstünde olduğu sürece BNP ve NTproBNP düzeyleri normal kişilere göre farklı değildir, ancak GFR daha da azalır ise her ikisinin de plazma düzeyleri, NTproBNP düzeyi daha çok olmak üzere, katlanarak artar.³⁷ Böbrek fonksiyonlarının NTproBNP ve BNP klerensleri üzerindeki etkileri karşılaştırıldığında tartışmalı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar NTproBNP'nin BNP'ye göre çok daha büyük oranda böbrekten atıldığı düşünülse de, bazı çalışmalar arada önemli bir fark olmadığını, dahası, idrarla atılan natriüretik peptid miktarının zaten önemsiz düzeyde olduğunu ileri sürmüştür.^{38,39} BNP seviyesi ile GFR arasındaki zıt ilişkinin, azalmış renal klerens (böbrekteki nötral endopeptidaz aktivitesinin ve idrarla atılımın azalması), volüm artışına bağlı miyokardiyal gerilme veya böbrek yetmezliği ile ilişkili kalp disfonksiyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir.²⁴

Kalp yetmezliğinde BNP ve NTproBNP

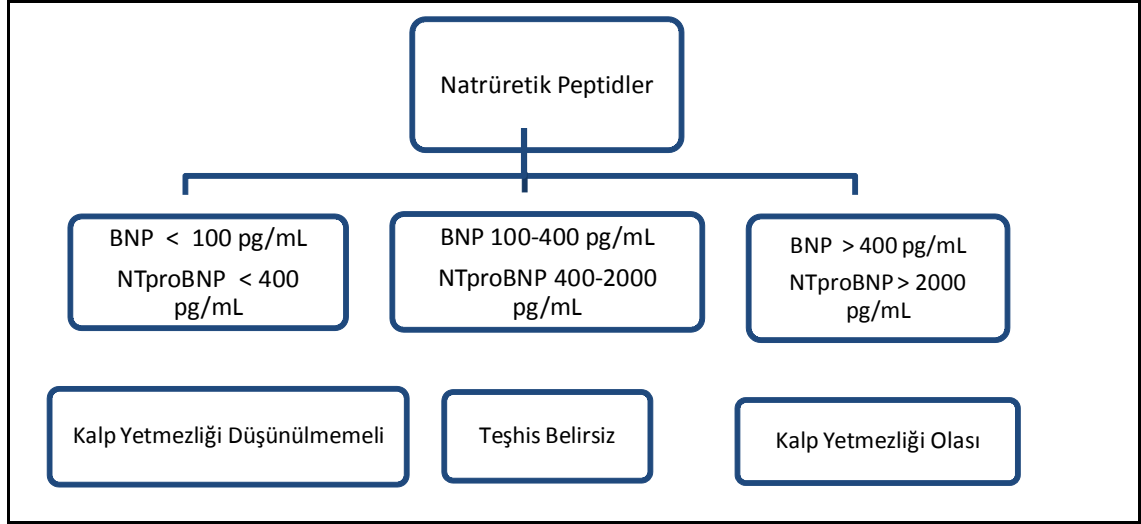
Acil serviste BNP'nin kalp yetmezliği tanısında kullanımıyla ilgili olarak yapılan bir çalışmada, guruplara göre BNP konsantrasyonları şöyle bulunmuştur (ortalama±standart sapma): Kalp yetmezliği kanıtlananlar 675±450 pg/mL, kalp yetmezliği dışlananlar 110±225 pg/mL, ventrikül disfonksiyonu olup akut kalp yetmezliği atağı olmayanlarda 346±390 pg/mL. Bu çalışmada, 100 pg/mL BNP eşliğinin kalp yetmezliği için sensitivitesi %90, spesifitesi %76 ve doğruluğu %83 olarak bildirilmiştir.⁴⁰

Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 2008 yılında yayınladığı kalp yetmezliği kılavuzunda natriüretik peptidlerin hem teşhis, hem de tedavide faydalı biyomarker olarak değerlendirmiştir(Şekil 2).⁴¹ Buna karşılık 2012 yılında aynı derneğin yayınladığı kılavuzda, ekokardiyografi imkanlarının kısıtlı olduğu durumlarda, natriüretik peptid kan düzeyi ölçümünü kalp yetmezliği tanısı için alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirmiştir. Normal natriüretik peptid düzeyinin pratikte kalp yetmezliği tanısını dışlayacağı vurgulanmıştır. Kalp yetmezliğini dışlama amacıyla kullanılması durumunda, Şekil 2’de belirtilen eşik değerler de değiştirilmiştir. Natriüretik peptid eşik değerlerinin, semptomların akut başlangıçlı olması, var olan semptomların kötüleşmesi, veya tedrici olarak gelişmesi durumunda farklı olduğu belirtilmiştir. Buna göre, akut başlayan veya varolan semptomları kötüleşen hastalarda optimal dışlama noktası NTproBNP için 300 pg/mL, BNP için 100 pg/mL olarak belirtilmiştir. Akut olmayan bir biçimde gelen hastada ise, optimal değerler sırasıyla 125 pg/mL ve 35 pg/mL olarak belirtilmiştir. Akut olmayan hastalarda sensitivite ve spesifitenin düşük olduğu da belirtilmiştir.⁴²

Kronik böbrek hastalarında kalp yetmezliği tanısı için BNP ve NTproBNP kullanımı

Acil servislerde nefes darlığı ayırıcı tanısı için NTproBNP ölçümü yapılan, böbrek fonksiyon bozukluğu olan (serum kreatinin < 2.5 mg/dL) 599 hastada aşağıdaki sonuçlar bildirilmiştir. GFR \geq 60 mL/dakika /1.73 m² olmak kaydıyla, 50 yaşından küçük olanlarda 450 pg/mL, 50 yaşından büyük olanlarda 900 pg/mL eşik değerleri alındığında kalp yetmezliği tanısı için sensitivite 85, spesifite 88 olarak bulunmuştur; GFR < 60 mL/dakika /1.73 m² olanlarda ise 1200 pg/mL eşik değerinin sensitivitesi 89, spesifitesi 72 olarak bulunmuştur.⁴³ Evre I-III kronik nöbrek hastalarındaki

çalışmalarda, yaşa göre düzeltmek kaydıyla, dekompanse kalp yetmezliği tanısı için NTproBNP'nin kesim (cut-off) değerlerinin normal poplayona göre farklı olmadığı bildirilmiştir.⁴⁴



şekil 2. Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 2008 yılı kalp yetmezliği kılavuzuna göre kalp yetmezliğini düşündüren semptomları olan ve tedavi görmemiş hastalarda natriüretik peptidlere dayalı kalp yetmezliği tanısı (2012 kılavuzunda değişikliğe uğramıştır. Metne bakınız)

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında BNP'nin kalp yetmezliği tanı ve takibinde yeri tartışmalıdır, buna karşılık, bu hastalarda düşük BNP düzeyi, sol ventrikül disfonksiyonunun dışlanmasında değerli olabilir.^{45,46} Böbrek hastalığı olmayan kalp yetmezliği hastalarında NTproBNP prognoz tayini için yararlı bir gösterge olarak değerlendirilmiştir.^{47,48,49} Bir meta analiz çalışmasında, her 100 pg/mL BNP artışının, kalp yetmezliği hastalarının ölüm riskinde %35 artışa yol açtığı grlmştir; Artmış BNP düzeyleri kalp yetmezliği olmayan 'asemptomatik' hastalarda da sağkalımı tahmin ettirebilmiştir; bu vakalarda BNP> 20 pg/mL olduğunda risk iki katına çıkmıştır.⁵⁰

Kalp yetmezliği tedavisinde rekombinan BNP analoglarının kullanımı

Akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde rekombinan BNP analogu olan nesiritid (BNP 1-32) tedavisi denenmiştir. Hipotansiyon gibi ciddi yan etkiler bildirilmiş ve nefes darlığını da hafifçe d¼zeltebilmiřtir; 30 g¼nl¼k hastaneye yatış oranı ve mortaliteyi azaltmadığı bildirilmiştir.⁵¹ Bu g¼n için kullanımı ¼nerilmemektedir.

Periton diyaliz hastalarında BNP alışmaları

a-Yapısal kardiyak bozukluklar ile ilgili alışmalar

Rezid¼el renal fonksiyonu olan periton diyaliz hastalarında yapılan ekokardiyografik bir çalışmada, 6244 pg/mL NTproBNP eşik değerinde, ağır sol ventrik¼l hipertrofisini belirlemede sensitivite %78.8, spesifisite %77.3, pozitif prediktif değer %51 ve negatif prediktif değer %92.4 bulunmuştur. Sistolik disfonksiyonu belirlemede benzer rakamlar 7924 pg/mL eşik değerinde elde edilmiştir. An¼rik hastalarda daha y¼ksek eşik değerlerde negatif prediktif değer daha d¼ř¼k bulunmuştur.⁵² Ancak bazı çalışmalar farklı sonuçlar bildirmiştir; ¼ yıldan daha az s¼reyle hemodiyaliz (HD) ve PD tedavisi alan stabil hastalarda yapılan bir çalışmada, sol ventrik¼l hipertrofisi olanlarda BNP daha y¼ksek bulunmuş, ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır. Yine bu çalışmada BNP ile sol ventrik¼l kitlesi, sol ventrik¼l kitle indeksi ve ejeksiyon fraksiyonu arasında korelasyon saptanmamıştır.⁵³

b-Prognoz ile ilgili alışmalar

NTproBNP'nin, diyaliz hastalarında mortaliteyi ¼nceden tahmin etmeye imkan veren bağımsız bir fakt¼r olduğu, 753 hastayı içeren ve yaklaşık ortalama 17 ay izlenen

bir hasta gurubunda gösterilmiştir. Bu çalışmada ROC (receiver operated characteristics) eğrisi altında kalan alan tüm nedenlere bağlı ölüm için 0.66 bulunmuştur ($p<0.001$). Tüm nedenlere bağlı ölüm tahmininde, 5700 pg/mL kesim değerinde (cut-off) sensitivite 0.80, spesifite 0.40 olarak bulunmuştur. Sağkalım analizlerinde de NTproBNP yükseldikçe sağkalım azalmaktadır.⁵⁴ Sadece kronik PD hastalarının verilerini içeren prospektif bir çalışmada da NTproBNP artışıyla hem kardiyak, hem de tüm nedenlere bağlı mortalitede artış gözlenmiş ve prognozu tahmin etmede önemli bir biyomarker olduğu belirtilmiştir.⁵⁵

c-Ekstrasellüler sıvı hacmi ile ilgili çalışmalar

Natriüretik peptidleri, PD hastalarında ekstrasellüler sıvı (ESS) volümünü belirlemek ve ayarlamak için kullanma düşüncesiyle bazı çalışmalar yapılmıştır, ancak bu konudaki çalışmalar her zaman benzer sonuçlar vermemiştir. Biyoempedans ölçümüyle değerlendirildiğinde, natriüretik peptid düzeyi ile ESS hacmi arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^{56,57} Bunun aksine, ejeksiyon fraksiyonu > %40, New York Heart Association Evre III-IV kalp yetmezliği olmayan 30 stabil periton diyaliz hastası üzerinde biyoempedans yöntemiyle yapılan ölçümlerde, ESS hacmiyle NTproBNP arasında bağlantı tespit edilmemiştir.⁵⁸

Bu gün için PD hastalarında BNP ve NTproBNP'nin en iyi kullanım alanları şu şekilde özetlenebilir: Diğer parametrelerle beraber ESS hacim fazlalığının belirlenmesinde yararlı olabilirse de, kuru ağırlığı belirlemede yetersiz kaldığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte BNP ve NTproBNP, kişinin kardiyak risk profilini belirlemeye yardımcı olabilir (düşüklüğü ciddi kalp hastalığının dışlanmasında yararlı olabilir; benzer şekilde, yüksekliği de kalp hastalığı ve kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilebilir).⁵⁹

Amaç

Çalışmanın öncelikli amacı, PD hastalarında, plazma ve diyalizat NTproBNP ilişkisini ortaya koymaktır. İkincil amaç, hem plazma, hem de diyalizat NTproBNP konsantrasyonlarının hastaların klinik ve laboratuvar verileriyle ilişkisini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Rutin kontrol için İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Erişkin Nefroloji Kliniğe gelen, çalışma için onay veren, geliş sırasına göre seçilen 44 PD hastasının kan ve diyalizat örnekleri eşzamanlı olarak heparinli tüplere alındı . Bu 44 hasta içinden, geliş sırasına göre, 13 hastanın bir sonraki kontrollerinde tekrar kan ve diyalizat örnekleri alındı; toplamda 57 örnek çifti elde edildi. Numuneler toplanırken kısa veya uzun değişim farkı gözletilmedi. Çalışmaya onay vermeme dışında dışlama kriteri uygulanmadı. NTproBNP analizi, numunelerin toplanmasından itibaren 4-6 saat içinde hem plazma, hem de atık diyalizatta, kemilüminassay yöntemiyle, Siemens IMMULITE® 2000 Systems Analyzer cihazında gerçekleştirildi. Numuneler toplandığında hastaların kan basıncı, vücut ağırlığı, boy ve ayak bileği ödem durumları kaydedildi. PD süreleri, albümin ve sodyum (Na) değerleri hastaların dosyalarından elde edildi. Son 6 ay içinde gerçekleştirilmiş kısa PET testi (girişte anlatıldığı şekilde)sonuçları esas alınarak hastalar YG, YOG, DOG olarak sınıflandı. DG gurubunda hasta yoktu. Ortalama arter basıncı, diyastolik kan basıncına sistolik ve diyastolik kan basınçları farkının üçte birinin ilave edilmesiyle elde edildi. Beden kitle

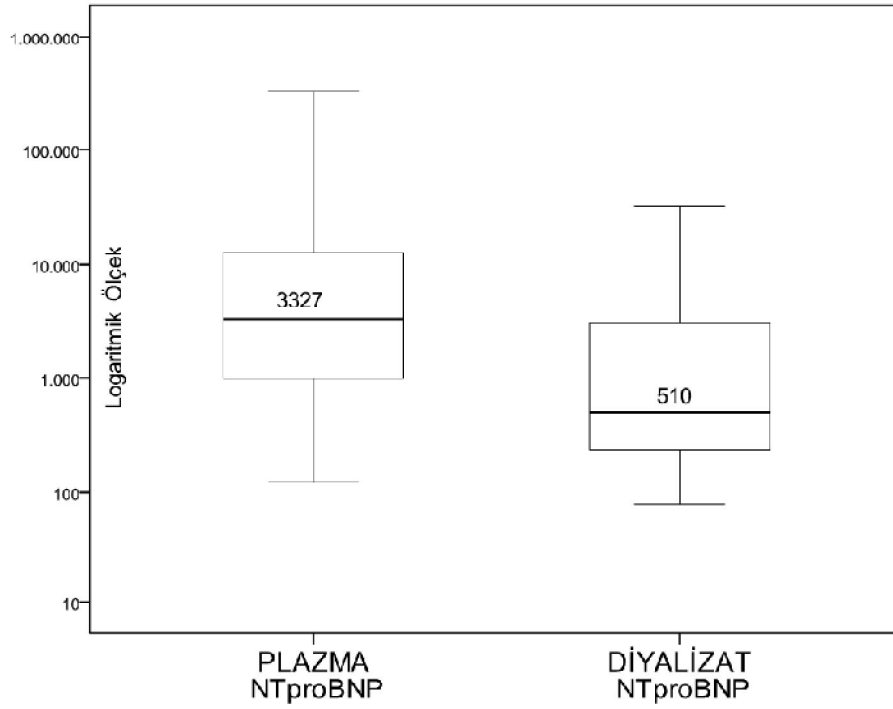
indeksi, vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edildi (kilogram/metre²).

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences v 17 (SPSS) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Analizlerin hangi veri setinde gerçekleştirildiği (n=44, n=13, veya ikisinin toplamı n=57) parantez içinde belirtildi. Tanımlayıcı istatistiksel bulgular, median ve çeyrekler arası aralık 25-75 (IQR), ortalama ±standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım elde edebilmek için ilk veri setine (diyalizat ve plazma NTproBNP, n=44) 10 tabanına göre logaritmik dönüşüm uygulandı. Uygun olan yerlerde parametrik ve parametrik olmayan korelasyon analizleri, lineer regresyon, Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U Testi (gerekli durumlarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı) ve Wilcoxon Signed Ranks Testleri kullanıldı. P<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi yapıldığında, p<0.016 anlamlı olarak kabul edildi. ROC analizi için YG ve YOG gurupları birleştirilerek analiz yapıldı; sonuçlar, belli bir kesim noktasında (cut-off) sensitivite, spesifisite ve eğri altındaki alan olarak verildi (p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi). Kategorik veriler sayım ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sayısal verilerde, virgülden sonraki sayılar tek haneli olacak şekilde yuvarlama yapıldı; 5 ve üstündeki ikinci basamak rakamları bir üst rakama yuvarlandı. Çalışma için Malatya Etik Kurulundan onay alındı (2011 / 211). Hastalarla ilgili prosedürler Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi (İNÜBAP) tarafından sağlanan para ile yapılmıştır (Proje No :2012/97).

BULGULAR

Ortalama yaşları $44,1 \pm 14,7$ olan 19 erkek ve 25 kadın, toplam 44 hastanın 57 çift (plazma NTproBNP/diyalizat NTproBNP) sonucu analiz edildi. NTproBNP bütün plazma ve diyalizat örneklerinde tespit edilebildi. Hastaların plazma ve diyalizat NTproBNP verileri Tablo 3 ve Şekil 3'te gösterilmiştir. NTproBNP ortalaması (pg/mLx1000) plazmada $17,5 \pm 51,4$, diyalizatta $3,8 \pm 7,6$; median değerler sırasıyla 3,3 (1-13) ve 0,5 (0,2-3,6) olarak tespit edildi. NTproBNP ortalamasının %95 güven aralığı, plazma için 1900-33100; diyalizat için 1500-6100 olarak bulundu. 57 Ölçümün tamamı (n=57) hesaba katıldığında tanımlayıcı istatistiksel değerler ilk grup (n=44) sonuçlarıyla benzer bulundu (veriler burada yazılmadı).

Plazma NTproBNP düzeyi 300 pg/ml'den düşük olan sadece 3 hasta (%6,8), 2000 pg/ml'den düşük olan 16 hasta vardı (%36). Aynı değerler diyalizat için, sırasıyla 12 (%27) ve 32 (%72) olarak bulundu.



Şekil 3. Plazma ve diyalizat NTproBNP verilerinin kutu grafiğiyle gösterimi (n=44)

Her numune çiftinde, plazma NTproBNP düzeyi diyalizat NTproBNP düzeyinden daha yüksekti. Plazma / diyalizat (P/D) NTproBNP oranlarına ilişkin tanımlayıcı veriler şu şekildeydi (n=57): Minimum 1.23, maksimum 19.25, ortalama 5.5 ± 0.5 , median 4.7 (2.6-6.6) ve ortalamanın %95 güven aralığı 4,5-6,5 olarak bulundu.

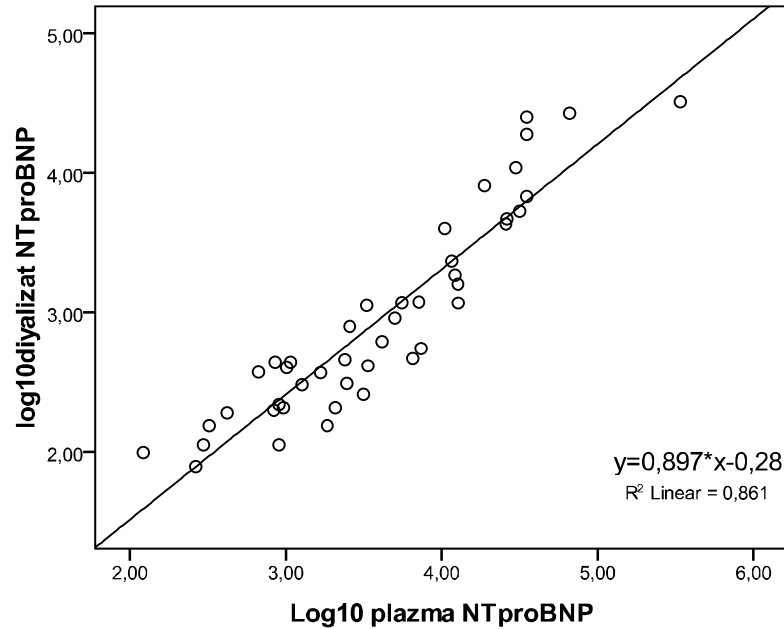
Plazma ve Diyalizat NTproBNP konsantrasyonları arasında pozitif yönde, nispeten yüksek bir doğrusal ilişki tespit edildi (Tablo 1, Şekil 4). \log_{10} plazma NTproBNP düzeyi, \log_{10} diyalizat NTproBNP düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde öngörmeye etmeye imkan verdi. ($F_{1,42} = 259,609$, $p < 0.0001$, $R^2 = 0.861$). Bağımsız değişken plazma \log_{10} NTproBNP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir tahmin edici olduğu görüldü ($\beta = 0.928$, $t(42) = 16,112$, $p < 0.0001$). Regresyon denklemi $y = 0,897 * x - 0,28$ olarak bulundu. Plazma ve diyalizat NTproBNP'nin diğer klinik ve laboratuvar bulgularıyla korelasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir. Kısaca, plazma NTproBNP ile ortalama arteriyel basınç arasında pozitif yönde, albümin ve

serum Na ile negatif yönde doğrusal korelasyon mevcuttu. Diyalizat NTproBNP ile adı geçen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları plazma NTproBNP'yle aynı yönde ve birbirine çok yakındı.

Tablo 1.Değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik dereceleri (n=44)

	log ₁₀ Diyalizat NTproBNP	log ₁₀ plazma NTproBNP	Yaş	Vücut Kitle İndeksi	Ortalama Arteriyel Basınc	Serum Sodyumu	Serum Albümin	Diyaliz Süresi
log ₁₀ plazma NTproBNP	r=0,928* p=0,0001	r=1	r=0,123 p=0,426	r=0,098 p=0,527	r=0,383* p=0,01	r=-0,306* p=0,043	r=-0,390* p=0,009	r=0,182 p=0,236
log ₁₀ Diyalizat NTproBNP	r=1	r=0,928* p=0,0001	r=0,087 p=0,574	r=0,181 p=0,240	r=0,323* p=0,033	r=-0,342* p=0,023	r=-0,379* p=0,011	r=0,206 p=0,180

*Pearson korelasyon katsayısı i istatistiksel olarak anlamlıdır



Şekil 4. Log₁₀plazmaNTproBNP ile Log₁₀diyalizatNTproBNP arasındaki korelasyon grafiği ve regresyon çizgisi

Aynı denekte farklı zamanda ölçülen NTproBNP'lerin P/D oranlarının sabit olup olmadığını görmek amacıyla 13 hastada ölçümler tekrarlandı; iki bağımlı grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, NTproBNP konsantrasyonları arasında pozitif yönde yüksek bir korelasyon tespit edildi (Wilcoxon Signed Ranks Testi, $p>0.05$; Spearman korelasyon katsayısı plazma NTproBNP konsantrasyonları için 0,929, ve diyalizat konsantrasyonları için 0,666 olarak bulundu, $p<0,05$). Ancak, deneklerin sonuçları tek tek incelendiğinde, iki P/D NTproBNP oranı birbirinden çok farklı olan denekler mevcuttu. İlk ölçüm ile ikinci ölçümdeki P/D NTproBNP oranları arasında korelasyon da tespit edilmedi (Spearman korelasyon katsayısı $r=0,225$, $p>0.05$) (tablo 2).

Tablo 2. Ardişık iki NTproBNP ölçümü olan hastaların verileri (n=13)

	Plazma NTproBNP 1 (x1000 pg/mL)	Diyalizat NTproBNP 1 (x1000 pg/mL)	Plazma NTproBNP2 (x1000 pg/mL)	Diyalizat NTproBNP 2 (x1000 pg/mL)	Oran1*	Oran2*
Ortalama \pm SS	29,6 \pm 93,1	3,2 \pm 8,9	7,5 \pm 13,1	2,1 \pm 1,1	6 \pm 4	5,9 \pm 4,5
Median (IQR)	1,7 (0,6-2,9)	0,3 (0,2-0,6)	1,7 (0,7-6,9)	0,3 (0,1-2)	4,5 (2,3-10,2)	4,4 (3,3-6,2)

*Oran: P/D NTproBNP oranı. Rakamlar ölçüm sırasını göstermektedir. 1 ilk ölçüm, 2 ikinci ölçüm.

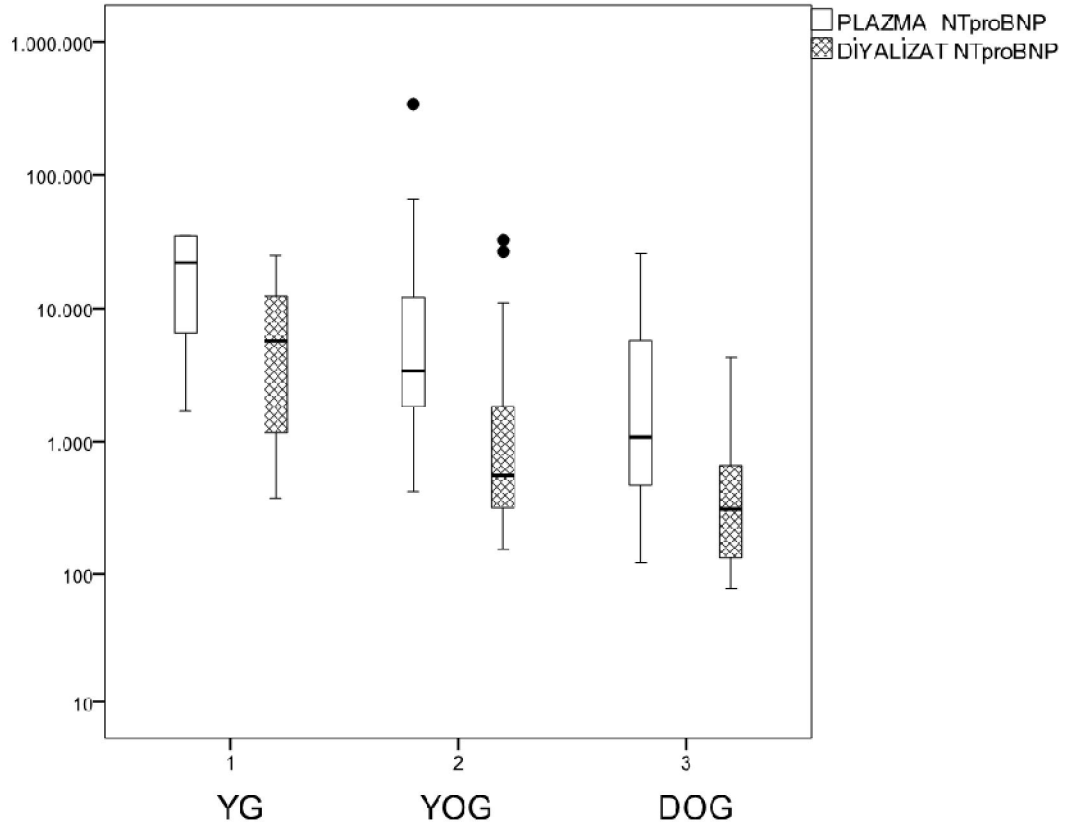
NTproBNP konsantrasyonunun (hem plazma, hem de diyalizat) membran geçirgenliğine göre farklı olup olmadığını görmek amacıyla PET sonuçlarına göre hastalar guruplara ayrıldı (tablo 3 ve figür 5). Median plazma ve diyalizat NTproBNP konsantrasyonları, yüksekten düşüğe, şu şekildeydi: YG>YOG>DOG. YOG ve DOG grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. P/D NTproBNP oranlarına bakıldığında sıralama şu şekilde oldu ve guruplar arasındaki fark anlamlı değildi: YOG>DOG>YG. YG ve YOG membran tipini DOG membran tipinden ayırmak için en

iyi kesim noktası 1472 olarak tespit edildi. Bu noktada sensitivite % 83, spesifite %60, eğri altında kalan alan 0,754 olarak bulundu ($p < 0.006$).

Tablo 3. Değişkenlerin membran geçirgenlik durumuna göre karşılaştırılması (n=44)

		Tüm Gurup (n=44)	YG (n=8)	YOG (n=21)	DOG (n=15)	P
Plazma NTproBNP (x1000 pg/ml)	Ortalama \pm SS	17,5 \pm 51,4	21 \pm 14	25,5 \pm 73,3	4,3 \pm 6,8	$P < 0,05^a$
	Median (IQR)	3,3 (1-13)	22,5 (5,7-35)	3,4 (1,4-12,4)	1,1 (0,3-6,5)	
Diyalizat NTproBNP (x1000 pg/ml)	Ortalama \pm SS	3,8 \pm 7,6	8,3 \pm 9,1	4,2 \pm 4,2	0,8 \pm 1,1	$P < 0,05^a$
	Median (IQR)	0,5 (0,2-3,6)	5,7 (1,1-16,2)	0,6 (0,3-2,9)	0,3 (0,1-0,9)	
Oran (P/D NTproBNP)	Ortalama \pm SS	5,4 \pm 3,4	4,3 \pm 2,8	5,8 \pm 3,2	5,7 \pm 4,6	$p > 0.05^b$
	Median (IQR)	4,7 (2,5-7,6)	3,7 (2-5,5)	5,1 (2,7-8)	4,2 (2,4-6)	

^aYG ve DOG gurupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Kruskal-Wallis Testi $p < 0,05$ ve Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi $p < 0,001$) ^b(Kruskal Wallis Testi, $p > 0.05$).



Şekil 5. Membran tiplerine göre plazma ve diyalizat NTproBNP verilerinin kutu grafiğiyle gösterimi (n=44)

Erkeklerde kadınlara göre plazma ve diyalizat NTproBNP konsantrasyonları daha yüksekti [median plazma NTproBNP erkeklerde 7132 (1673-29974), kadınlarda 2570(935-11023); median diyalizat NTproBNP erkeklerde 1130 (311-5338), kadınlarda 457 (213-2093); ortalama P/D NTproBNP oranı erkeklerde $5,51 \pm 3,7$, kadınlarda $5,3 \pm 3,3$], ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Mann Whitney U testi, $p > 0.05$).

Hastaların 29'unda ayak bileği ödemi yoktu; 15'inde vardı. Ödemi olan hastaların ortalama ve median plazma NTproBNP düzeyleri, ödemi olmayanlara göre daha düşüktü; diyalizatta ise bunun tam tersi bir durum görüldü, ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 4).

Tablo 4. Ödem durumuna göre plazma ve diyalizat NTproBNP verileri (n=44)*

	ÖDEM		ÖDEM	
	VAR (n = 15)	YOK (n = 29)	VAR (n = 15)	YOK (n = 29)
	Ortalama \pm SS		Median (IQR)	
Plazma NTproBNP (pg/mlx1000)	14,2 \pm 19,3	19,2 \pm 62,1	3,3 (0,9-31,5)	3,4 (1-12)
Diyalizat NTproBNP (pg/mlx1000)	4,9 \pm 8,8	3,2 \pm 6,9	1,1 (0,2-5,3)	0,5 (0,2-2)
P/D NTproBNP	4,9 \pm 3,3	5,7 \pm 3,5	4,1 (2,5-6,5)	4,9 (2,6-7,9)

*Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil (Mann Whitney U Testi $p > 0.05$)

TARTIŞMA

Çalışmamızda, NTproBNP'nin diyalizata geçtiğini ve diyalizat konsantrasyonu ile plazma konsantrasyonu arasında yüksek bir korelasyon bulunduğunu tespit ettik. Ortalama P/D oranı 5.5 ± 0.5 olarak bulundu; fakat aynı hastada farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde P/D NTproBNP oranlarının farklı olabildiği görüldü. Chiarelli G ve ark. 8 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada atık diyalizattaki BNP konsantrasyonunun, kendi plazma eşdeğerinin $19 \pm 4\%$ oranında olduğunu bildirmişlerdir. BNP ve NTproBNP'nin molekül ağırlıklarının birbirine yakın olması bulguların benzerliğini açıklayabilir.⁶⁰

Çalışmanın ikincil amacı, periton membran geçirgenliğinin diyalizat NTproBNP konsantrasyonuna etkisini araştırmaktır. Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin plazmadan diyalizata geçişi peritonun kendine has geçirgenliğine, proteinin molekül ağırlığı ve çapına, daha az oranda da dolum süresi ve diyalizat tonisitesine bağlıdır. Molekül ağırlığı daha yüksek olan proteinler diyalizata daha az geçerler, öte yandan periton

geçirgenliği daha yüksek olan bireylerde albümin gibi proteinlerin diyalizata geçişi daha fazladır.^{13,14,61} Albüminle karşılaştırıldığında, BNP ve NTproBNP'nin molekül ağırlığı çok daha küçüktür (albümin = 66 kDa, BNP =3,5 kDa, NTproBNP = 8,5 kDa).^{62,63†} Beklentimiz, diyalizat NTproBNP düzeyinin YG >YOG>DOG ve D/P NTproBNP oranının DOG>YOG>YG şeklinde olması idi. Bu iki durum gerçekleşmiş olsaydı, membran geçirgenliğinin diyalizat NTproBNP düzeyini belirleyici etkisini kabul etmeye daha çok meyilli olabilirdik; tespit edilen P/D oranları (hem aynı deneğin tekrarlı ölçümlerindeki, hem de gurubun tamamındaki P/D oranları), belirleyici bir membran etkisinden bahsetmemizi zorlaştırıyor. Regresyon analizinin de gösterdiği gibi plazma NTproBNP, kendisinin diyalizat eşdeğerini yüksek oranda belirlemektedir. Dolayısıyla plazma NTproBNP düzeyleri daha yüksek olan bu gruptaki hastaların diyalizat NTproBNP düzeyi de daha yüksek olmaktadır. Bununla birlikte, mevcut bulgular D/P kreatin ve D/P NTproBNP arasındaki doğrusal korelasyonu dışlamadığını da belirtmek gerekir.

Çalışmanın en ilginç bulgularından biri de, hiç şüphesiz, hem plazma hem de diyalizat NTproBNP düzeyinin D/P kreatinin oranı yüksek olan gruplarda daha yüksek olmasıdır. Daha önce bahsedildiği gibi, geçirgenliği yüksek olan periton zarı yapısına sahip hastalarda (YG) mortalite daha yüksektir.¹¹ Bahsettiğimiz bulgunun, bu hastalardaki kötü prognozu açıklayan yeni bir gösterge olup olmadığı konusunda kesin yargıya varmak için hasta sayımız yeterli değildi. Bu konuda kesin bir yargıya varmak için geniş serili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. PD hastalarında hipervolemiyi tespit etmede NTproBNP'nin hassas bir gösterge olmadığı genel kabul görmektedir.⁵⁹ Çalışmamızda, hipervoleminin klinik göstergesi olarak değerlendirilebilecek olan hipertansiyon ve ödem ile plazma ve diyalizat NTproBNP ilişkisini de değerlendirdik.

† kDa = kiloDalton

Natriüretik peptidlerin normal şartlarda hipotansif bir etkiye sahip olmalarına rağmen^{31,51}, bulgularımız, NTproBNP ile ortalama arteriyel tansiyon arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu göstermektedir. PD hastalarında hipertansiyon sıklıkla hipervolemiyle bağlantılıdır;⁶⁴ hipervolemi aynı zamanda kardiyak yapılarda gerilmeye ve bunun sonucunda NTproBNP artışına sebep olur. Hipervolemi üzerinden oluşan bağlantı dışında, hipertansiyon ve yapısal kalp hastalıklarının birlikte bulunması ve yapısal kalp hastalıklarının natriüretik peptit artışına yol açması da korelasyonu açıklayan bir faktör olabilir. Öte yandan plazma NTproBNP düzeyi yüksek olan bir çok hastada ödem görülmemesi natriüretik peptidlerin klinik hipervolemi bulgularıyla ilişkisinin zayıf olduğunu gösteren çalışmalarını destekler niteliktedir.

Bulgularımızın bilimsel literatüre katkılarından biri de, NTproBNP'nin diyalizat yoluyla elimine edildiğinin gösterilmiş olmasıdır; fakat bunun miktarı konusunda kesin yargılara varmak mevcut bulgularla mümkün değildir.

Genel popülasyonda natriüretik peptid konsantrasyonunun kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir; bu çalışmada ise bunun tam tersi bir durum söz konusudur.²⁸ Bu bulgunun PD hasta popülasyonuna genellenip genellenemeyeceğini bilmiyoruz.

Dikkat çeken bir bulgu da, Avrupa Kardiyoloji Derneğinin kılavuzunda 'kalp yetmezliğini optimum dışlama noktası' olarak önerdiği 300 pg/dL düzeyinin altında sadece 3 hastanın olmasıdır (%6,8). Bir önceki kılavuzda⁴¹ 'kesin kalp yetmezliği' sınırı olarak kabul edilen 2000 pg/mL düzeyinin üstündeki vakalarımızın oranının %64 olması, spesifik olarak hipervolemi ve kalp yetmezliğinden ziyade, genel olarak PD hastalarındaki yüksek kalp hastalığı insidnsının bir yansıması olarak düşünülebilir.

Bu çalışmanın başlıca zayıf yönleri, denek sayısının nispeten az olması ve NTproBNP testinin diyalizat sıvısında geçerlilik ve güvenilirliğinin kanıtlanmamış olmasıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bulgularımız, ilk olarak, diyalizat NTproBNP ile plazma NTproBNP arasında yüksek düzeyde bir korelasyon olduğunu, ve her iki kompartmandaki NTproBNP düzeylerinin de kan basıncı, vücut kitle indeksi, diyaliz süresi, Na ve albümin ile korelasyon katsayılarının birbirine oldukça yakın olduğunu göstermektedir; dolayısıyla, plazma NTproBNP'nin sağladığı klinik yararların tamamının diyalizat NTproBNP tarafından da sağlanma potansiyeli olduğunu düşündürmektedir. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmak kaydıyla, diyalizat NTproBNP tayini daha pratik bir yol olabilir. İkinci olarak, D/P kreatin oranı yüksek olan hastalarda NTproBNP düzeyinin yüksek bulunması da, teyid edilmesi durumunda, yararlı olabilecek bir bilgi sağlayabilir.

ÖZET

GİRİŞ

Brain Natrüretik peptid(BNP) ve N-TerminalproBrain Natriüretik Peptid (NTproBNP) aynı molekülün alt parçaları olup kana eşit molar konsantrasyonda salınırlar. Her iki molekül de kalp hastalıklarının tanısında ve hastaların risk durumunun belirlenmesinde kullanılırlar.

AMAÇ

Bu çalışma, öncelikli olarak, PD hastalarında, plazma ve diyalizat NTproBNP ilişkisini, ikincil olarak da plazma ve diyalizat NTproBNP konsantrasyonlarının hastaların klinik ve laboratuvar verileriyle ilişkisini araştırmak amacıyla düzenlendi.

YÖNTEM

Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji kliniğinde takip edilen 44 periton diyaliz hastasından (19 erkek 25 kadın) eşzamanlı olarak alınan plazma ve diyalizat örneklerinde NTproBNP tayini yapıldı. Diğer klinik ve laboratuvar veriler hasta dosyalarından alındı. Veriler standart istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

BULGULAR

Bütün plazma ve diyalizat örneklerinde NTproBNP tespit edilebildi. Median plazma NTproBNP 3327, diyalizat NTproBNP 510 ve plazma/diyalizat (P/D) NTproBNP oranı ortalama 5.5 ± 0.5 olarak bulundu. Deneklerdeki P/D oranları sabit değildi; her ölçümde farklı bulundu. \log_{10} plazma ve \log_{10} diyalizat NTproBNP düzeyleri arasında yüksek düzeyde korelasyon tespit edildi ($r = 0,928$, $p=0001$, $R^2 = 0,861$). Plazma NTproBNP düzeyi 300 pg/mL'den düşük olan hasta oranı %6,8, 2000

pg/mL'den büyük olan hasta oranı %64 idi. Median plazma ve diyalizat NTproBNP düzeyleri membran geçirgenliğine göre, büyükten küçüğe doğru şu şekilde idi: Yüksek geçirgen (YG)>yüksek orta geçirgen (YOG)>düşük orta geçirgen (DOG). YG ve DOG gurupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. \log_{10} plazmaNTproBNP ve \log_{10} diyalizat NTproBNP düzeyleri ile ortalama arter basıncı, serum sodyum ve albümin arasındaki korelasyon katsayılarıve istatistiksel önemlilik düzeyleri benzerdi.

SONUÇ

Diyalizat NTproBNP, kendi plazma eşdeğerinin sağladığı yararların tamamını sağlama potansiyeline sahiptir. Yüksek geçirgenliğe sahip membran yapısındaki hastalarda NTproBNPkonsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur; bu bulgu, periton diyaliz hastalarında alt guruplardaki risk durumunu belirlemede faydalı olabilir.

SUMMARY

INTRODUCTION

Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) are sub-fragments of the same molecule, and secreted in equimolar concentration. Both molecules can be used as tools for diagnosis of the heart diseases and risk stratification of the patients.

OBJECTIVES

Primary objective of the study is to search a relation between plasma and dialysate NTproBNP concentrations. Secondary aims of the study are to search relations of both plasma and dialysate NTproBNPs to some of the clinical and laboratory data of the patients.

METHODS

NTproBNP analysis were performed on simultaneously obtained plasma and dialysate samples of 44 peritoneal dialysis (PD) patients (19 males and 25 females) followed at Turgut Ozal Medical Centre Adult Nephrology clinic. All other clinical and laboratory data were obtained from patients medical records. Data were analyzed by Standard statistical methods.

RESULTS

We were able to detect NTproBNP from each sample. Medians were 3327 for plasma NTproBNP, 510 for dialysate NTproBNP, and mean plasma/dialysate (P/D) NTproBNP ratio was 5.5 ± 0.5 . P/D ratios in a subject were not constant over the time. Log_{10} plasma NTproBNP and Log_{10} dialysateNTproBNP were highly correlated ($r =$

0,928, $p=0001$, $R^2 = 0,861$). Ratio of the patients with plasma NTproBNP concentration below 300 pg/ml was just 6,8 %, and ratio of the patients with the concentration greater than 2000 pg/ml was 64%. Median plasma and dialysate NTproBNP concentration of the patients according to transport status of the peritoneal membrane were as follows: High (H)>high average (HA)>low average (LA) and the difference between H and LA groups was statistically significant. $\text{Log}_{10}\text{plasmaNTproBNP}$ and $\text{Log}_{10}\text{dialysateNTproBNP}$ had similar correlation coefficient with mean arterial pressure, serum sodium and albumin levels.

CONCLUSION

Dialysate NTproBNP has potential to provide almost all benefits provided by its plasma counterpart. Patients with higher membrane transport characteristics have higher plasma and dialysate NTproBNP levels; this finding may be useful for risk stratification in the sub-groups of the peritoneal dialysis patients.

KAYNAKLAR

1. Negoï D, Nolph KD. History of Peritoneal Dialysis. Ramesh Khanna , Raymond T. Krediet (Ed). Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis 3. Bası New York: Springer Science + Business Media; 2009. pp. 1-18.
2. Mehrortra R, Boeschoten EW. Current Status of Peritoneal Dialysis. Ramesh Khanna , Raymond T. Krediet (Ed). Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis 3. Bası New York: Springer Science + Business Media; 2009. pp. 19-36.
3. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report Abstract. Am J Kidney Dis. 2009;53:S8-374.
4. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2011. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul 2012; ss.3.
5. Gotloib L. Functional Structure of the Peritoneum as a Dialysing Membrane. Ramesh Khanna , Raymond T. Krediet (Ed). Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis 3. Bası New York: Springer Science + Business Media; 2009. pp.73.
6. Chagnac A, Herskovitz P, Weinstein T. The peritoneal membrane in peritoneal dialysis patients: estimation of its functional surface area by applying stereologic methods to computerized tomography scans. J Am Soc Nephrol. 1999;10(2):342-6.
7. Bengt Rippe. Peritoneal Dialysis: Principles, Techniques, and Adequacy. Jürgen Floege, Richard J. Johnson, and John Feehally (Ed). Comprehensive Clinical Nephrology, 4. Bası. Elsevier Saunders Inc. Amerika Birleşik Devletleri; 2010. pp 1081-82.
8. Krediet RT. The Physiology of Peritoneal Solute, Water, and Lymphatic Transport. Ramesh Khanna , Raymond T. Krediet (Ed). Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis 3. Baskı New York: Springer Science + Business Media; 2009. S. 138-9. Ve pp. 149-52.

-
9. Twardowski ZJ, Nolph DK, Khanna R ve ark. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int.* 1987;7:138-148.
 10. Struijk DG, Khanna R. Monitoring the Functional Status of the Peritoneum. Ramesh Khanna , Raymond T. Krediet (Ed). Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis 3. Baskı New York: Springer Science + Business Media; 2009. pp.455-457.
 11. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(7):1285-92.
 12. Burkart JM, Bargman JM. Adequacy of Peritoneal Dialysis, Including Fluid Balance. Ramesh Khanna , Raymond T. Krediet (Ed). Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis 3. Baskı New York: Springer Science + Business Media; 2009. pp. 138-9. and pp. 486-7.
 13. Kang DH, Yoon KI, Choi KB et al. Relationship of peritoneal membrane transport characteristics to the nutritional status in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(7):1715-22.
 14. Blake PG, Flowerdew G, Blake RM, Oreopoulos DG. Serum albumin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis--predictors and correlations with outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3(8):1501-7.
 15. Chang TI, Kang EW, Lee YK, Shin SK. Higher Peritoneal Protein Clearance as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Peritoneal Dialysis Patient. *PLoS ONE* 8(2): e56223. doi:10.1371
 16. Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Itoh H, Saito Y, Nakao K. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1811-15.
 17. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H et al, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Nagai R, Abe S, Takeuchi T. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and

-
- processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem* 1997;272:20545–54.
18. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8525–29.
 19. Lam CS, Burnett JC Jr, Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1193–1202.
 20. Liang F, Gardner DG. Mechanical strain activates BNP gene transcription through a p38/NF- κ B-dependent mechanism. *J Clin Invest* 1999; 104:1603–12.
 21. Haug C, Metzke A, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993;16: 553–57.
 22. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001;142:725–32.
 23. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL Jr. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):3-8.
 24. Omland T, Hagve TA. Natriuretic Peptides: Physiologic and Analytic Considerations. *Heart Failure Clin* 5 (2009) 471–87.
 25. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87(4):1402–12.
 26. Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(13):7403–8.
 27. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. 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(7):745–51.
 28. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002;90(3):254–8.

-
29. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86(4):1081-8.
 30. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4239-44.
 31. Schillinger KJ, Tsai SY, Taffet GE et al. Regulatable atrial natriuretic peptide gene therapy for hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(39):13789-94.
 32. Clarkson PB, Wheeldon NM, Macleod C et al. Brain natriuretic peptide: effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1995;88(2):159-64.
 33. Kishimoto I, Rossi K, Garbers DL. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiacventricular myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(5):2703-6.
 34. Oliver PM, Fox JE, Kim R et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(26):14730-5.
 35. Uemasu J, Matsumoto H, Kitano M et al. Suppression of plasma endothelin-1 level by alpha-human atrial natriuretic peptide and angiotensin converting enzyme inhibition in normal men. *Life Sci* 1993;53(11):969-74.
 36. Floras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81(6):1860-73.
 37. Das SR, Abdullah SM, Leonard D et al. Association between renal function and circulating levels of natriuretic peptides (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol* 2008;102(10):1394-8.
 38. Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O et al. Kidneys extract BNP and NT proBNP in healthy young men. *J Appl Phys* 2005;99(5):1676-80.
 39. Ng LL, Geeranavar S, Jennings SC et al . Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(2):129-33.
 40. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al . Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic

-
- peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161
41. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al . ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):933-89.
 42. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD v. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69.
 43. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):91.
 44. DeFilippi C, van Kimmenade RRJ, MD, Pinto YM. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing in Renal Disease *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]:82A– 88A)
 45. Ng LL, Loke IW, Davies JE et al . Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):1043.
 46. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A et al . B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int.* 2005;67(1):278
 47. 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.

-
48. Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide--an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 1999;1(1):59-65.
49. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1934-41.
50. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ.* 2005;330(7492):625.
51. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;365(1):32-43.
52. Wang AY, Lam CW, Wang M et al . Diagnostic potential of serum biomarkers for left ventricular abnormalities in chronic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(6):1962-9.
53. Taskapan MC, Ulutas O, Aksoy Y et al . Brain natriuretic peptide and its relationship to left ventricular hypertrophy in patients on peritoneal dialysis or hemodialysis less than 3 years. *Ren Fail.* 2006;28(2):133-9.
54. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Díaz M et al . NTproBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):551-7.
55. ⁵⁵Wang AY, Lam CW, Yu CM ve ark. 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(1):321-30.
56. ⁵⁶ Davenport A. Changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Correlate with Fluid Volume Changes Assessed by Bioimpedance in Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Nephrol* 2012;36:371–376
57. ⁵⁷Papakrivopoulou E, Lillywhite S, Davenport A Is N-terminal probrain-type natriuretic peptide a clinically useful biomarker of volume overload in peritoneal dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 396–401

-
58. ⁵⁸ Lee JA, Kim DH, Yoo SJ, Oh DJ, Yu SH, Kang ET. Association between serum n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients *Perit Dial Int* 2006; 26:360–5
59. ⁵⁹ Haapio M, Honkanen E, Ronco C. Brain natriuretic peptide in peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2009;163:110-6.
60. ⁶⁰ Chiarelli G, Beaulieu M, Taylor P, Levin A, Holmes DT. Elimination of BNP by peritoneal dialysis: investigation of analytical issues. *Perit Dial Int.* 2011;31(2):199-202.
61. ⁶¹ Kabanda A, Goffin E, Bernard A, Lauwerys R, van Ypersele de Strihou C. Factors influencing serum levels and peritoneal clearances of low molecular weight proteins in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1995;48(6):1946-52.
62. ⁶² Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(2):183-91.
63. ⁶³ Ala-Kopsala M, Magga J, Peuhkurinen K et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides. *Clin Chem.* 2004;50(9):1576-88..
64. ⁶⁴ Ortega LM, Materson BJ. Hypertension in peritoneal dialysis patients: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Hypertens.* 2011;5(3):128-36.