

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARIN KORONER ARTER
HASTALIĞI YÖNÜNDEN GATED SPECT MİYOKARD PERFÜZYON
SİNTİGRAFİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yadigar KILIÇKAYA

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa YILDIZ**

ISPARTA - 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
GRAFİKLER DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri	2
2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	3
2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi	4
2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi	5
2.5.1. Hipertansiyon ve Proteinüri Tedavisi	6
2.5.2. Sigaranın Bırakılması	7
2.5.3. Protein Kısıtlaması	7
2.5.4. Hiperlipidemi Tedavisi	7
2.5.5. Aspirin Tedavisi	8
2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Komplikasyonların Tedavisi	8
2.6.1. Anemi	8
2.6.2. Kemik Metabolizma Bozukluğu	8
2.6.3. Hemostaz Bozuklukları	8
2.6.4. Renal Replasman Tedavisi	9
2.7. Hemodiyaliz	9
2.7.1. Tarihçe	9
2.7.2. Tanım ve Epidemiyoloji	9
2.7.3. Endikasyonlar	10
2.7.4. Hemodiyaliz Mekanizması	10
2.7.5. Hemodiyalizde Akut Komplikasyonlar	12
2.7.6. Hemodiyalizde Kronik Komplikasyonlar	13

2.7.7. Hemodiyaliz Yeterliliğinin Değerlendirilmesi.....	14
2.7.8. Sık ve Sürekli Hemodiyaliz	14
2.8. Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Kronik Böbrek Hastalığı.....	15
2.8.1. KBH'nın Klasik ve Klasik olmayan KAH Risk Faktörleri ile Birlikteliği	16
2.8.2. KAH için Tek Başına Risk Faktörü Olarak KBH.....	17
2.8.3. Koruyucu Önlemler.....	18
2.9. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyak Fonksiyon Değişiklikleri.....	19
2.9.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi	19
2.9.2. Kronik Böbrek Hastalarında Volüm Yüklenmesi	20
2.9.3. Kronik Böbrek Hastalığında Basınç Yüklenmesi	20
2.9.4. Kronik Böbrek Hastalığında Sol Ventrikül Fonksiyonları	21
2.10. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Yöntemler.....	21
2.10.1. Elektrokardiyografi	21
2.10.1.1. İstirahat Elektrokardiyografisi	21
2.10.1.2. Egzersiz Elektrokardiyografisi.....	21
2.10.2. Ekokardiyografi.....	23
2.10.2.1. Genel Bilgiler	23
2.10.2.2. İki Boyutlu ve M-mode İnceleme	23
2.10.2.3. Doppler Ekokardiyografi	24
2.10.2.4. Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi	24
2.10.2.5. Diyastolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi....	25
2.10.2.6. Stres Ekokardiyografi	25
2.10.3. Intravasküler Ultrasonografi (IVUS)	26
2.10.4. Çok Kesitli Spiral Bilgisayarlı Tomografi (MSBT).....	26
2.10.5. Kardiyovasküler Manyetik Rezonans Görüntüleme (KMRG)	26
2.10.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	27
2.10.7. Koroner Anjiyografi.....	27
2.10.8. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi.....	28
2.10.8.1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Radyofarmasötikler	28
2.10.8.2. Kardiyak Stres Amacıyla Uygulanan Testler.....	30

2.10.8.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Klinik Uygulamaları	32
2.10.8.4. KAH Tanısında Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi ve Prognostik Değeri	33
3. MATERYAL ve METOD	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	48
ÖZET	49
SUMMARY	50
KAYNAKLAR	51

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri	3
Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	4
Tablo 3. Diyalizat solusyonlarının içeriği İçeren Solüsyonlarının İçerikler	12
Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalarında ölüm nedenleri	13
Tablo 5. KAH için risk faktörleri	16
Tablo 6. Yaşa göre kardiyak olay yüzdeleri.....	18
Tablo 7. Hastaların demografik bilgileri ve MPS’de elde edilen kantitatif değerleri	41
Tablo 8. MPS’de kantitatif verilerin ortalama değerleri	42
Tablo 9. EKO ile elde edilen kantitatif değerler	43
Tablo 10. EKO ile elde edilen verilerin ortalama değerleri	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hemodiyaliz işlemi mekanizmasının şematik görünümü	11
---	----

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	36
Grafik 2. Hastaların yaş ve diyaliz süresine göre dağılımı	37
Grafik 3. EKOEF ile MPSEF arasındaki istatistiksel ilişki	44
Grafik 4. EKO diastolik çap ile MPSEDV arasındaki istatistiksel ilişki	45

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Gated SPECT MPS'nde iskemi görüntüsü	38
Resim 2. Gated SPECT MPS'nde infarkt görüntüsü	38
Resim 3. Gated SPECT MPS polarmap görüntüsü	39
Resim 4. Gated SPECT MPS 4DM görüntüsü	40

KISALTMALAR

ARB	: Anjiyotensin II reseptör blokörleri
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
DD	: Diyastolik disfonksiyon
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızının
HD	: Hemodiyaliz
KAH	: Koroner arter hastalığının
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
Mİ	: Miyokard infarktüsü
MPS	: Miyokard perfüzyon gated SPECT sintigrafisi
NKF-KDOQI	: National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
TGF-β	: Transforming growth factor β

1.GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada yaygın bir toplum sağlığı problemidir. Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60ml/dk'nın altına düşmesi olarak tanımlanır. KBH gerek kendi başına gerekse gelişimini kolaylaştırdığı yansal hastalıklarla hastaların yaşam kalitesini ve hatta süresini ciddi biçimde etkilemektedir. Bu hastalıkların en önemlilerinden biri kardiyovasküler hastalıktır (KVH). KBH'nın erken dönemlerinde KVH ve ölüm riskinin anlamlı olarak arttığı ve bu riskin böbrek fonksiyonları bozuldukça daha da büyüdüğü bilinmektedir (1). Genel populasyonla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında kardiyovasküler ölüm riski 10-20 kat artmıştır (2). Yine genel populasyona kıyasla ilk kardiyovasküler olay riski 10 kat artmıştır (3). KBH bazı preoperatif rehberlerde perioperatif ölüm, miyokard infarktüsü (Mİ) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) açısından klinik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (4). KBH renal disfonksiyon, endotelial disfonksiyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde artmış aktivite ve vasküler kalsifikasyon gibi birtakım mekanizmalarla ateroskleroz gelişimini teşvik etmektedir (5). Özellikle böbrek yetmezliğinin son dönemindeki hastalarda kardiyovasküler hastalık mortalitenin en önemli sebebidir. Kardiyovasküler mortalite insidansı %7.5 olup, bu tüm mortalite sebepleri göz önüne alındığında son dönem böbrek hasta populasyonunun % 45'ini etkilediğini göstermektedir. Kardiyak nedenli ölümlerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu oldukça değerli bir ölçüttür(6). KBY'li hastalarda koroner arter hastalığının (KAH) erken teşhisi ve tedavisi yaşamsal önem arz etmektedir. Sebebi ne olursa olsun koroner aterosklerozun tanısında koroner anjiyografi altın standard olmakla birlikte, özellikle hemodiyaliz (HD) alan hastalarda almayanlara oranla vasküler komplikasyonların 20 kat artmış olması bu yöntemin tüm hastalarda kullanımını sınırlamaktadır (7). Noninvaziv bir yöntem olan miyokard perfüzyon gated SPECT (MPS) yöntemi hem KAH'ın teşhisinde, hem yaygınlığının ve şiddetinin belirlenmesinde hem de sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde etkin ve alternatif bir yöntemdir(8). HD alan hastalar ve son dönem böbrek hastalarında MPS, kardiyak olay gelişimi açısından ve risk sınıflaması için iyi bir belirteçtir (9).

2. GENEL BİLGİ

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) tartışma konferansında modifiye edilmiştir. KBH temelinde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFH'nın $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. KBH belirgin morbiditesi ve mortalitesi olan ciddi bir halk sağlığı sorunu olup, özellikle son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştikten sonra uygulanan tedaviler ciddi bir ekonomik yük getirmektedir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür (10). Nedeni ne olursa olsun KBH gelişen hastalarda glomerüler filtrasyon hızında kişiye bağlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu KBH'nın sebepten bağımsız olarak benzer patofizyolojik değişiklikler nedeni ile ilerlediğini göstermektedir. KBH, ilerleyen nefron kaybı olarak tanımlanır. Nefron kaybı farklı nedenlere bağlı olarak başlayabilir. Ancak nefron hasarı bir kez başladıktan sonra sebep ortadan kalksa veya kaldırılrsa bile renal parankim hasarı devam eder. Gerek hastalıklara bağlı gerekse cerrahi sonucunda oluşan nefron kaybı, kalan nefronlarda fizyolojik değişikliklere neden olur. Böbrek fonksiyonlarını sürdürebilmek için nefronlar hipertrofiye uğrar ve fonksiyonlarında artış görülür. Başlangıçta nefronlarda GFH artar ve bu şekilde bir süre toplam böbrek klirensi korunur ancak zaman içerisinde glomerüloskleroza ve tübüler atrofiye bağlı olarak nefron kaybı artar. Sonuç olarak hastalarda GFH azalır ve son dönem böbrek hastalığı gelişir. Böbrek fonksiyonlarındaki kayıp her hastada ilerleyici olmayabilir. Hastalığın progresyon hızı altta yatan hastalığa, komorbid durumların varlığı ve yokluğuna, tedavilere, sosyoekonomik duruma, genetik, etnik köken ve diğer faktörlere bağlı olarak değişir (11,12,13). Son dönem böbrek hastalığı geliştikten sonra farklı medikal tedaviler ve renal replasman tedavileri gündeme gelir.

2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri

KBH nedenleri en sık diyabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklar olmakla birlikte, üç grupta toplanabilir (Tablo 1) (14).

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri

GLOMERÜLOPATİLER	HEREDİTER HASTALIKLAR	TÜBÜLOİNTERSİTİSYEL NEFRİT
İgA Nefropatisi	Polikistik Böbrek Hastalığı	İlaç Hipersensitivitesi
Fokal Segmental Glomeruloskleroz	Alport Sendromu	Ağır Metaller
Membranoproliferatif Glomerulonefrit	Medüller Kistik Hastalık	Analjezik Nefropatisi
Membranöz Nefropati	Nail Patella Sendromu	Vezikoureteral Reflü
Diyabetik Nefropati	Vasküler Hastalıklar	Kronik Pyelonefrit
Amiloidoz	Hipertansif Nefroskleroz	Myelom Böbreği
Postinfeksiyöz Glomerulonefrit	Renal Arter Stenozu	
HİV ilişkili Nefropati	Ateroembolik Böbrek Hastalığı	
Kollajen Vasküler Hastalıklar		
Orak Hücreli Anemi		
Hafif Zincir Hastalığı		
Hemolitik Üremik Sendrom		
Obstruktif Nefropatiler		
Prostat Hastalıkları		
Nefrolitiasis		
Retroperitoneal Fibroz		
Konjenital Nedenler		

2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

KBH GFH ve yapısal böbrek hasarına göre beş evreye ayrılmıştır (Tablo 2) (15).

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

EVRE	TANIMLAMA	GFH (ml/dk/1.73mm ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	>90
2	Hafif azalmış GFH ile beraber böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59
4	Ciddi derecede azalmış GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

Deneysel olarak kısmi nefrektomi yapılan hayvanlarda böbreğin kalan kısmında hipertrofi, albuminüri, azotemi ve hipertansiyon gözlenmiştir. Histopatolojik çalışmalarda, nefrektomi yapılan hayvanların böbreklerinde mezangiyal bölgede hyalin biriktiği, kapiller lümenlerde hyalin madde depolandığı, bowman aralığının kaybolduğu ve sonuçta glomerüloskleroz geliştiği görülmüştür (16). Hemodinamik değişikliklerin KBH'nın ilerlemesinde ve glomerüloskleroz gelişiminde etkisi büyüktür. Çalışmalar böbrek ablasyonu yapılan hayvanlarda GFH'da artış ve glomerüler kapiller yumakta hipertansiyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca patofizyolojiye uygun şekilde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB) ile glomerüler kapiller yatakta basıncın düşürülmesi glomerüloskerozu engellemekte, proteinüriyi azaltmakta ve hastalığın ilerlemesini durdurmaktadır (17). Transforming growth factor β (TGF- β)'nın, KBH'da mezangiyal hücrelerden yüksek düzeyde salındığı görülmüştür. TGF- β 'nın hücre dışı matriks yapımında artışa neden olduğu bilinmektedir. ADE inhibitörleri ve ARB'leri mezangiyal hücrelerden TGF- β salınmasını engelleyerek böbrekte fibrozis gelişimini önlemektedir. Angiyotensin II hemodinamik etkilerinin yanı sıra endotel hücreleri, mezangiyal hücreler ve glomerüler geçirgenlik üzerindeki etkileri nedeni ile de KBH'nın ilerlemesinde rol oynamaktadır. Anjiyotensin II, mezangiyal hücre artışına ve TGF- β salınımında artışa neden olarak hücre dışı matriks oluşumunu artırır. Ayrıca endotel ve düz kas hücrelerinde, matriks yıkımını sağlayan matriks metalloproteinazın aktive olmasını

engelleyen plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ-I) yapımını artırmaktadır. Anjiyotensin II aynı zamanda aldosteron üzerinden fibrojenik özellik göstermektedir.

Proteinüri glomerüler hasarın en önemli belirteçlerinden biridir. İdrar proteinlerinden albumin, immunoglobulin ve komplemanlar (C3,C5b-9) tübüler dejenerasyon, interstisiyel lökosit infiltrasyonu ve böbrek hasarının ilerlemesinden sorumlu tutulan başlıca proteinlerdir. ADE inhibitörleri proteinüriyi azaltarak glomerüler filtrasyon hızında iyileşme sağlayabilmiştir. Proteinürinin azaltılması, KBH ilerlemesini engellemek için hedeflenecek tedavi parametrelerinden biridir (18,19). KBH olan kişilerde yüksek protein alımı uzun dönemde GFH'ında düşüşü artırır. Protein bu etkisi angiotensin II ve endotelin benzeri mediyatörlerin üzerinden yapar. Hastaların protein alımı açısından diyeti ayarlanırken malnütrisyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (20).

Böbrek parankiminde fibrozise neden olan bir başka faktör kalsiyum fosfat depolarıdır. Kronik böbrek hastalarının böbrek parankiminde kalsiyum fosfat depoları normal popülasyona göre daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Fosfor düzeyinin azaltılması kalsiyum fosfat oluşumunu azaltmak için yeterlidir (21).

Hipertansiyonun böbrek hasarının başlangıcı ve ilerlemesindeki rolü kesin olarak ortaya konulmuştur. Yüksek kan basıncı, glomerüler kapiller hipertansiyona neden olarak nefron kaybına ve KBH'nın ilerlemesine sebep olmaktadır. Proteinürisi >1 gr/gün olan kronik böbrek hastalarında hedef kan basıncı 125/75 mmHg, proteinürisi<1 gr/gün olan hastalarda ise hedef kan basıncı 130/80 mmHg olarak önerilmektedir (22).

Kronik böbrek hastalarında anemi sıklıkla görülür. Anemi demir eksikliği ve eritropoietin yetersizliğine bağlıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, evre 2-4 kronik böbrek hastalarında aneminin düzeltilmesinin böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı ve yaşam kalitesini artırdığı görülmüştür. Ayrıca aneminin düzeltilmesi kardiyak fonksiyonları da olumlu yönde etkiler (23).

2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi

KBH tedavisi patofizyolojik değişiklikler doğrultusunda yapılır. Yaşam ve diyet değişiklikleri ve ilaç tedavisi hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için tüm

hastalara önerilmelidir. GFH'da beklenenden daha hızlı ve ani bir düşme durumunda eklenen akut bir olaydan şüphelenilmelidir. Bu olay hipovolemi, akselere ve kontrolsüz hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, obstruktif nefropati, nefrotoksik ilaçlar, kontrast maddeler ile altta yatan ve KBH'na sebep olan hastalığın alevlenmesi olabilir. Bu durumda altta yatan hastalık tedavi edilmelidir (13,24).

2.5.1. Hipertansiyon ve Proteinüri Tedavisi

KBH progresyonun en önemli nedenleri hipertansiyon ve proteinürüdür (25). Proteinüri aynı zamanda KVH için risk faktörüdür. Orta şiddette hipertansiyonun tedavisi KVH gelişimini önleme açısından gerekli olduğu kadar böbrek hastalığının progresyonunu engellemek için de yapılmalıdır. Hedeflenen kan basıncı 130/80 mmHg'nin altında olmalıdır. Bir çalışmada daha önce inme veya geçici iskemik atak geçirmiş 6105 hastaya perindopril tedavisi uygulanmış ve plasebo tedavi verilen grup ile karşılaştırılmıştır (26). Hasta grubunun %29'unun kreatinin klirensi 60ml/dk'nın altında hesaplanmış olup 5 yıllık takip sonunda KBH olan grubun %35'inde major kardiyovasküler olay riskinin azaldığı görülmüştür. Kan basıncı kontrolü genellikle kombine tedavi ile başarılı ve güvenli şekilde sağlanabilir. Tedaviye aynı zamanda böbrek hastalığının ilerlemesini engelleme amacıyla ADE inhibitörü ya da ARB eklenmelidir.

Anjiyotensin II hem hipertansiyon hem de proteinüri de önemli rol oynamaktadır. Anjiyotensin II hemodinamik değişikliklere aracılık ettiği gibi aynı zamanda profibrotik ve proinflamatuvar özellikleri vardır. Dolayısıyla ADE inhibitörleri ve ARB'ler antihipertansif özelliklerinin yanında, proteinürüriyi azaltıcı ve KBH progresyonunu yavaşlatıcı etki gösterirler. ADE inhibitörü ve ARB kombinasyonu ek antihipertansif etkinlik sağlamadan artmış antiproteinürik etki gösterir (27). ACE inhibitörü veya ARB başlandığında başlangıçta GFH'da azalma, serum kreatininde ve potasyumda yükselme olabileceğinden 1-2 hafta içinde serum kreatinin ve potasyum düzeyine bakılmalıdır. ADE inhibitörü veya ARB tedavisine kontrendikasyonu olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri de (diltiazem ve verapamil gibi) antiproteinürik etki için kullanılabilirler. Kan basıncının 120 mmHg'nin altına düşürülmesinin renal protektif etkisi olduğu gösterilmiştir (28). Seçilen ilaç ne olursa olsun önemli olan etkin bir kan basıncı kontrolünü sağlamaktadır. ADE

inhibitörleri ve ARB tedavisi yanı sıra sempatik aktiviteyi azaltarak kan basıncını düşüren Selektif imidazolin II reseptör agonisti olan moxonidine de kullanılabilir. Proteinürisi fazla olan hastalarda kan basıncını düşürmenin olumlu etkileri daha belirgin olduğundan bu hastalarda daha düşük kan basıncı hedeflenir (29).

2.5.2. Sigaranın Bırakılması

KBH progresyonunu artırdığı kesin olarak bilinen sigaranın bırakılması en önemli tedavi yaklaşımlarından biridir. (30)

2.5.3. Protein Kısıtlaması

Protein kısıtlaması nefron hasarının ilerlemesini ve glomerüler skar gelişimini yavaşlatır. Protein kısıtlaması ile glomerül içi basınç düşer, glomerüler hipertrofi geriler ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu azalır (31). Kronik böbrek hastalarında protein kısıtlamasına ihtiyaç vardır fakat KBH olanlarda, diyetdeki proteinin esansiyel aminoasitlerden zengin olması gerekir. Diyetle dikkat edilmesi gereken diğer bir ayrıntı fosforun ve potasyumun kısıtlanmasıdır.

2.5.4. Hiperlipidemi Tedavisi

KBH hastalarında ateroskleroz riski normal popülasyona göre 10-20 kat artmıştır (32,33). Statinler hiperlipidemi tedavisinde endike olmakla beraber proflekside de kullanılmaya başlanmıştır. KBH'nda lipid düzeylerinin düşürülmesinin kardiyovasküler olay gelişimini önleme üzerindeki etkisine dair çalışmalar henüz sınırlıdır. Ancak yine de statinlerle lipid düzeyi kontrolünün faydalı olacağı düşünülmektedir. Diyaliz almayan 25,017 hastada yapılan çalışmada plaseboyla kıyaslandığında statinlerin tüm mortalite nedenlerinden kaynaklanan ölüm riskini, kardiyovasküler ölüm riskini ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir (34,35). Diğer bir çalışmada hafif-orta derecede KBH olanlarda yoğun lipid tedavisinin KBH olmayanlara kıyasla daha fazla fayda sağladığı belirtilmiştir (35,36). 2003 K/DOQI rehberi LDL-kolesterolün 100 mg/dL (<2.6 mmol/L)'nin ve TG'in 200 mg/dL'nin altında tutulmasını önermektedir.

2.5.5. Aspirin Tedavisi

KBH olmayanlarda uzun dönem aspirin tedavisinin Mİ, inme ve vasküler nedenli ölüm riskini azalttığı bilinmektedir. KBH olan ve serum kreatinin düzeyi 1.3 mg/dl'nin üzerinde olan hastalara düşük doz aspirin verilerek yapılan bir çalışmada kardiyovasküler olay ve Mİ riskinin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (35,37). Ancak aspirin tedavisinin tüm KBH'larında proflaktik olarak kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Komplikasyonların Tedavisi

2.6.1. Anemi

Evre 3 den başlayıp evre 4 hastalarının neredeyse tamamında görülen normositik normokromik aneminin kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkisi bilinmektedir (38). En sık nedeni eritropoetin eksikliği olmakla beraber demir eksikliği, folat eksikliği, hiperparatiroidi, inflamasyon, alüminyum toksisitesi ve hemoliz gibi nedenler de anemi oluşmasına yardımcı olur. Kronik böbrek hastalarında demir ve eritropoetin tedavisi ile hemoglobin düzeyi olan 11-12 g/dL seviyesinde tutulmalıdır (39).

2.6.2. Kemik Metabolizma Bozukluğu

Renal osteodistrofi hiperfosfatemi, hipokalsemi, paratiroid hipertrofisi, parathormona kemikte direnç olması, böbrekte 1-25 dihidroksi vitamin D üretiminde azalma sonucunda meydana gelen sekonder hiperparatiroidinin sonucunda gelişir. Tanı için kemik biyopsisi altın standart olmakla birlikte kemik dansitometri ve serolojik belirteçler de yardımcı olabilir (40). Tedavide fosfor kısıtlaması, fosfat bağlayıcı ajanlar, vitamin D kullanılır (41). Amaç serum paratiroid düzeyini normalin 2-3 katında tutmaktır. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi gerekir.

2.6.3. Hemostaz Bozuklukları

KBH hastalarında kanama zamanı uzamıştır dolayısıyla kanama riski artmıştır. Spontan kanama görülebilir. Özellikle cerrahi işlemler sırasında kanama

komplifikasyonu için hazırlıklı olunmalıdır. Bu amaçla desmopressin, kriyopresipitat, östrojen ve kan transfüzyonu olguya ve duruma göre tercih edilebilir (42).

Bunun yanında özellikle nefrotik sendromlu olgularda tromboemboli riskinde artış olur. Antikoagülan profilaksisi yapılmalıdır.

2.6.4. Renal Replasman Tedavisi

En ideal renal replasman tedavisi transplantasyondur. Renal replasman tedavisinin endikasyonları perikardit, üremiye bağlı progresif nöropati, üremik ensefalopati, protein enerji malnutrisyonu, tedaviye yanıtızsız sıvı elektrolit bozukluklarıdır (diüretik tedavisine yanıtızsız hipervolemi, medikal tedaviye yanıtızsız hiperkalemi ve metabolik asidoz).

2.7. Hemodiyaliz

2.7.1. Tarihçe

HD'in ilk gelişimi Thomas Graham isimli İskoçyalı kimyagerin 1861'de kolloid ve kristaloidlerin yarıgeçirgen bir membrandan difüzyon yoluyla ayrıştırılmasına dayanır (43). İlk HD uygulaması 1913 yılında nefrektomize köpekler üzerinde yapılmıştır (44). İlk HD 1924 yılında Alman Haas tarafından üremili bir hastada gerçekleştirilmiştir (43). İlk yıllarda akut böbrek yetmezliği olgularına uygulanan HD, 1960'lı yılların ilk senelerinden itibaren kronik böbrek yetersizliği hastalarının tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. HD'in uygulanmasıyla beraber son dönem böbrek hastalarının yaşam süreleri uzamış ve yaşam kaliteleri artmıştır.

2.7.2. Tanım ve Epidemiyoloji

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-elektrolit değişimini temel alan bir tedavi şeklidir (45). 2004 yılı sonu itibariyle dünyada yaklaşık 1.783.000 SDBY'li hastanın 1.371.000'i diyaliz tedavisi görmekte ve bu hastalardan 1.222.000 kişi HD, 149.000 kişi ise periton diyalizi tedavisi almaktadır (46).

Türkiye'de 2006 yılı içerisinde 11.583 hasta düzenli HD programına alınmış ve 2006 yılı sonunda toplam düzenli HD tedavisi alan hasta sayısı 33.950 olarak

bildirilmiştir. Bu 33.950 hastanın %56,3'ünün erkek, %43,7'sinin kadın, %1,2'sinin 19 yaş altı ve %8,9'unun 75 yaş üzeri olduğu saptanmıştır.

Türkiye'de HD uygulananların haftalık HD seans sayısı; hastaların %89,2'sinde üç, %9,3'ünde iki, %1,5'inde bir seansdır(47). HD hastalarından 5 yıldan az diyaliz tedavisi alanların oranı %64,1'dir (48)

2.7.3. Endikasyonlar

KBY'li hastalar glomeruler filtrasyon değerleri %5-10, diabetes mellitus nedeniyle gelişen KBY'lilerde ise %15 düzeylerine indiğinde elektif koşullarda düzenli diyaliz programına alınmaktadır. Bunun dışında kronik HD tedavisine başlama endikasyonları şunlardır:

1- Üremik sendrom

- a. Belirtiler: İştahsızlık, üremik ensefalopati ve inatçı bulantı, kusma, kaşıntı.
- b. Bulgular: Üremik perikardit ve plörit, üremik nöropati, üremik akciğer, üremik frost.

2- Metabolik asidoz

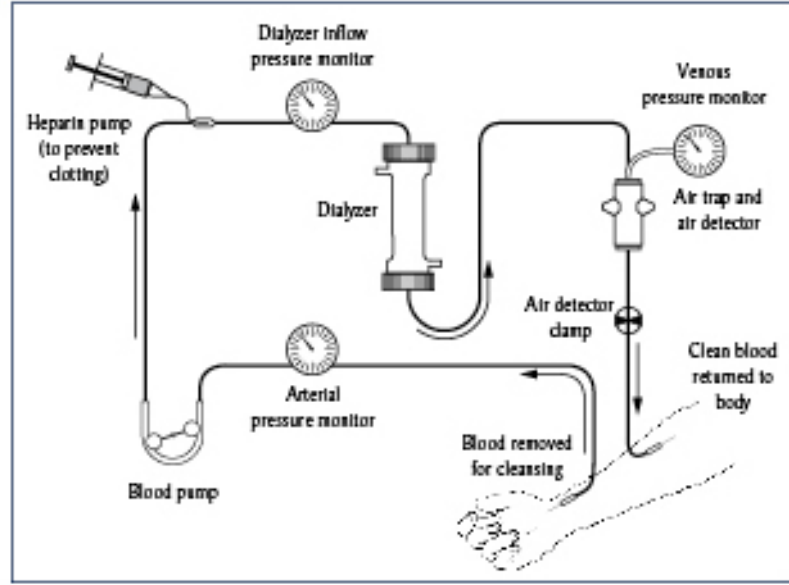
3- Medikal tedaviye dirençli

- a. Hiperkalemi (serum potasyum düzeyinin 7 mEq/L üzerinde olması veya EKG değişikliklerinin olması)
- b. Hipertansiyon
- c. Hiperürisemi
- d. Hipervolemi (49)

2.7.4. Hemodiyaliz Mekanizması

HD'de solüt transportu, gradyente bağlı olarak difüzyonla ve hidrostatik ya da onkotik basınç yardımıyla sıvının membran içine itilerek yapılan ultrafiltrasyonla birlikte oluşan solüt geçişi ile sağlanır. Heparinize edilmiş kanın pompa yardımıyla

diyalizlerden geçirilerek, diyaliz solusyonu ile karşılaştırıldıktan sonra yeniden hastaya verilmesi esasına dayanır (Şekil-1)



Şekil 1. Hemodiyaliz işlemi mekanizmasının şematik görünümü.

HD mekanizmasında ana bileşenler;

-Diyalizat: HD’de difüzyon ile kandan solüt değişiminin yapılabilmesi için, uygun kimyasal kompozisyonda hazırlanmış solüsyondur. Her diyaliz seansında bir hasta 120 lt saflaştırılmış su ile karşılaşır. Bu su belli oranda diyalizat ile karıştırılarak diyalizere girer. Diyaliz solusyonları içerdikleri tampon sistemine göre asetatlı veya bikarbonatlı solusyonlar olarak bulunurlar (Tablo-3). Bikarbonatlı diyalizat daha biyoyumlu ve daha fizyolojik tampon sistemi içermektedir. Bikarbonatlı diyalizatların kullanımında dikkat edilecek en önemli nokta bakteriyel kontaminasyonun çok kolay olmasıdır (50).

Tablo 3. Diyalizat solusyonlarının içeriği İçeren

İçerik	Asetat içeren (mEq/L)	Bikarbonat içeren (mEq/L)
Sodyum	135-145	135-145
Potasyum	0-4.0	0-4.0
Kalsiyum	2.5-3.5	2.5-3.5
Magnezyum	0.5-1.0	0.5-1.0
Klorür	100-119	100-124
Asetat	35-38	2-4*
Bikarbonat	0	30-38
Dekstroz	11	11
PCO2 (mmHg)	0.5	40-100
Ph Değişken	7.1	7.3

*Asetat, konsantratin asid komponentinde, asetik asid şeklinde bulunur.

-Diyalizler: İki girişi ve iki çıkışı bulunan kapalı bir kutu veya tübe benzer. Yarı geçirgen membran ile kan ve diyalizat kompartımanları birbirinden ayrılır. Kan girişi ve çıkışı, diyalizat girişi ve çıkışı ayrı ayrı iki kompartıman ile ilişkilidir. Her iki kompartıman arasındaki temas yüzeyi, çok sayıda içi boş lif (hollow-fiber) ya da paralel plaktan (paralelplate) oluşmuş bir membran kullanılarak maksimum düzeye çıkarılır. Bu sistem içerisinde kan ve diyalizat akımı zıt yöndedir (51).

-Pompa sistemi: Kanı damardan diyalizere oradan tekrar damara aktaran, ayrıca diyaliz solüsyonunun dolaşımını ve atılımını sağlayacak iki ayrı pompa sistemi mevcuttur.

2.7.5. Hemodiyalizde Akut Komplikasyonlar

Akut komplikasyonlar diyaliz işlemi sırasında gelişir. Son zamanlarda tekniğin gelişmesi sonucu akut komplikasyonların insidansı azalmaktadır. Akut komplikasyonlar; hipotansiyon, kramplar, baş, sırt ve göğüs ağrısı, kanama, lökopeni ve akciğerde lökosit sekesterasyonu, hipoksi, elektrolit dengesizliği, diyaliz disequilibrium sendromu, hava embolisi, aritmi, akut miyokard iskemisi şeklinde sıralanabilir (50).

2.7.6. Hemodiyalizde Kronik Komplikasyonlar

Kronik HD tedavisi, aylar ve yıllar içerisinde lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açar. Bu komplikasyonlar; KVH'da hızlanma, üremik kemik hastalığı, alüminyum intoksikasyonu, serozit, vasküler yol infeksiyonu ve tromboz, diyaliz demansı, psödogut, tenosinovit, karpal tunel sendromu, kaşıntı, malnutrisyon, HCV-HBV infeksiyonları, beta-2 mikroglobulin birikimine bağlı diyaliz amiloididir (37). Arteriovenöz fistüller, tuz ve sıvı yüklenmesi ile ilişkili yüksek output durumları ve anemi, HD hastalarında sol ventrikülde aşırı yük oluşmasına ve sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Bununla beraber kronik iskemi ve artan miyokardiyal oksijen ihtiyacı, hiperparatiroidi, üremi, malnutrisyon sonucu kardiyomiyosit kaybı, fibrozis ve sistolik disfonksiyon da, üremik miyokard hastalığı gelişmesinde önemli etkenlerdir (52,53,54,55,56).

Özellikle 5 yıldan uzun süre kronik HD tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler olaylarda belirgin derecede artış olmaktadır. Ayrıca KVH, özellikle aterosklerotik KAH ve bunlara bağlı gelişen komplikasyonlar kronik HD hastalarında en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (Tablo-4).

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalarında ölüm nedenleri

Kardiyovasküler	% 50,4
Serebrovasküler olay	% 10,5
Malignite	% 10,4
Enfeksiyon	% 7,2
Akciğer Embolisi	% 4,3
GİS kanaması	% 2,9
Karaciğer Yetmezliği	% 1,5
Diyalize girmeyi reddetme	% 1,1
Diğer	% 11,6

34.189 uzun dönem diyaliz hastasında yapılan bir çalışma, miyokard enfarktüsünün %59 oranında 1 yıllık, %73 oranında 2 yıllık ve %90 oranında 5 yıllık mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (57). Kronik HD'in uzun dönemde yaygın ve ciddi aterosklerotik KAH'a yol açtığı birçok çalışmada ortaya konmuştur (58,59)

2.7.7. Hemodiyaliz Yeterliliğinin Değerlendirilmesi

Tüm HD hastalarında HD etkinliği düzenli olarak değerlendirilmelidir. HD etkinliği değerlendirilirken; üre klirensi, volüm kontrolü, kan basıncı, mineral metabolizması ve klinik semptomlara bakılır.

HD sırasında minimum kabul edilebilir hedef Kt/V için 1.2, veya her hafta için 3 defa üre değerlerinde %65 düşüş izlenmelidir. Eğer diyaliz etkinliği yeterli değilse; kan akım hızı, diyaliz süresi, diyalizat akımı, iğne çapı, diyalizer KoA, yeterli antikoagülasyonun sağlanması veya diyaliz sıklığı değiştirilerek sorun çözümlenmelidir (60). HD hastasına yaklaşım multidisipliner olmalıdır. Prediyaliz kan basıncı ölçülerek başlanmalı ve hedef kan basıncı 140/90'ın altında olmalıdır. Serum fosfat, parathormon ve kalsiyum düzeylerinin normal sınırlar arasında kalması sağlanmalıdır.

Vasküler giriş HD'in önemli parçalarından biridir. Her merkezde bu iş için görevlendirilmiş özel bir ekip bulunmalıdır. GFH 30 ml/dk'nın altına düşen hastalarda kol venleri korumaya alınmalıdır. Önerilen vasküler giriş radyo-sefalik doğal damar arteriovenöz fistüldür. Hastanın GFH 15-20 ml/dk'ya düştüğünde veya progresif böbrek hastalığı durumunda (arteriovenöz) AV fistül hazırlanmalıdır. AV fistül kullanılmaya başlanmadan 3-4 ay önce açılmalıdır (61).

2.7.8. Sık ve Sürekli Hemodiyaliz

Mineral metabolizması ve beslenme durumuna göre karar verilir. Kan basıncı kontrolü kötü olan hastalarda sık ya da sürekli HD oldukça yararlıdır. Sol ventrikül hipertrofisi veya sol ventrikül fonksiyonlarının etkilendiği hastalarda HD ek tedavi olarak düşünülmelidir. Hemodinamik dengesizlik yaşanan hastaların tedavisinde de sık HD'den yararlanılmalıdır. Refrakter hiperfosfatemisi ve/veya sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda yardımcı bir tedavi olarak nokturnal HD düşünülmelidir. Refrakter periferik vasküler hastalık, ektopik kalsifikasyon ve kronik malnutrisyonu olan hastalarda kurtarma tedavisi olarak HD yararlıdır (62).

2.8. Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Kronik Böbrek Hastalığı

K/DOQI rehberine göre GFH'ında 1.73 m^2 vücut yüzey alanı başına 60 ml/dk'dan daha fazla düşüş KBH olarak tanımlanır. K/DOQI rehberi, diyabeti olmayan hastalarda 3 aydan fazla sebat eden mikroalbuminüriyi de KBH kapsamında değerlendirmektedir. Kronik böbrek disfonksiyonu tek başına KAH ve daha şiddetli koroner kalp hastalığı gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (63,64). Benzer şekilde KBH'nın KVH prognozu üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir (65,66). Normal popülasyona göre 10 kat fazla ölüm hızına sahip olan KBY'li hastalarda kardiyovasküler hastalık en önemli ölüm sebebidir (67-68).

SDBY hastalarında KAH ve KKY sıklığı %40 iken, sol ventrikül hipertrofi sıklığı %75 dolayındadır. Böbrek yetmezliğinin henüz erken dönemlerinden itibaren Mİ sıklığı normal popülasyona göre yüksektir. Diyaliz öncesi kalp yetmezliği, KAH ve Mİ öyküsü olanlarda diyaliz tedavisi altındaki süreçte mortalite 2-3 kat artmaktadır. Bütün bu bulgular aslında KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren KVH riskinin bulunduğunu ve renal replasman tedavileri ile de bu riskin devam ettiğini göstermektedir. Bilinen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi yer almaktadır. Buna ek olarak KBY oluşumu ile ortaya çıkan ve hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığında artışa neden olmaktadır. Bu risk faktörleri arasında; artmış sıvı yükü, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi, hiperhomosisteinemi ve üremik toksinler yer almaktadır. Tüm bu risk faktörleri erken ateroskleroz patogenezini açıklamada yetersiz kalmakta ve SDBY'de modifiye edilebilir ek risk faktörlerinin olabileceğini düşündürmektedir. Yeni risk faktörlerinin ve bunlara yönelik tedavi seçeneklerinin bulunmasıyla erken ateroskleroz gelişimini önlemek suretiyle SDBY'ne bağlı artmış mortalite ve morbiditenin azaltılması hedef alınmaktadır.

HD hastasında akut Mİ sonrası kısa ve uzun dönemde yaşam beklentisi kötüdür (67-69). Bir çalışmada GFH $90 \text{ ml/dk}/1.73 \text{ m}^2$ 'nin altında olan 30.000 hasta 5 yıl boyunca renal replasman tedavisi ve ölüm hızı yönünden takip edilmiş ve renal replasman tedavi hızı evre 2, 3 ve 4 hastalar için sırasıyla %1.1, %1.3 ve %19.9 olarak bulunmuştur (70). Mortalite hızı ise yine sırasıyla % 19.5, %24.3, ve % 45.7

olarak hesaplanmıştır. Ölen hastalarda KAH, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus ve anemi insidansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Amerika ve Avrupada otopsi sonuçlarına göre, son dönem böbrek hastalarının %50'sinin ölüm nedeninin kardiyak kökenli olduğu anlaşılmıştır (71,72,73). Kardiyak ölümlerin %50'den fazlasının akut Mİ'YE, %37'sinin ani ölüme (%14 ritim bozuklukları) ve %26'sının kalp yetmezliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (71,74). Ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan gözlemsel bir araştırmada KAH prevalansı %46 olarak saptanmış, bir başka çalışmada ise bu olgularda Mİ insidansının genel topluma göre 1.5-4.0 kat arttığı gösterilmiştir (75). Dolayısıyla kronik böbrek hastaları koroner ateroskleroz ve kalp yetmezliğinden -ki kardiyak ölümle sonuçlanabilir- renal replasman tedavisine olan ihtiyaçlarından çok daha fazla zarar görürler. Ek olarak KBH'da atipik semptomların varlığı teşhisin gecikmesine de neden olabilir (76).

2.8.1. KBH'nın Klasik ve Klasik olmayan KAH Risk Faktörleri ile Birlikteliği

Tablo 5. KAH için risk faktörleri

Geleneksel risk faktörleri	Geleneksel olmayan risk faktörleri
Yaş	Anemi
Cinsiyet	Hipervolemi
Hipertansiyon	Hiperfosfatemi-sekonder hiperparatroidizm
Diyabetes mellitus	Hiperhomosisteinemi
Hiperlipidemi	Oksidatif stress
Sigara	İnflamasyon (IL-6, CRP, TNF- α)
Fiziksel aktivite-obezite	Metabolik ürünler (ADMA, AGE)
Aile anamnezi	Malnütrisyon

ADMA: Asimetrik dimetilarginin

AGE: Advanced glycation end products

Her ne kadar KBH KAH için tek başına risk faktörü olsa da diğer risk faktörlerinin eşlik etmesi KAH riskini çok daha fazla artırmaktadır. Hipertansiyon, sigara içme, diyabet, dislipidemi ve ileri yaş gibi klasik KAH risk faktörleri KBH

populasyonunda yüksek prevalansa sahiptir (63,77,78). Üstelik kardiyovasküler risk faktörlerinin sayısı KBH'nın şiddeti ile korele gibi gözükmektedir (78). Ayrıca KBH'nda KAH riskini artıran metabolik sendrom daha sık gözlenmektedir. Bu sendrom insülin resistansı, dislipidemi, artmış serum glikozu, abdominal obezite ve hipertansiyon ile karakterizedir (79,80). KBH ve SDBY'nde artmış arteriyel sertlik kardiyovasküler mortaliteyi artıran bir başka risk faktörü olabilir (81,82). Ek olarak orta ya da şiddetli böbrek hastalığında KAH gelişiminde diğer bazı faktörlerin etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bunlar üremik toksinlerin retansiyonu, anemi, artmış kalsiyum alımı, kemik mineral metabolizmasında anormallikler, proteinüri ve/veya artmış inflamatuvar-kötü beslenme durumudur. (83,84). Ancak sayılan bu risk faktörleri ile KAH arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Örneğin mineral metabolizma bozukluğu (kalsiyum, fosfor, parathormon) olan hastalarda koroner arter kalsifikasyonu gösterilmiştir ancak bağımsız risk faktörleri konusundaki bilgiler çelişkilidir (85,86). CRP ve asimetrik dimetilarginin düzeylerinde artışın bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (87,88). Ayrıca hiperhomosistinemi artmış kardiyovasküler risk ile birlikte bulunmuştur (89,90). Böbrek fonksiyonları normal ve diyabeti olmayan kişilerde mikroalbuminüri ile KVH arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Mikroalbuminüri jeneralize endotelial disfonksiyon ve artmış kardiyovasküler risk ile birlikte (35).

2.8.2. KAH için Tek Başına Risk Faktörü Olarak KBH

KBH kardiyovasküler olaylar için riskin normale göre daha fazla arttığı bir hastalıktır ve KKH (kronik kalp hastalığı) için risk eşdeğeri olarak kabul edilir. Bu risk böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ve proteinürinin şiddetiyle orantılı olup, bu ilişki kötü böbrek fonksiyonunda daha güçlüdür. Ancak her ikisinin birlikte olması tek başlarına oluşturdukları riskden daha fazlasına neden olur (91). Böbrek fonksiyon bozukluğu aynı düzeyde olan her hasta KVH açısından aynı riske sahip değildir. KBH'nın yanı sıra diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı ve şiddeti de belirlenmelidir. GFH'nın 60ml/dk/1.73m²'nin altına düştüğü ya da proteinürinin günde 1 gramdan daha fazla olduğu olgular KVH açısından risk eşdeğeri olarak kabul edilir. Risk eşdeğeri olarak kabul edilen olgular olabilecek kardiyak olaylar göz

önünde bulundurularak ciddi önlemlerin alınması gereken hastalardır. Bir çalışmada GFH 15 ile 60ml/dk/1.73m² arasında olan ve bilinen kardiyak hastalığı olmayan olgularda KBH'nın miyokard enfarktüsü, ölümcül KAH, inme ve ölüm açısından orta derecede risk faktörü olduğu bulunmuştur. (92). Diğer bir çalışmada GFH 60ml/dk/1.73m² 'nin altında olan bir milyon hasta 2.8 yıl boyunca takip edilmiş ve 138.000'den fazla kardiyak olay kaydedilmiştir (93). Hastalar GFH'larına göre dört gruba ayrılmış ve buna göre kardiyovasküler olay yüzdeleri şu şekildedir;

Tablo 6. Yaşa göre kardiyak olay yüzdeleri

GFH (ml/dk/1.73m ²)	KARDİAK OLAY YÜZDESİ
45-59	1.4
30-44	2.0
15-29	2.8
<15	3.4

Ek olarak en az bir defa stik ile idrar yolu enfeksiyonu olmaksızın proteinüri bulunan hastalarda proteinürinin kardiyovasküler olay riskini bağımsız olarak artırdığı görülmüştür. Başka bir çalışmada GFH 90 ml/dk/1.73m² 'nin üzerinde olan ve 70 ml/dk/1.73m² 'nin altında olan olgular karşılaştırılmış ve kardiyovasküler sebeple ölüm riskinin diğer ölüm sebeplerine göre GFH'si düşük olan grupta belirgin olarak arttığı izlenmiştir. Aynı hasta grubunda proteinüri arttıkça ölüm hızının belirgin olarak arttığı belirlenmiştir (94).

Sistatin C, artmış plazma kreatinin konsantrasyonuna göre azalmış böbrek fonksiyonunu belirlemede çok daha duyarlı bir belirleyicidir. Bununla birlikte kardiyovasküler olaylar, kardiyovasküler ve nonkardiyovasküler ölüm ve serebrovasküler hastalıkla da ilişkilidir (95,96). Dolayısıyla sistatin C'nin kreatinine kıyasla kardiyovasküler olay gelişimini takip etme adına daha sensitif bir belirteç olduğu açıktır.

2.8.3. Koruyucu Önlemler

Koroner, serebrovasküler ve periferik arter hastalığında risk faktörlerinin modifikasyonu ve yaşam tarzındaki olumlu değişiklikler (statinler ile ciddi lipid

modifikasyonu, hipertansiyon kontrolü, sigarayı bırakma, ideal vücut kilosunun sağlanması, aktif yaşam tarzı, diyabette kan glikoz kontrolü ve aspirin) morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır.

2.9. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyak Fonksiyon Değişiklikleri

2.9.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi, volüm yada basınç yüklenmesine yanıt olarak kardiyak yükü artıran bir adaptasyon mekanizmasıdır. Kalbin iş yükü her ventriküler atımdaki sol ventrikül basınç ve atım volümüne göre belirlenir. Atım volümünde ve/veya basıncındaki artışlar kalbin iş yükünü artırır. Sol ventrikülün basınç ve volümündeki artışlar; bazı nörotransmitter, hormon ve vazoaaktif maddelerin salınmasına neden olur ki, bu da kardiyomiyositlerde artışa ve kardiyak intersisyumda genişlemeye neden olur (97). Başlangıçta sol ventrikül hipertrofisi sol ventrikül çalışma kapasitesini artırarak (kompanse adaptif hipertrofi fazı) yararlı etki gösterse de uzamış yüklenme progresif olarak kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği gelişimine neden olan zararlı, kötü adaptif hipertrofik bir yanıt dönüşür. Hipertrofinin kötü adaptif fazında, aktif miyokard hücrelerinin enerji tüketimi artmış olduğundan kronik olarak enerji eksikliği meydana çıkar ve miyosit ölümü ile sonuçlanır. Aşırı yüklenmiş ventriküldeki hücre ölümü, canlı kalan miyositler üzerinde de aşırı yük oluşturarak progresif kardiyoskleroz ve kalp yetersizliğinden olusan kısır bir döngü yaratır. Ekstrasellüler matriks ve kollajen içeriğindeki artış, kalbin diyastolik fonksiyonunu olumsuz etkiler. Miyokardiyal fibrozisteki artış, volüm yüklenmesine göre basınç yüklenmesinde daha fazladır ve iskemi, katekolaminler, anjiyotensin II, aldosteron ve “Transforming Growth Faktör”den etkilenir. Kardiyak hipertrofi, başlatıcı mekanik strese özgü bir şekilde gelişir. Aşırı basınç yükü, ventrikül yarıçapı normal kalmak koşuluyla duvarda orantısız olarak kalınlaşmaya neden olan yeni sarkomerlerin gelişimine neden olur ve duvar kalınlığı sol ventrikül yarıçapı oranı artar. Aşırı volüm yükü, temel olarak yeni sarkomer serilerinin artışına, yarıçaptaki artışı dengelemek için ventrikül boşluğunun ve duvar kalınlığının artışına neden olur. Sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarındaki değişikliklerin iki önemli nedeni, volüm ve basınç yüklenmesidir.

2.9.2. Kronik Böbrek Hastalarında Volüm Yüklenmesi

KBH'nda sol ventrikül enddiyastolik çapı artmıştır ve genellikle normalin üstündedir. Gerçek dilatasyon olguların %32-38'inde görülür. Ventrikül genişlemesinin en önemli nedenleri; su ve tuz retansiyonu, arteriyovenöz şantlar ve anemi olarak sıralanabilir (98). Sol ventrikül iç çapları, atım hacmi ve diyastol sonu basınç doğrudan olarak dolaşan kan volümü ile ilişkilidir. Volüm yüklenmesi durumunda sol ventrikül hipertrofisi oluşumu hızlanır. Örneğin; yüksek akımlı AV şantlar uzun dönemde kardiyak fonksiyonları bozar ve komplikasyon olarak yüksek debili KY ve kardiyomegali gelişir. Bununla birlikte sadece AV şantlara bağlı gelişen semptomatik KY nadiren görülür; genellikle nedeni altta yatan diğer kardiyak hastalıklardır. GFH 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına düştüğünde meydana gelen eritropoetin alfa düzeyindeki azalma KBH'daki aneminin nedenidir ve bu durum sol ventrikül hipertrofisini ve kalpteki olumsuz yeniden şekillenmeyi tetikler. Anemide görülen en tipik hemodinamik değişiklik, yüksek atım volümü ve yüksek kalp hızına bağlı gelişen kardiyak debi artışıdır. Diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ortalama hemoglobin düzeylerindeki azalma ile sol ventrikül dilatasyonu arasında ilişki olduğu ve bu durumun da KY ve ölüme neden olduğu gösterilmiştir (99).

2.9.3. Kronik Böbrek Hastalığında Basınç Yüklenmesi

Sistolik kan basıncında artış, sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Basınç yüklenmesinin en önemli bulguları sistolik basınç ve nabız basıncı artışıdır. Periferik direnç ve ortalama diyastolik basınç erken dönem KBH'nda genellikle yükselmiştir. Son dönem böbrek hastalığında ise aneminin ilerlemesine, kan vizkozitesinin azalmasına ve AV şantların oluşumuna bağlı olarak periferik direnç normal ya da azalmıştır. İntersitisyel fibrozis üremik kalp hastalığının en belirgin bulgusu olup, diyabetik ve esansiyel hipertansiyonu olanlarda daha belirgindir. Miyokardiyal fibrozis yetersiz sol ventrikül hipertrofisi oluşturarak yüksek basınç kardiyomiyopatisine neden olur (100).

2.9.4. Kronik Böbrek Hastalığında Sol Ventrikül Fonksiyonları

Daha önceden kardiyak bir hastalığı ve belirgin hemodinamik yüklenmesi olan son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda azalmış sistolik fonksiyon ve KKY, sıklıkla gözlenir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pulmoner konjesyon ve akut akciğer ödemi de eşlik edebilir. Ekokardiyografi ve ventrikül fonksiyonlarını değerlendiren radyonüklid yöntemlerin yanı sıra atriyal natriüretik peptid ve beyin natriüretik peptidi intrinsek KKY'ni değerlendirmede yardımcı olur. Daha önceden kardiyak problemi olmayan son dönem böbrek hastalarında, sistolik fonksiyon göstergeleri genellikle normal, hatta artmıştır. Sistolik fonksiyonu artıran mekanizmalar; sol ventrikülün doluş basıncında artış, sempatik aktivitede artış, sodyum pompasının inhibisyonu, miyosit kontraksiyon artışıdır. (79). Diyaliz olgularında, artmış sol ventrikül sertliği nedeniyle diyastolik dolum sıklıkla değişmiştir. Bu durum sistemik hipotansiyon ve pulmoner konjesyona neden olabilir (102). Sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu mortalite için bağımsız risk faktörleridir (103).

2.10. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Yöntemler

2.10.1. Elektrokardiyografi

2.10.1.1. İstirahat Elektrokardiyografisi

Anginalı hastaların önemli bir bölümünde (yaklaşık %25'inde) istirahat EKG'si normaldir. Geriye kalan hasta grubunda EKG'de geçirilmiş Mİ bulgularına ya da iskemiye işaret eden horizontal ya da aşağı doğru eğimli ST çökmeleri saptanabilir. ST segment yükselmeleri, daha az sıklıkta görülür. Hastalarda iki, hatta üç damar hastalığının olmasına rağmen istirahat EKG'si normal olabilir ya da KAH olmadığı halde patolojik ST çökmeleri görülebilir. Bu nedenle KAH'ın tanısında ve yaygınlığının belirlenmesinde istirahat EKG'sinin yeri oldukça sınırlıdır (104).

2.10.1.2. Egzersiz Elektrokardiyografisi

KAH tanısında ve koroner arter hastalarının değerlendirilmesinde egzersiz testinin önemli bir yeri vardır (105). İnvazif olmayışı, komplikasyon riskinin

düşüklüğü, dinamik, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması gibi avantajları bu testin klinik kardiyolojide yaygın kullanılmasına neden olmuştur. Genellikle treadmill test uygulanmakla birlikte, bisiklet ergometrisi şeklinde de yapılabilir. En yaygın olarak modifiye Bruce protokolü uygulanmaktadır.

Egzersiz testinin endikasyonları

- Göğüs ağrısı tanısı konan hastalarda
- Egzersiz toleransının araştırılmasında
- KAH ya da kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde
- Egzersizle ortaya çıkan, semptomlu ve tekrarlayan aritmisi olan hastalarda aritmi tipinin ve sıklığının ortaya konmasında
- Kronik kararlı angina pektoriste ya da miyokard enfarktüsü sonrasında prognoz ve fonksiyonel kapasite yönünden değerlendirmede
- Revaskülarizasyon girişimi sonrasında hastanın değerlendirilmesinde
- Hipertansif hastalarda egzersize kan basıncı yanıtının değerlendirilmesinde
- Bazı kapak hastalarında fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde
- Kalıcı pacemaker için gereksinimin araştırılmasında endikedir.

Egzersiz Testinin Kontrendike olduğu durumlar

- Kan basıncı kontrol altına alınmamış hipertansif hastalar
- Yakın zamanda göğüs ağrısı tanımlayan kararsız anginalı hastalar
- Yaşamı tehdit edici nitelikte kontrol altına alınmamış ritm bozukluğu olan hastalar
- İleri derecede A-V blok olan hastalar
- Dekompanse kronik yetersizliği olan hastalar
- Akut miyokarditin ya da perikarditin söz konusu olduğu hastalar
- Ağır aort darlığı ya da hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastalar

- Akut sistemik hastalığı olanlar

Koroner anjiyografi altın standart olarak ele alındığında bu testin duyarlılığı %68 özgüllüğü %77 dir. Çok damar hastalığında ise duyarlılık %81 özgünlük %66 dır (106,107).

2.10.2. Ekokardiyografi

2.10.2.1. Genel Bilgiler

Ekokardiyografi (EKO), günümüzde kardiyoloji alanında kullanılan değerli noninvaziv görüntüleme tekniğidir. KAH'da ekokardiyografi proksimal koroner arterlerin görüntülenmesi, miyokard enfarktüsünün ve komplikasyonlarının saptanması, duvar hareket bozukluklarının tetkiki, ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi gibi çeşitli alanlarda yardımcı bir yöntemdir (108,109).

1954 yılında İsveç'te Edler ve Hertz, ultrason ile özellikle mitral kapağa ait ilk kayıtları gerçekleştirmişlerdir. ABD'de Joyner ve Reid, Pensilvanya Üniversitesi'nde 1960'ların başında kalp muayenesinde ultrasonu kullanmaya başlamışlardır. İki boyutlu inceleme 1970'lerin ortalarında, doppler eko ise 1970'lerin sonlarında kullanıma girmiştir. Böylece EKO, hemodinamik değerlendirme tekniği olarak da kabul edilmeye başlanmıştır. Ekokardiyografi, bir ultrasound (yüksek frekanslı ses) kullanım tekniğidir. Elde edilen ses dalgası, vücut ile temas halinde bulunan transduserden dokulara iletilir ve yansıyan dalgalar (eko) toplanıp elektrik uyarısına çevrilerek ekrana verilir. 2.5-3.5 Mega Hertz'lik transduserler ekokardiyografik inceleme için uygun bulunmaktadır. Noktalar halinde elde edilen eko hareketli bir şekilde verilebilirse M- mode (Motion) olarak adlandırılır. Ekokardiyografide kullanılan ses dalgalarının vücut üzerinde hiçbir kötü etkisi bulunmamaktadır. Bu sebeple her zaman emniyetle kullanılmaktadır.

2.10.2.2. İki Boyutlu ve M-mode İnceleme

Kalbin morfolojik ve fonksiyonel durumu iki boyutlu eko ile incelenir. Kalbin kantitatif çap, alan, hacim gibi ölçümleri iki boyutlu ya da iki boyutlu yardımı ile sağlanan M-mode görüntülerden elde edilir (110).

2.10.2.3. Doppler Ekokardiyografi

Doppler eko, kalp ve büyük damarlardan geçen kan akımının yönü, hızı (velosite) ve paterni hakkında bilgi verir. Doppler eko'da hedef eritrositlerdir. (111,112). Kardiyovasküler uygulamada 4 temel Doppler tekniği vardır:

1. Spectral Doppler

- Continous wave Doppler (CWD-devamlı akım doppler)
- Pulsed wave Doppler (PWD- vuru akım doppler)

2. Color flow imaging (CFI- renkli akım görüntüleme)

3. Tissue Doppler (doku doppler)

4. Duplex scanning

2.10.2.4. Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Bölgesel kasılma bozukluğu miyokard iskemisinin çok erken bir bulgusudur. Klinik ve deneysel çalışmalar bölgesel duvar hareket bozukluğunun EKG değişikliğinden ve anginadan daha önce ortaya çıktığını göstermiştir (113,114). İskemi sonucu önce sol ventrikül kompliyansında azalma olur. Bunu miyokardın kasılmasında azalma ve sol ventrikül diyastol sonu basınçta artış izler. Koroner anjiyografi anatomik olarak darlıkları gösterse de koroner vasküler rezervi gösteremez (115). Farklı segmentler kasılma durumlarına göre normal, hipokinetik, akinetik, diskinetik olarak değerlendirilir. Sol ventrikülün incelemesinde ekokardiyografi ile belirlenen parametreler şu şekilde sıralanabilir;

Sol ventrikülün incelemesinde ekokardiyografi ile belirlenen parametreler

- Sol ventrikül duvar kalınlığı
- Ventriküller arası septumun kalınlığı
- Ventriküller arası septumun hareketi ve kalınlaşma hızı
- Sol ventrikül arka duvarının hareketleri
- Arka duvarın sistolik hızı

- Sol ventrikül iç çapları
- Ventrikül kitlesi
- Ventrikül volümleri
- Ortalama dairesel lif kısalması ve hıza göre düzeltilmiş ortalama dairesel lif kısalması
- Ejeksiyon fraksiyonu

2.10.2.4.1. M-mode Ekokardiyografi ile Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

LV sistolik fonksiyonları ilk defa M-mode EKO ile değerlendirilmiştir. M-mode EKO ile sistolik fonksiyonlara ait ölçümler olarak ejeksiyon fraksiyonu dışında fraksiyonel kısalma, ortalama dairesel lif kısalma hızı, posterior duvar sistolik kalınlaşma hızı ve E- IVS uzaklığı (EPSS) gibi ölçümler de incelenebilmektedir (116).

2.10.2.5. Diyastolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

İzole diyastolik disfonksiyon sık görülen bir problem olup, kalp yetmezliklerinin %30'unu oluşturur (117). Bu hastalarda sistolik fonksiyonlar korunmuştur ve sıklıkla sistolik disfonksiyonun gelişiminin öncüsüdür. Bu nedenle diyastolik fonksiyonların ve dolum basınçlarının değerlendirilmesi, kalp hastalıklarına yaklaşımin önemli bir parçasıdır. (118,119).

2.10.2.6. Stres Ekokardiyografi

Stres Ekokardiyografi, test öncesi KAH olma olasılığı orta ve yüksek derecede olan hastalarda, tetiklenebilir miyokard iskemisini tespit etmede hem hassas hem de özgün bir tanı metodudur. Stres ekokardiyografi için en sık kullanılan metodlar egzersiz (treadmill veya bisikletle), ve farmakolojik teknikler adrenerjik uyarıcılar veya vazodilatör ajanlardır. Egzersiz ekokardiyografinin hassaslığı %86, özgünlüğü %81 ve doğruluğu %85 bulunmuştur. Dobutamin stres ekokardiyografinin hassasiyeti %82, özgünlüğü %84 ve doğruluğu %83 bulunmuştur. Diğer noninvazif metodlarda olduğu gibi stres ekokardiyografi; çok damar hastalarında, tek damar

hastalarında ve önceden infarktüs geçirenlerde, geçirmeyenlerden ve $>70\%$ darlığı olanlarda, orta derecede darlığı olanlardan daha hassas bulunmuştur. Standart treadmill egzersiz testi ile karşılaştırıldığında, uyarılmış iskemiye ve yerini belirlemede önemli yarar sağlar (120).

2.10.3. Intravasküler Ultrasonografi (IVUS)

IVUS invaziv bir prosedürdür. Küçük bir ultrason transdüser katater vasıtasıyla koroner arterin içinde ilerletilir. Kateter geri çekilerek koroner arter tabakalarının 360 derece enine kesitsel görüntüsü alınır. (intima, media ve adventisya) IVUS koroner arterdeki stenozu ve plağın morfolojik yapısını karakterize eder. En önemli klinik uygulaması koroner artere stent yerleştirilmesindedir. Plağın doku yapısını çok iyi gösterdiği için IVUS, koroner restenoziste neointimal hiperplaziyi ve lümeni tıkayan fibrotik dokuları oldukça başarılı bir şekilde gösterir (121).

2.10.4. Çok Kesitli Spiral Bilgisayarlı Tomografi (MSBT)

Kardiyak BT, noninvazif olarak koroner damarları ve bypass greftlerini görüntülemeyi sağlayan bir yöntemdir. Kalpten alınan kesitler incelidikçe gürültüye daha açık olur ve vücut kitle indeksi 40'dan fazla olan hastalarda tanısız değildir. MSBT, koroner anjiyografi sırasında IV verilen kontrast madde ile yapılır. Hasta nefesini tutarken 10-15 saniye içerisinde görüntüleme tamamlanır. Kalp atımının 65/dk ve altında ve ritmin düzenliliği görüntünün optimum olmasını sağlar. Bilinen ve şüpheli KAH'da MSBT' nin anjiyografi ile kıyaslamalı yapılan çalışmalarda pozitif prediktivite değeri için duyarlılık %82 ile %100 özgünlük %78 ile %98 bulunmuştur. Negatif prediktivite değeri ise yüksek riskli koroner arter hastası grubunun orta derecede olduğunu göstererek %95-%97 olarak bulundu (121).

2.10.5. Kardiyovasküler Manyetik Rezonans Görüntüleme (KMRG)

KMRG, KAH'ın saptanmasında MSBT anjiyografiden daha az kullanılmaktadır. KMRG belli başlı epikardiyal koroner arterlerin kontrast maddesiz ve noninvazif görüntülenmesi amacı ile kullanılır. Bununla birlikte hastanın solunması ve kardiyak hareket, küçük koroner damarların görüntülenmesi için hala teknik bir

zorluktur. KMRG, koroner darlığı ölçmek duvar kalınlılığını saptamak ve plağın pozisyonunu belirlemede önemlidir (121). Bir çalışmada MRA duyarlılık %82 özgünlük %90 pozitif prediktivite %88 negatif prediktivite %86 ve doğruluğunu %87 olarak bulunmuştur (122).

2.10.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi (PET/BT) birleştirilmesi sonucu elde edilen görüntüler ile kalbin yapısı ve fonksiyonu etkin bir şekilde değerlendirilebilir. Kalbin BT ile bazal olarak 6 ile 15 saniyelik görüntüleri alınır. Bir jeneratör ürünü olan Rubidyum-82 (Rb82) veya bir siklotron ürünü olan Azot-13 amonyum (N13 NH4) ile istirahat enjeksiyonu yapılır. Ardından adenozin, dipiridamol veya dobutamin ile farmakolojik stres uygulanır. Doruk stres sırasında ikinci bir radyofarmasotik enjeksiyon yapılır. 30 dakika içerisinde görüntüleme tamamlanır. Yüzde 50'nin üzerinde koroner anjiyografide stenozu olan hastalarda duyarlılık ortalama %91 özgünlük ise ortalama %89 olarak bulunmuştur (123). PET-BT ile yapılan diğer bir çalışma miyokard canlılığının belirlenmesidir. Kullanılan radyofarmasötik Flor¹⁸ –Florodeoksiglikoz (FDG)'dur. FDG vücut içerisinde bir D-glukoz analogu gibi davranır, heksokinaz tarafından fosforile edilir. FDG'nin miyokarddaki akümüasyonu glikolitik aktiviteyi yansıtır. Ayrıca dokuda belirli bir zaman diliminde tutulan miktar o dokunun glukoz tutulum hızının hesaplanmasını sağlar. Kronik koroner arter hastalarında ve kalp yetmezliğinde revaskularizasyon tedavisi planlanıyorsa canlı ve nekrotik miyokard dokusunun ayırt edilmesi çok önemlidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde baypas cerrahisi ya da anjiyoplasti sonrası vakaların %35'inde düzelme olmaması miyokard canlılığının belirlenmesi çalışmalarının önemini ortaya koymaktadır (124).

2.10.7. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, ilk kez Sones tarafından 1959 yılında uygulanmaya başlanmış olup, halen epikardiyal koroner arterlerin görüntülenmesinde "altın standart" olarak kullanılmaktadır (115). Bununla birlikte, koroner anjiyografi ile sadece majör epikardiyal koroner arter anatomisinin görüntüleyebilir, mikrovasküler koroner arter anatomisi hakkında bilgi veremez. Ayrıca koroner anjiyografi sadece

koroner arter anatomisinin radyografik görünümü hakkında bilgi verirken miyokard iskemisinin metabolik açıdan tayini için başka metotlara ihtiyacı vardır. Koroner anjiyografi, koroner arterlerin, damar içine radyopak madde enjekte edilmesinden sonra radyografik olarak görüntülenmesidir (125,126). Özel intravasküler kateterlerin geçebileceği, femoral ya da brakial arterler cut-down yada perkütan ponksiyon yöntemi ile kullanılır. Koroner anjiyografi, sağ sol koroner ostiumlarının, varsa safen ven greftlerinin veya internal mammarial arter greftlerinin selektif kanulasyonunu ve optimal görüntü elde edebilmek için optimal kontrast enjeksiyonunu gerektirir. Bu amaçla çok sayıda özelleşmiş kateterler üretilmiştir. Koroner anjiyografi kardiyak kateterizasyonun bir parçası olarak ta yapılabilir. Hastalığın yaygınlığı tek damar, iki damar, üç damar veya sol ana KAH şeklinde tanımlanır. Hastalığın anlamlı olabilmesi için damar çapında %50'den fazla, bazılarında göre de %70 ve üzeri daralma olması gerektiği belirtilmiştir (127,128). Koroner arter lümeninde %50'den daha az bir daralmaya yol açan lezyonlar, hemodinamik açıdan önemli değildirler ama klinik olarak benign de değildirler. Bu lezyonlar akut veya kronik olarak ilerler. Koronerlerinde nonkritik lezyonu olan hastaların takiplerinde, koronerleri normal olanlara göre daha fazla kardiyovasküler olay yaşadıkları bilinmektedir (129).

2.10.8. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Miyokard perfüzyon sintigrafisi modern bir görüntüleme yöntemi olup, yaygın olarak kullanılmaktadır. İntravenöz yoldan uygulanan radyoaktif maddenin miyokarddaki dağılımının gamma kamera ile görüntülenmesidir. Stres sırasında varsa koroner arterdeki darlığın distalinde kalan bölgeye istirahatteki duruma kıyasla daha az kan akımı dolayısıyla daha az radyoaktif madde gideceğinden bu bölgelerde aktivite akümüasyonu izlenmez. Günümüzde görüntüleme için kullanılan sistemler SPECT yöntemi ile gerçek üç boyutlu değerlendirmeye olanak sağlamaktadır.

2.10.8.1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Radyofarmasötikler

Talyum-201 (Tl-201): Fiziksel yarı ömrü 73 saattir. Elektron yakalayarak civa-201'e bozunur. 69-81 keV'lik (%88) karakteristik x ışın, 135 keV(%3) ve 167 keV(%8)'lik γ ışını yayar (130). Tl-201 tutulumu hızlı olup, 30 sn'de kandan

yarılanır. Kandan ilk geçişte %88'i temizlenir ve sadece %4'ü miyokard dokusu tarafından tutulur (131). Tl-201 bir potasyum analogu gibi davranır ve miyosit içine girişi yaklaşık olarak %60 oranında NaK-ATP az pompası üzerinden aktif transportla olur. Kalan kısmının hücre içine girişi elektropotansiyel gradiyent doğrultusunda pasif transportla sağlanmaktadır (132). Hücre içi transportu quabain ile kısmen bloke edilir (133). Normalde talyumun kalpteki yarılanma süresi enjeksiyonu takiben 4-5 saattir. Tl-201 kalp dışında tiroid, gastrointestinal sistem, kemik ve böbreklerde tutulur. Tüm vücut yarılanma süresi 10 gündür. Vücuttan böbrekler yolu ile atılır (134). Hedef organ olan böbreğin aldığı radyasyon dozu 0.54 mGy'dir. Efektif eşdeğer dozu 1.6 rem/2 mCi'dir (135).

Tl-201'in IV enjeksiyondan hemen sonra miyokarddaki tutulumu kan akımına ve canlı miyokard hücrelerinin varlığına bağlıdır. Tl-201'in miyokarddaki dağılımı zamana bağlı olarak değişkenlik gösterir ki buna redistribüsyon denir. Tl-201 "washout"a uğrayarak miyokarddaki başlangıç tutulumundan sonra yavaşça miyokarddan ayrılarak vasküler alana geçer. Bu sırada diğer organlarda tutulmuş olan Tl-201, serbestleşerek kana geçer ve miyokard tarafından tekrar tutulur. Tl-201 ile görüntüleme prensibi ise Talyumun washoutunun iskemik dokuda normal dokuya oranla daha yavaş olması esasına dayanır (136).

Teknesyum 99m'e Bağlı Radyofarmasötikler: Tl-201'in enerjisinin gama kameralar için ideal olmaması ve uzun yarı ömrü nedeniyle düşük dozda (3-4 mCi) kullanılması MPS'de suboptimal görüntü alınmasına yol açmaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılar teknesyumla işaretli MPS ajanları geliştirmişlerdir.

Sestamibi: Sestamibi (2-metoksi-izobütil-izonitril) miyokard tutulumu kan akımı ile orantılıdır. Miyokarddan ilk geçiş sırasında tutulumu Tl-201'den daha azdır. Miyokarddaki temizlenme oldukça yavaştır ve enjeksiyondan 3-4 saat sonraki redistribüsyonu yok denecek kadar azdır. Miyokard hücrelerindeki tutulum mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber hücre membranı ve mitokondri arasındaki konsantrasyon ve potansiyel gradiyentine bağlı olarak pasif transportla geçtiği ileri sürülmektedir (137). Sestamibi büyük çoğunluğu mitokondriiler tarafından tutulmaktadır. Hafif hücre zedelenmesinde hücre içi tutulumunun arttığı, ağır hücre yaralanmalarında ise bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak tutulum

yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Esas atılımı hepatobiliyer sistem tarafından olup, böbreklerden atılımı daha azdır (138). Stres ve istirahat görüntüleri için aynı gün protokolü uygulanacaksa önerilen maksimum dozlar sırasıyla 400-1000 MBq'dir. Hedef organ olan safra kesesinin aldığı radyasyon dozu 0.036 mGy'dir. Efektif eşdeğer dozu 1.1rem/30 mCi'dir (135).

Tetrofosmin: Kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve kas dokusunda tutulur. Minimal düzeyde redistribüsyonu mevcuttur. Tutulum mekanizması sestamibiye benzer, hızla kandan temizlenir. İntravenöz enjeksiyondan sonra kandaki miktarı %5'in altına düşer. Stres ve miyokard uptake'i %1,2 dir. Hepatobiliyer sistemden atılımı hızlıdır. Stres görüntüleri enjeksiyondan 5-10 dk, istirahat görüntüleri 30 dk sonra alınır. Barsak ve böbreklerden eşit oranda atılım gösterir (139). Efektif eşdeğer dozu 0.8 rem/30 mCi'dir (135).

Teboroksim: Nötral lipofilik bir ajandır. Miyosite pasif difüzyonla geçer, miyokard klirensi çok hızlıdır. Tc-99m teboraksim ekstraksiyonu %70 den büyüktür. Ancak klirensi çok hızlı olduğu için 5 dk sonundaki ekstraksiyonu Tl-201 ile aynı olur (140). Görüntüleme enjeksiyondan sonra 5 dk içinde tamamlanır. Büyük oranda hepatobiliyer sistemden atılır. Efektif eşdeğer dozu 1.8 rem/30 mCi'dir (135).

Tc-99m-N-Noet: Nötral lipofilik ajandır. Tc-99m ile asidik solüsyona katılarak iki kademeli reaksiyon sonucu oluşur. İlk geçiş ekstraksiyonu %89 dur. Kandan temizlenmesi çok yavaştır. Redistribüsyona uğradığı gözlenmiştir (141). Efektif eşdeğer dozu 1.28×10^{-5} Sv/MBq'dir (142).

2.10.8.2. Kardiyak Stres Amacıyla Uygulanan Testler

Dinamik Egzersiz Stres Protokolü: Kalpte stres yaratmak amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Aynı amaçla günümüzde nükleer tıp uygulamalarında koşu bandı ve bisiklet ergometri kullanılır. Egzersiz standart bir protokol içinde uygulanır. Düşük egzersiz kapasiteli hastalar için modifiye Bruce ve Naughton-balke gibi farklı protokoller uygulanmaktadır. Düşük seviyeli dinamik egzersizin farmakolojik stres ajanları ile kombine kullanımı da mümkündür (143).

Kardiyak stres uygulaması öncesinde kalp hızını ve koroner kan akımını etkileyen ilaçların mümkün olan hastalarda belli süreler içinde kesilmesi gerekir.

Klasik olarak kesilmesi gereken ilaçlar beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve uzun etkili nitratlardır. Dipiridamolun farmakolojik stres uygulaması öncesinde oral ya da intravenöz olarak kullanılan dipiridamolun ve teofilin grubu ilaçların, dobutamin stresi öncesi beta agonistlerin de kesilmesi gerekmektedir (144).

Dinamik egzersize alternatif farmakolojik stres teknikleri:

Fiziksel yetersizlik, iskelet sistemi bozuklukları, nörolojik hastalıklar veya ciddi akciğer hastalıkları gibi nedenlerle dinamik egzersiz yapamayan hastalarda alternatif tekniklerden uygun olan kullanılır. En sık kullanılan yöntem farmakolojik streştir. Bu grup içinde de adenozin ve dipiridamol farmakolojik stres amacıyla en sık kullanılan ajanlardır.

Adenozin: Endojen olarak üretilen tek stres ajanıdır. Dipiridamolünde hücre içi etkisini kontrol eden bir pürindir. A₂ reseptörüne bağlanarak hücre içi siklik AMP düzeyini artırır. Vazodilatasyona neden olur. Yarılanma süresi iv enjeksiyonu takiben 4-10 saniyedir. Bu kısa yarılanma süresi nedeniyle vazodilatasyon ve oluşabilecek yan etkilerin kontrolü kolaydır. Adenozin kalp atım hızında orta dereceli bir artışa (10-15 atım/dak), kan basıncında hafif bir düşüşe (10-15 mmHg) neden olur. Adenozin ve dipiridamolün koroner hiperemi oluşturmaları arasında bir fark görülmemiştir. 140 mikrog/kg/dk dozunda 6 dakika infüzyon halinde uygulanması ile hastaların %92' sinde maksimum koroner vazodilatasyonu sağlar ve koroner akımı 4,4 kat artırır. İnfüzyon sırasında oluşan semptomlar dipiridamolden daha sık olmakla birlikte kontrolü daha kolaydır.

Dipiridamol: Adenozinin hücresel uptake'ini ve adenozin deaminazı inhibe ederek, intertisyel adenozin seviyesini artırır, yani dipiridamol adenozin üzerinden indirekt yolla etki eder. Etkinin indirek olması nedeniyle etkinin başlangıcı, süresi ve bitişi adenzinden daha uzundur. Klasik uygulama; 0.56 mg/kg dozunda, 4 dakika iv infüzyon şeklindedir. Koroner kan akımı bazal seviyesine göre 2,5 ile 6 kez artırır. Koroner kan akımındaki yarılanması 30 dakikadır. Stenoz olan arterlerde vazodilatasyon kapasitesi normal koroner arterden düşük olduğundan kan akımında heterojen dağılıma neden olur. İskemi oluşumunu uyaran muhtemel mekanizmalar;

- Akımın artması ile distal bölgede perfüzyon basıncının düşüşü ve buna bağlı olarak subendokardiyal bölgede iskemi oluşması

- Akımın subendokardiyumdan subepikardiyuma doğru yön değiştirmesi
- Yaygın vazodilatasyona bağlı olarak yüksek dirençli kollateral damarlarda akımda azalma olarak sıralanabilir.

Dobutamin: Beta reseptör agonisti olan dobutamin adrenerjik reseptörler üzerinden etkiyerek, inotropik ve kronotropik etki oluşturur. Distal koroner arterlerde dilatasyon yaparak koroner kan akımını artırır ve post stenotik perfüzyon basıncını azaltır. 5 µg/dk. dozundan başlanarak yaşa uygun kalp hızına ulaşana kadar maksimum 40 µg/dk. doza kadar yükselen dozlarda infüzyon şeklinde uygulanır. Kalp hızı ve kan basıncında belirgin artış oluşturur. 10 µ/kg/dak dozunda koroner akım bazal seviyesinin 2.1 katına kadar yükselir. Dobutamin sırasında atropin uygulaması testin etkinliğini artırmaktadır (145).

2.10.8.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Klinik Uygulamaları

Miyokard Perfüzyon sintigrafisinin başlıca endikasyonları aşağıda belirtilmiştir (146).

1. Miyokardiyal iskemi veya skarın varlığı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi.
2. Anjiyografideki koroner stenozun bölgesel perfüzyona etkisinin değerlendirilmesi.
3. Miyokard canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmenin öngörülmesi.
4. Mİ sonrası ve non-kardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesi
5. Koroner revaskülarizasyon işlemleri, yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi tedavinin etkinliğinin izlenmesi
6. İskemik kardiyomyopatinin idiyopatik olandan ayırt edilmesi
7. Akut göğüs ağrısı sendromlarında koroner ve koroner dışı nedenlerin ayırt edilmesi.

2.10.8.4. KAH Tanısında Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi ve Prognostik Değeri

Noninvaziv bir görüntüleme tekniği olan MPS yüksek diagnostik ve prognostik etkinliğe sahiptir. Bilinen şüpheli KAH'ın değerlendirilmesinde MPS çok değerli bir yöntemdir. Daha önceleri MPS için Tl-201 kullanılırken, günümüzde Tc-99m ile işaretli ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Tc ile işaretli radyofarmasötiklerin miyokard perfüzyon görüntüleme tanısallığı yüksektir. Gated ve first pass çalışmasıyla ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesine olanak tanır. Dipridamol, dobutamin ve adenozin gibi farmakolojik stres ajanları MPS yapılabilen hasta gruplarını daha da genişletmiştir. MPS'nin tanısallığı yaygın kullanımına büyük katkı sağlar. Aynı zamanda bu görüntüleme tekniği hastaların risk sınıflamasında da çok önemli rol oynar. Bilinen ve şüpheli KAH'da izlemde ortaya çıkabilecek hafif ve ağır kardiyak olay, nonkardiyak cerrahiye gidecek hastaların sahip olduğu risk açısından güçlü bir öngörüye sahiptir. Perfüzyon görüntülemesi ile tehlike altında olan miyokard miktarı tespit edilir ve koroner hastalığın patolojik etkileri gösterilebilir. Bu da kardiyak kateterizasyon ile elde edilen anatomik bilgi gibi kardiyovasküler hastalığı ve ölümü öngörebilir.

KAH'ın tanısında MPS, değişik teknik ve uygulama merkezlerine göre kısmi farklılıklar göstermekle birlikte %90 duyarlılığa ve özgünlüğe sahip bir testtir (147,148,149).

En fazla yarar sağladığı grup orta olasılıklı koroner hastalığı taşıyan hasta grubudur. Bu gruptaki hastalar, atipik göğüs ağrısı olan veya şüpheli pozitif ya da gerçek pozitif egzersiz EKG'si olduğu halde semptomu olmayan veya tipik göğüs ağrısı olduğu halde normal egzersiz EKG'si olan hastalardır (147).

Akut koroner sendromda uygulamadaki pratik zorluklar nedeniyle, koroner hastalığının tanısında olduğu kadar yaygın kullanılamamaktadır. Bununla birlikte EKG'nin tanısallık taşımadığı hastalarda istirahatte yapılan MPS ile saptanan perfüzyon defekti akut miyokard enfarktüsü için yüksek pozitif öngörüye sahiptir (147,150).

Koroner hastalıklarında prognoz belirlenmesinde, MPS'nin normal olması halinde hastalarda bir yıllık kardiyak olay beklentisi %1'den azdır. MPS ile

belirlenen perfüzyon defektinin yaygınlığı ve defekt şiddeti diğer testler ve klinikten daha güçlü bir prognoz göstergesidir (147,151). Özellikle gated SPECT uygulaması ile birlikte perfüzyon ve fonksiyonun birlikte değerlendirilmesi prognostik değerini artırmıştır (152).

Gated çalışması yapılarak sol ventrikül fonksiyonları ve ejeksiyon fraksiyonu (EF), sistol sonu volüm (ESV-end sistolic volume), diastol sonu volüm (EDV-end diastolic volume) belirlenir. Stres ve istirahat çalışmasında sol ventrikül duvar hareketleri, kalınlaşması, sistolik ve diastolik parametreler değerlendirilir. “Summed stres score” (SSS), “summed rest score” (SRS), “summed difference score” (SDS) ve “transient ischemic dilatation” (TID) hesaplanır. Gated çalışmasıyla elde edilen bilgilerde Mİ ve kardiyak ölümün öngörüsünde ek prognostik bilgi sağlar.

Sol ventrikül EF %50 ve üzeri olan hastalarda yıllık kardiyak olay riski %2 iken, EF’nu %50’nin altında olan hastalarda %5.8 olarak bulunmuştur (153).

Akut MI sonrası ilk yılda ve özellikle ilk ayda rekürren infarkt ve kardiyak ölüm riski yüksektir. Enfarktüs sonrası hastalarda çok damar hastalığı, infarkt bölgesi, non-infarkt bölgesi, ventrikül fonksiyonları, akciğer tutulumu, ventrikül dilatasyonu ve “gated” parametreleri ile ileri bir değerlendirme yapmak mümkün olur (154). MPS, trombolitik tedavi sonrası hastalarda, stabil anjinada, anstabil anjinada, kardiyak cerrahi ve revaskülarizasyon sonrasında prognoz tayininde çok önemli bir yere sahiptir.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya dahil edilen KBY'li 30 hastaya iki gün protokolü ile gated SPECT miyokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Birinci gün hastalara 4 dk sürecek şekilde 0,56 mg/kg dozunda i.v. dipiridamol infüzyonu sonrası 4. dk'da 25 mCi Tc99m-MİBİ radyofarmasötüğü enjekte edildi. Enjeksiyondan 30 dk sonra gamma kamera altında kalp odaklanarak 45⁰ sağ anterior oblik projeksiyondan başlayarak 45⁰ sol posterior oblik projeksiyona kadar 128x128 matris ve 1.45 zoom ile stres görüntüleri alındı. Bir sonraki gün hastalar istirahatte iken 25 mCi Tc99m-MİBİ radyofarmasötüğü enjekte edildi. Enjeksiyondan 60 dk sonra gamma kamera altında kalp odaklanarak 45⁰ sağ anterior oblik projeksiyondan başlayarak 45⁰ sol posterior oblik projeksiyona kadar 128x128 matris ve 1.45 zoom ile rest görüntüleri alındı. Görüntüleme boyunca EKG monitorizasyonu ve senkronizasyonu yapılarak (gated) fonksiyonel verilerin elde edileceği imajlar da eşzamanlı olarak alındı. Alınan sol ventrikül görüntülerinden backprojeksiyon yöntemiyle kısa aks, horizontal uzun aks ve vertikal uzun aks şeklinde tomoğrafik kesitler elde edildi. Stres ve rest görüntülerinde sol ventrikül için elde edilen tomoğrafik kesitler karşılaştırılarak KAH araştırıldı. Ayrıca gated yöntemiyle elde edilen EF, SSS, SRS, CO, EDV, ESV, TID ve sol ventrikül kütlesi KAH'ın fonksiyonel etkileri açısından değerlendirildi.

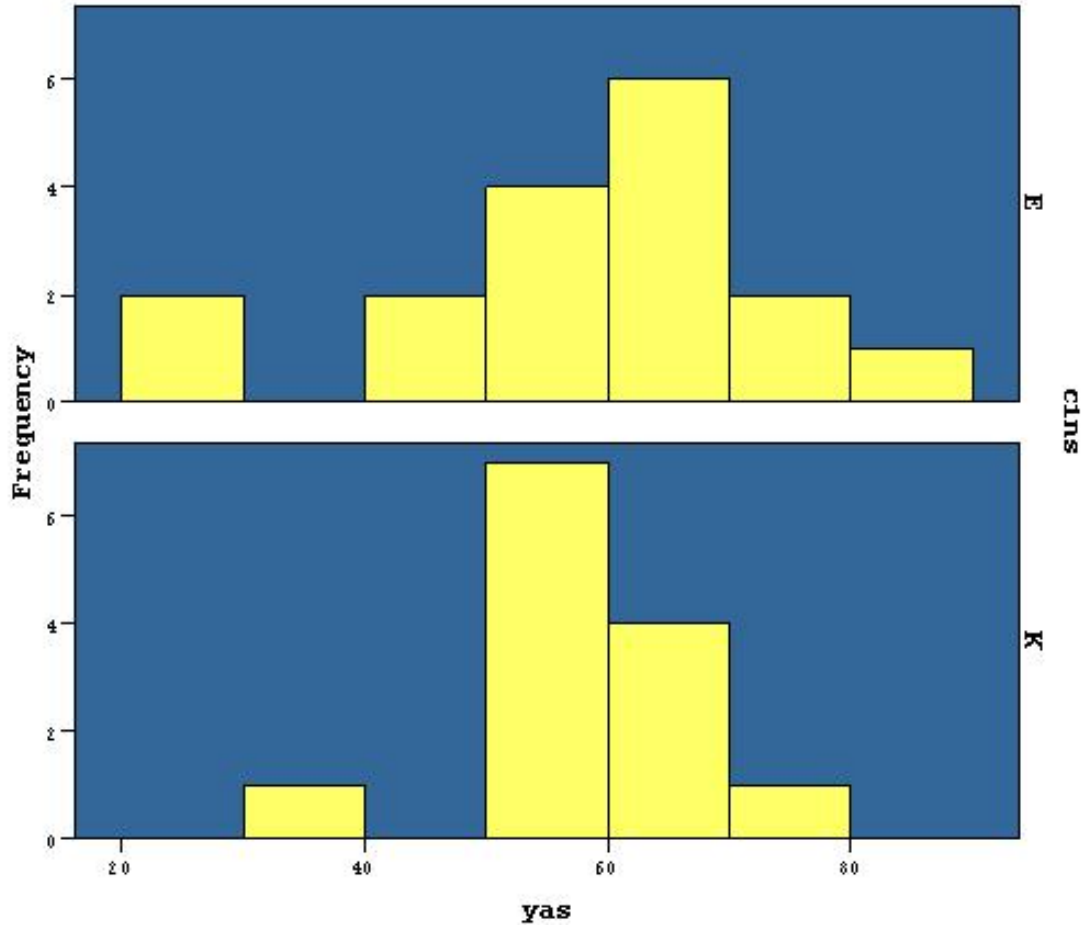
MPS'den 1 hafta sonra hastaların transtorasik ekokardiografi (TTE) incelemeleri Vingmed System Five ekokardiografi cihazı ile (GE Vingmed Ultrasound) 2.5 MHz 'lik transtorasik prob kullanılarak parasternal ve apikal görüntülerden yapıldı. Tüm incelemeler hasta sol lateral dekübitis pozisyonunda iken uygulandı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği (155) ölçütlerine göre, M-mod ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, interventriküler septum kalınlığı ve arka duvar kalınlığı ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu apikal iki ve dört boşluk görüntülemeye modifiye Simpson yöntemiyle (156) belirlendi. Tüm hastalara işlem sırasında sürekli EKG monitörizasyonu yapıldı. Pulsed wave Doppler'in (PW) örnek volümü Doppler dalgalarına paralel düşmesi nedeniyle apikal 4 boşluk görüntüsünde mitral kapak uçlarına yerleştirildi ve sol ventrikül giriş akım örneği kaydedildi.

MPS ile aynı hafta içinde HD sonrası kan kreatinin klirensi (krkl) ölçüldü.

4. BULGULAR

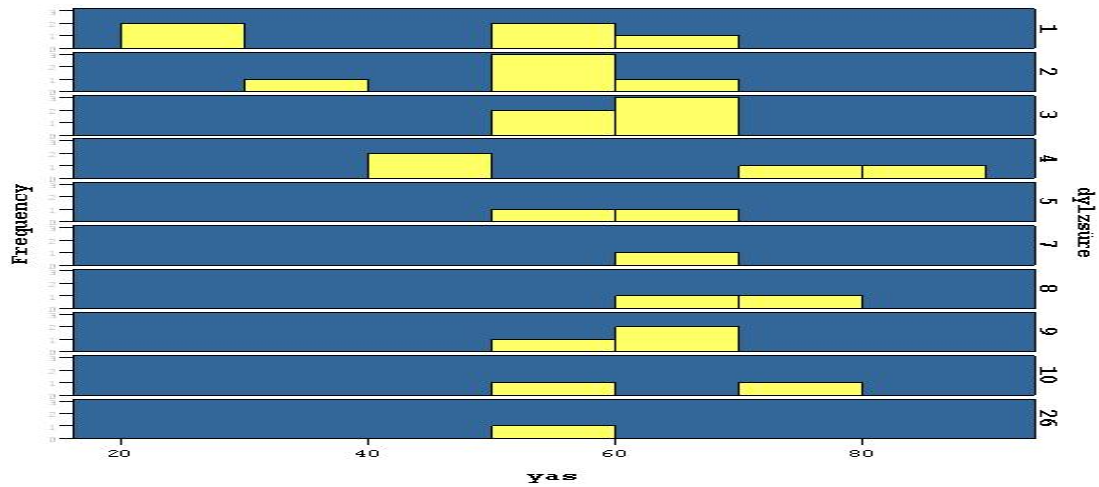
Çalışmaya HD tedavisi alan 30 adet KBY'li hasta dahil edildi. Hastaların 17'si erkek (%56,7), 13'ü kadındı (%43,3).

Yaşları 22 ile 90 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $57,47 \pm 13,3$ olarak belirlendi.



Grafik 1. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Diyaliz süreleri 1 ile 26 yıl arasında değişmekte olup, ortalama diyaliz süresi $4,97 \pm 4$ yıldır.

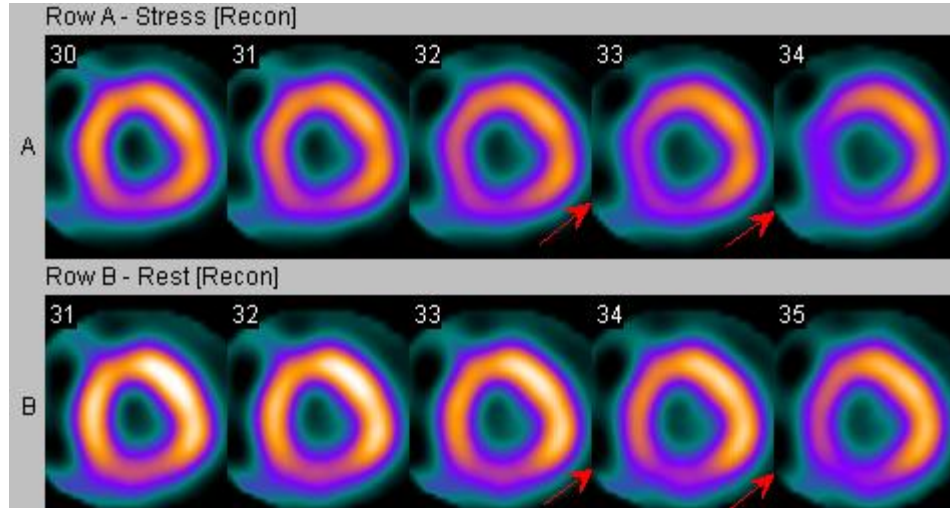


Grafik 2. Hastaların yaş ve diyaliz süresine göre dağılımı

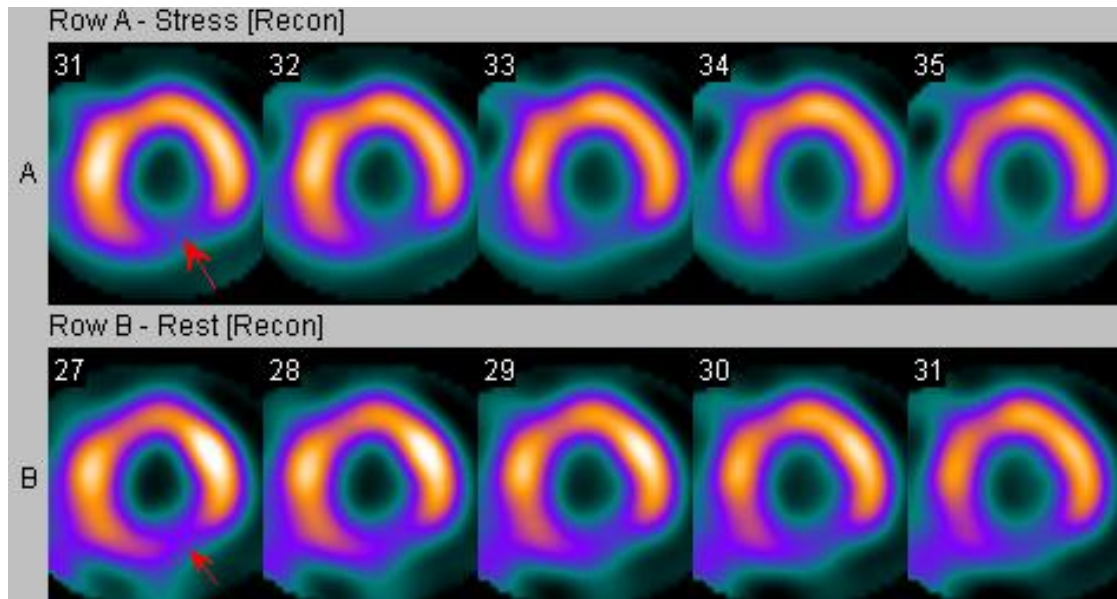
Hastaların diyaliz sonrası kan kreatinin klirensi ölçüldü, en düşük 6 ve en yüksek 15 olmak üzere ortalama K_{Cr} $9,79 \pm 2,7$ olarak belirlendi. Hastaların 6 tanesi KVH açısından semptomatik iken 24 tanesi asemptomatikti. Risk faktörleri değerlendirildiğinde; 20'sinde HT (%66,7), 8'inde DM (%26,7), 5'inde HL (%16,7), 6'sında sigara kullanımı (%20) ve 6'sında aile öyküsü (%20) vardı. Her hasta için sahip olduğu toplam risk faktörü sayısı belirlendi; 12 hastada 1 risk faktörü (%40), 12 hastada 2 risk faktörü (%40) ve 3 hastada 3 risk faktörü (%10) belirlenirken, 3 hastada (%10) risk faktörü yoktu.

Gated SPECT MPS sonrası 21 (%70) hastada KAH teşhis edildi, kalan 9 (%30) hastanın MPS görüntüleri KAH açısından normal olarak yorumlandı.

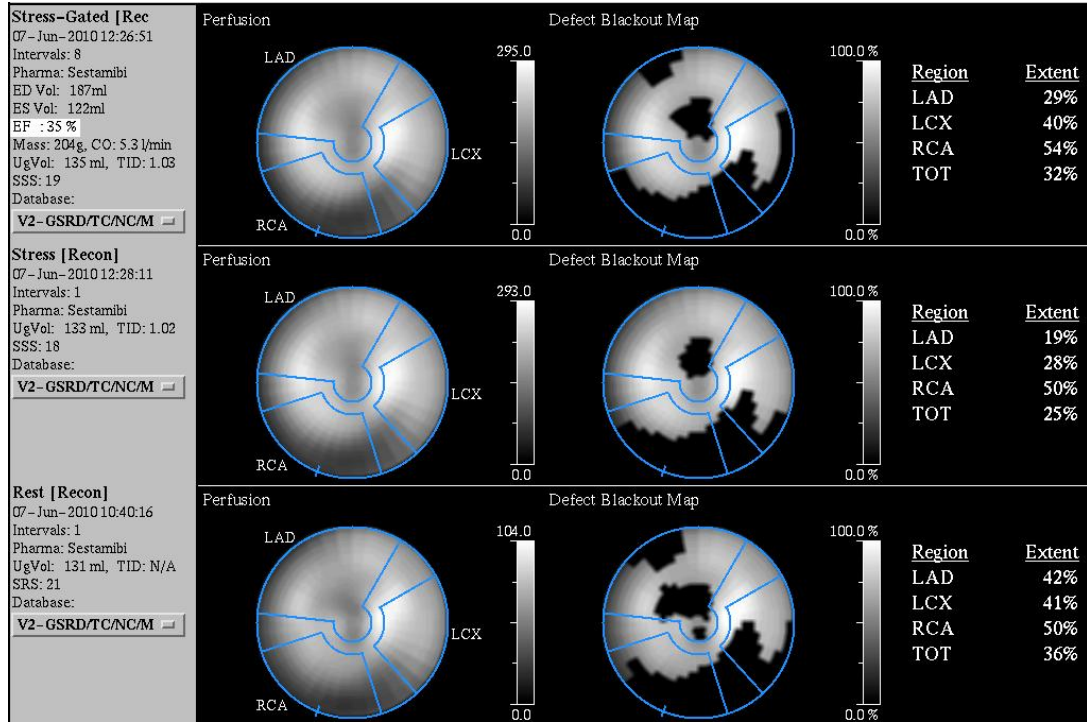
Gated SPECT MPS'de KAH olduğu belirlenen vakalarda, sol ventrikülde KAH belirlenen bölgede 4 hastada akinezi, 17 hastada hipokinezi olmak üzere duvar hareket bozukluğu izlendi.



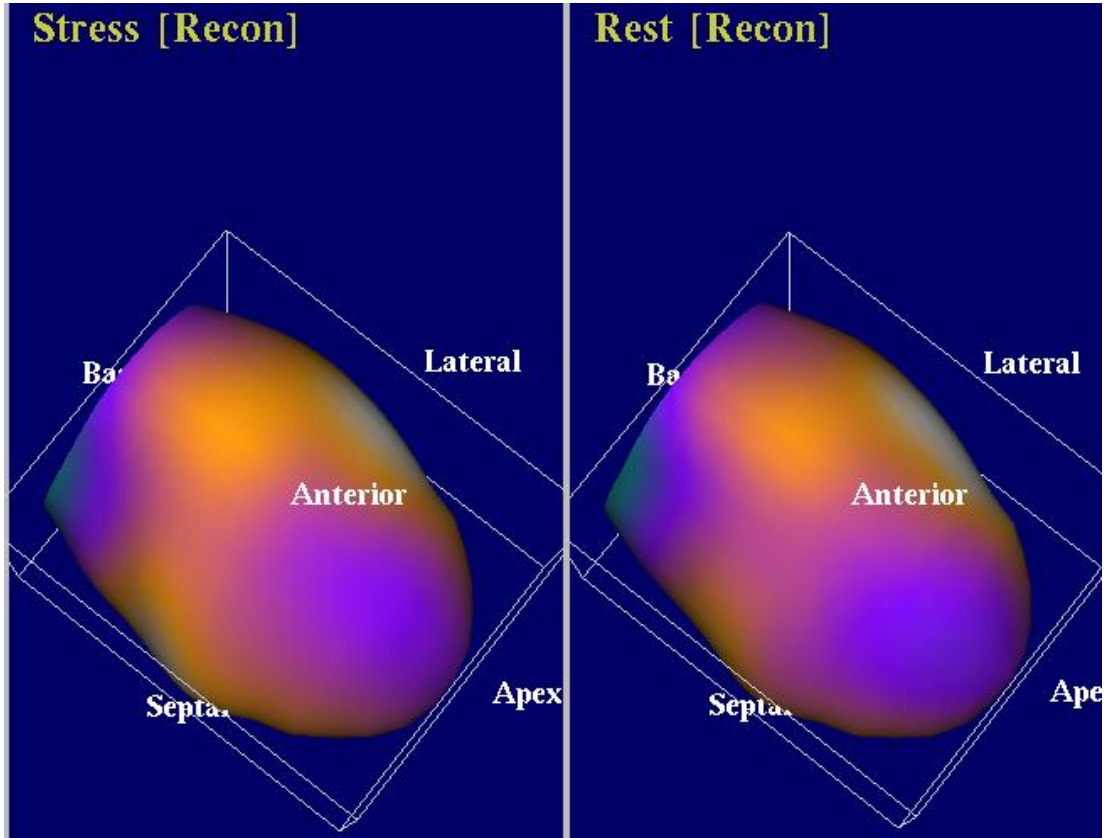
Resim 1. Gated SPECT MPS'nde iskemi görüntüsü



Resim 2. Gated SPECT MPS'nde infarkt görüntüsü



Resim 3. Gated SPECT MPS polarmap görüntüsü



Resim 4. Gated SPECT MPS 4DM görüntüsü

Gated SPECT MPS ile elde edilen veriler tablo 7 ve tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların demografik bilgileri ve MPS’de elde edilen kantitatif değerleri

Hasta no	yaş	cins	Hd süre	krkl	septom	ht	dm	hl	sigara	aileö	ıplırsk	mpsef	mpsevdv	mpsesv	sss	srs	ko	kütle	akoran	kah
1	69	E	2	9	+	+	+	-	-	-	2	65	58	18	0	0	3	105	26	+
2	47	E	4	9	+	+	+	-	-	-	1	60	72	29	3	1	4	119	30	-
3	58	K	1	14	-	+	+	-	-	-	2	62	103	40	0	0	4	137	29	-
4	63	E	3	10	+	+	-	-	+	-	2	35	187	122	16	15	5	204	28	+
5	50	E	2	15	-	-	-	-	+	+	2	63	118	43	11	11	5	154	30	+
6	62	K	9	9	-	-	-	-	-	+	1	70	87	26	6	0	5	128	25	+
7	58	E	3	7	-	+	-	+	+	-	3	55	142	64	1	0	5	171	22	+
8	53	K	5	7	-	-	-	-	-	-	0	54	120	55	0	0	5	155	24	-
9	53	K	2	10	-	-	-	+	-	-	1	67	106	35	6	4	5	146	22	+
10	51	K	26	10	-	+	-	-	-	-	1	65	55	19	3	1	5	140	23	-
11	70	E	4	7	-	+	-	+	-	-	2	71	70	21	3	0	5	118	24	+
12	43	E	4	8	-	-	-	-	+	-	1	57	120	52	5	5	5	154	23	+
13	67	K	8	6	-	-	-	-	-	-	1	56	105	46	0	0	5	148	23	-
14	50	E	3	8	-	+	-	+	-	-	2	53	121	58	18	14	5	158	25	+
15	68	K	7	9	-	+	-	-	-	+	2	59	55	6	0	0	4	109	24	-
16	29	E	1	15	+	+	+	-	+	-	3	47	145	77	3	1	6	175	23	+
17	38	K	2	6	-	-	-	-	-	-	0	75	79	18	0	0	5	134	26	-
18	58	K	10	10	-	+	+	-	-	-	2	65	60	10	2	0	3	104	28	+
19	76	E	8	9	-	-	-	-	-	-	1	52	131	63	6	6	8	167	44	+
20	70	K	10	12	-	+	+	+	-	-	3	56	95	21	6	6	4	133	30	+
21	62	E	1	14	+	+	+	-	-	-	2	58	204	85	4	4	6	195	28	+
22	90	E	4	10	-	-	-	-	-	-	1	61	78	30	7	7	4	130	23	+
23	22	E	1	15	-	-	-	-	-	-	0	55	75	34	0	0	4	117	19	-
24	52	E	9	9	-	-	-	-	-	-	1	58	199	84	0	0	8	207	24	-
25	59	K	2	10	-	+	+	-	-	+	2	70	91	27	9	0	5	133	21	+
26	62	E	3	6	-	+	-	-	-	-	1	47	134	71	10	7	4	161	25	+
27	61	E	5	8	-	-	-	-	-	+	1	68	86	27	0	0	4	129	27	+
28	58	K	1	14	-	+	+	-	-	-	2	62	103	40	0	0	4	137	29	+
29	63	E	3	10	+	+	-	-	+	-	2	35	187	122	16	15	5	204	28	+
30	62	K	9	9	-	-	-	-	-	+	1	70	87	26	6	0	5	128	25	+

Tablo 8. MPS’de kantitatif verilerin ortalama değerleri

	EF	EDV	ESV	SSS	SRS	TID	KO	SVKÜTLE	AKORAN
Ortalama	59,03±9,5	109,10±42,3	45,63±29,8	4,70±5,2	3,23±4,8	1,05±0,1	4,83±1	146,67±28,9	25,93±4,4
Minimum	35	55	6	0	0	1	3	104	19
Maximum	75	204	122	18	15	1	8	207	44

EF(%):ejeksiyon fraksiyonu, **EDV(ml)**: end diastolik volüm, **ESV(ml)**: end sistolik volüm, **SSS**: summed stres skor, **SRS**: summed rest skor, **TID**: transient iskemik dilatasyon, **KO(ml/dk)**: kardiyak output, **SVKÜTLE(g)**: sol ventrikül kütlesi, **AKORAN(%)**: akciğer kalp oranı

EKO sonrası 17 hastada (%56,7) ventrikül hipertrofisi gözlenirken, 27 hastada (%90) diastolik disfonksiyon (DD) belirlendi. Sol ventrikül duvar hareketlerinde 4 hastada lokal hareket bozukluğu izlenirken, diğer hastalarda lokal duvar hareket bozukluğu gözlenmedi. EKO ile elde edilen kantitatif değerler tablo 9 ve 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9. EKO ile elde edilen kantitatif değerler

Hasta no	ekoef	ekosistçap	ekodiasçap	ekoDD	ekoVH
1	65	26	43	+	+
2	60	57	40	-	-
3	65	31	49	+	-
4	50	37	50	+	+
5	64	29	47	+	-
6	70	28	48	+	+
7	65	38	54	+	+
8	60	27	45	+	+
9	60	29	47	+	-
10	67	30	48	+	-
11	70	27	46	+	-
12	60	37	57	+	+
13	60	31	48	+	-
14	62	37	53	+	-
15	65	36	53	+	+
16	65	23	41	+	+
17	65	27	45	-	+
18	65	25	42	+	+
19	53	30	47	+	-
20	56	27	47	+	-
21	58	38	51	+	+
22	60	27	47	+	+
23	55	57	40	-	-
24	57	38	51	+	+
25	67	27	47	+	+
26	48	38	54	+	-
27	69	29	49	+	+
28	65	31	49	+	-
29	50	37	50	+	+
30	70	28	48	+	+

Ekoef: EKO'da ölçülen ejeksiyon fraksiyonu

Ekosistçap: EKO'da ölçülen sistolik çap

Ekodiasçap: EKO'da ölçülen diastolik çap

EkoDD: EKO'da diastolik disfonksiyon

EkoVH: EKO'da ventrikül hipertrofisi

Tablo 10. EKO ile elde edilen verilerin ortalama değerleri

	EKOEF	EKOSÇ	EKODÇ
Ortalama	61,53±6	32,73±8	47,87±4,1
Minimum	48	23	40
Maximum	70	57	57

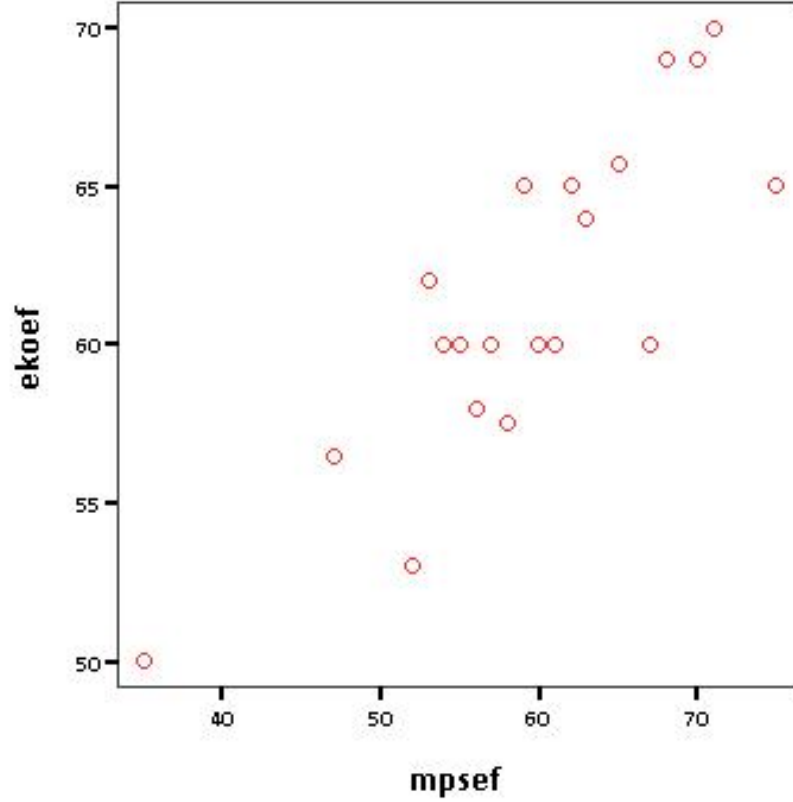
EKOEF: ekokardiyografi ejeksiyon fraksiyonu

EKOSÇ: ekokardiyografi sistolik çap

EKODÇ: ekokardiyografi diastolik çap

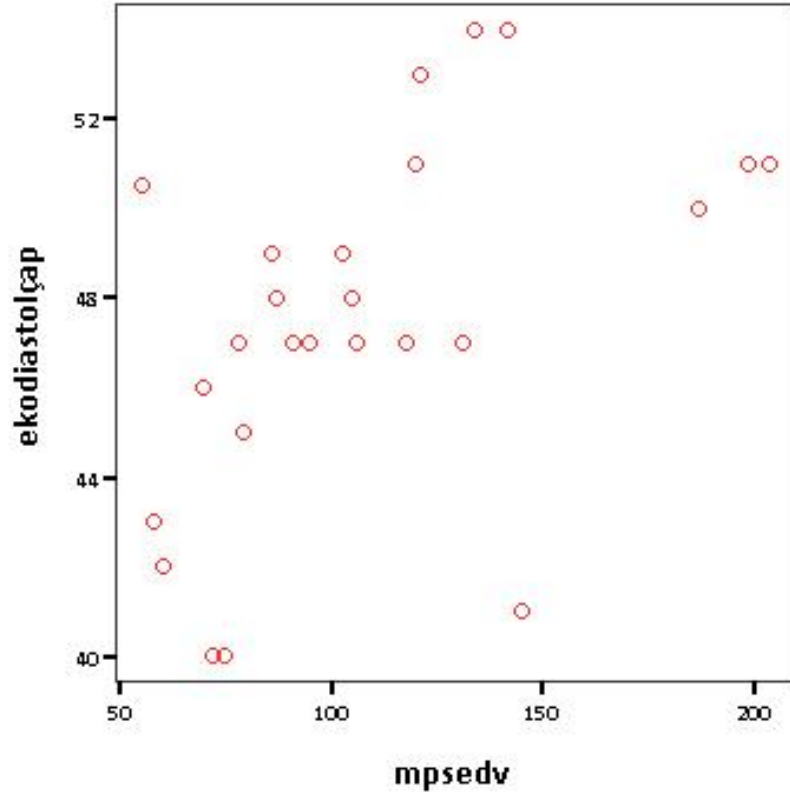
Gated SPECT MPS ve ekokardiyografi ile elde edilen kalitatif ve kantitatif verilerin istatistiksel analizi pearson korelasyonu, Mann-Whitney U tesiti ve X^2 testi kullanılarak yapıldı.

Gated SPECT MPS'nde hesaplanan EF ile EKO'da ölçülen EF arasında yüksek düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r:0,794$, $p<0,0001$).



Grafik 3. EKOEF ile MPSEF arasındaki istatistiksel ilişki

Gated SPECT MPS'nde hesaplanan EDV ile EKO'da ölçülen diastolik çap arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($r:0,413$, $p:0,023$).



Grafik 4. EKO diastolik çap ile MPSEDV arasındaki istatistiksel ilişki

SSS ile Krkl ($r:-0,002$, $p:0,993$), ESV ve KO ile EKO'da ölçülen sol ventrikül sistolik çapı ($r:0,236$, $p:0,209$ / $r:0,059$, $p:0,755$), gated SPECT MPS'nde hesaplanan sol ventrikül kütlesi ile EKO'da belirlenen sol ventrikül hipertrofisi ($p:0,785$), SSS ile akciğer/kalp oranı ($r:0,149$, $p:0,432$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada yaygın bir toplum sağlığı problemidir. KBH'nın erken dönemlerinde KVH ve ölüm riskinin anlamlı olarak arttığı ve bu riskin böbrek fonksiyonları bozuldukça daha da büyüdüğü bilinmektedir (1). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında kardiyovasküler ölüm riski 10-20 kat artmıştır (2). Yine genel popülasyona kıyasla ilk kardiyovasküler olay riski 10 kat artmıştır (3). Özellikle böbrek yetmezliğinin son dönemindeki hastalarda kardiyovasküler hastalık mortalitenin en önemli sebebidir. Kardiyovasküler mortalite insidansı %7.5 olup, bu tüm mortalite sebepleri göz önüne alındığında tüm popülasyonun % 45'ini etkilediğini göstermektedir. Sebebi ne olursa olsun koroner aterosklerozun tanısında koroner anjiyografi altın standard olmakla birlikte, özellikle HD alan hastalarda almayanlara oranla vasküler komplikasyonların 20 kat artmış olması bu yöntemin tüm hastalarda kullanımını sınırlamaktadır (160). Bu yüzden çalışmamızda HD alan KBY'li 30 hastada KAH teşhisinde noninvaziv bir yöntem olan gated SPECT MPS'nin etkinliği ekokardiyografi ile karşılaştırılarak araştırılmıştır.

Gated SPECT MPS, miyokard perfüzyonu ve ventrikül fonksiyonlarının eş zamanlı değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir. Artefakta bağlı oluşan ve gerçek olmayan perfüzyon defektlerinin ayırt edilmesini sağlayarak yanlış pozitifliği azaltır. Gated SPECT görüntüleme EKG eşliğinde yapılır. Özellikle kardiyak ölüm riski taşıyan hastaları belirlemede gerek istirahat gerek egzersiz sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun uzun dönem sürviyi belirlemede önemi ortaya konmuştur (12,14). Özellikle akut Mİ sonrası risk belirlemede iki önemli faktör olan total defekt alanı ve ejeksiyon fraksiyonu gated SPECT MPS ile tek bir testle değerlendirilebilir. Ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında saptanması kesinlikle anormal olarak kabul edilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonunun 3 boyutlu değerlendirmeyi mümkün kılan gated SPECT MPS ile hesaplanması iki boyutlu tekniklere üstünlük sağlamaktadır. Harpaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MPS ve EKO ile elde edilen EF değerleri yüksek düzeyde korele bulunmuştur (158). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda yapılan istatistiksel analizde gated SPECT MPS'nde hesaplanan EF ile EKO'da ölçülen EF arasında yüksek düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0,794$,

$p < 0,0001$). KAH varlığında sağkalımın en önemli göstergelerinden biri olan EF'nun gated SPECT MPS ile yüksek doğrulukta hesaplanabildiği çalışmamızda gösterilmiştir. Ayrıca gated SPECT MPS'nde hesaplanan EDV ile EKO'da ölçülen diastolik çap arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($r:0,413$, $p:0,023$).

Normal olgularda gated SPECT MPS'inde sistolde duvar kalınlaşması ve duvar hareketlerinde bozukluk izlenmez. Şüpheli iskemik kalp hastalığında MPS normal olsa bile sol ventrikül duvar hareket bozukluğu saptanması iskemi lehine değerlendirilir ve 3 damar hastalığı açısından anlamlıdır. EKO'da iskemik kalp hastalığının en önemli bulguları lokal duvar hareket bozukluğu ve diastolik disfonksiyon olarak kabul edilmektedir (157). Çalışmamızda gated SPECT MPS'nde KAH varlığı ile EKO'da tesbit edilen diastolik disfonksiyon arasında anlamlı ilişki ($p:0,021$) saptanmıştır. MPS'de KAH tanımlanan sol ventrikül duvarlarında gated SPECT özelliği sayesinde ek olarak hareket bozukluğu izlenmiştir. Gated SPECT MPS'de sol ventrikülde hareket bozukluğu izlenen bölgelerde veya diğer sol ventrikül duvarlarında EKO'da hareket bozukluğu tanımlanmamıştır. Çalışmamızda gated SPECT MPS'nin hem KAH'ını teşhis etmede hem de lokal duvar hareket bozukluğunu göstermede etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

ESV Mİ sonrası ve koroner bypass cerrahisi sonrası kardiyak ölümü öngörmede bağımsız değişken olarak saptanmıştır (15,16). Çalışmamızda gated SPECT MPS'nde hesaplanan ESV ve KO ile EKO'da ölçülen sistolik çap arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir ($r:0,236$, $p:0,209$ / $r:0,059$, $p:0,755$). Gated SPECT MPS'nde hesaplanan sol ventrikül kütlesi ile EKO'da belirlenen sol ventrikül hipertrofisi arasında anlamlı ilişki belirlenmemiştir ($p:0,785$).

KAH yaygınlığı ve şiddeti ile ilintili olarak kardiyak fonksiyonlar etkilenir. Tl-201 ile yapılan MPS görüntülerinde akciğer/kalp oranı hesaplanarak kardiyak yetmezliğin varlığı ve derecesi hakkında bilgi edinilebilir. Biz de hastalarımızda akciğer ve kalp bölgesinde ilgi alanı olarak akciğer/kalp oranı hesapladık. Bir hasta dışında tüm hastaların değerler normal olup, istatistiksel olarak perfüzyon defektinin şiddet ve yaygınlığını ifade eden SSS ile korelasyon gözlenmemiştir ($p:0,432$). Tc^{99m} MİBİ ile yapılan sintigrafide hesaplanan akciğer/kalp oranının KAH yaygınlığını göstermede etkin olmadığı söylenebilir ($r:0,149$, $p:0,432$).

6. SONUÇ

Gerek KBH'da gerekse HD alan SDBY hastalarında KAH en önemli morbidite ve mortalite sebebi olarak öne çıkmaktadır. Bu hasta grubunda hastaların asemptomatik ya da atipik semptomlara sahip olduğu da göz önünde bulundurulduğunda KAH tanısının komplikasyonlara yol açmadan tanınması ve tedavisinin önemi açıktır. Kuşkusuz KAH tanısında koroner anjiyografi altın standarttır. Ancak KBH'da vasküler komplikasyonların normal popülasyona göre oldukça artmış olması koroner anjiyografinin kullanımını sınırlamaktadır. Bu sınırlama klinisyeni noninvaziv tekniklere yönlendirmektedir. Bu tekniklerden biri EKO'dur. KAH tanısında EKO ile belirlenen en önemli parametreler sol ventrikül duvar hareket bozukluğu, diastolik disfonksiyon ve EF değeridir. Gated SPECT MPS'i KAH tanısında miyokardiyal perfüzyonu değerlendirdiği gibi, sol ventrikül duvar hareket bozukluğunu gösterebilir ve EF'nu ölçebilir. Çalışmamızda MPS'de KAH varlığı ile EKO'da DD yüksek düzeyde korelasyon göstermiştir. Yine çok önemli olan bir parametre olan EF değerleri için her iki yöntem arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Ayrıca MPS'de hesaplanan EDV ile EKO'da ölçülen diastolik çap değerlerinin istatistiksel olarak uyumlu olması gated SPECT MPS'nin DD için de bilgi verebileceğini göstermektedir. Bunların yanı sıra KAH belirlenen hastaların ilgili sol ventrikül bölgelerinin duvar hareketlerinde MPS'de hareket bozukluğu izlenmişken EKO'da hareket bozukluğu tanımlanmaması dikkat çekmiştir. Bu bilgilerin ışığında gated SPECT MPS'nin iskemi veya infarktın yerini ve şiddetini belirlemede ve KAH'nın sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki etkilerini saptamada tek başına etkin bir yöntem olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastaların Koroner Arter Hastalığı Yönünden Gated Spect Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi İle Değerlendirilmesi

KAH, KBH ve SDBY hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu çalışma HD alan SDBY hastalarında gated SPECT MPS'nin etkinliğinin EKO ile karşılaştırılarak araştırılması amacıyla yapıldı. Çalışmaya 30 hasta dahil edildi ve bir hafta ara ile gated SPECT MPS ve EKO yapıldı. Her iki yöntemden elde edilen kalitatif ve kantitatif veriler değerlendirildi. Gated SPECT MPS'nde hesaplanan EF ile EKO'da ölçülen EF arasında, gated SPECT MPS'nde KAH varlığı ile EKO'da tesbit edilen diastolik disfonksiyon arasında ve gated SPECT MPS'nde hesaplanan EDV ile EKO'da ölçülen diastolik çap arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu görüldü. EKO'da izlenmemesine rağmen, MPS'nin gated SPECT özelliği sayesinde sol ventrikül duvarlarında hareket bozukluğu da tesbit edildi. Dolayısıyla gated SPECT MPS kronik böbrek hastaları gibi hassas populasyonlarda oldukça değerli bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Ekokardiyografi, hemodiyaliz, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, myokard perfüzyon sintigrafisi.

SUMMARY

Evaluation of Patients with Chronic Renal Insufficiency for Coronary Artery Disease with Gated Spect Myocardial Perfusion Scintigraphy

Coronary artery disease is the most important morbidity and mortality cause for patients with chronic kidney disease and end stage renal disease. Our study was done to investigate detection efficiency of gated SPECT MPS in coronary heart disease in hemodialysis patients with end stage renal disease by comparing with echocardiography. Thirty patients were included to the study and gated SPECT MPS and echocardiography were done with a week interval. Qualitative and quantitative data which were obtained from both methods were evaluated. Statistical significant correlation was seen between gated SPECT MPS EF and echocardiographic EF, coronary artery disease presence in gated SPECT MPS and diastolic dysfunction in echocardiography, end diastolic volume in gated SPECT MPS and diastolic diameter in echocardiography. Owing to gated SPECT property of MPS, left ventricular motion disorders were detected in spite of no motion disorder was recognized in echocardiography. Consequently gated SPECT MPS has great value in coronary heart disease for oversensitive populations like end stage renal disease patients.

Key words: Echocardiography, hemodialysis, coronary artery disease, chronic renal insufficiency, myocardial perfusion scintigraphy.

KAYNAKLAR

1. Kılıçkesmez O.K. Chronic kidney disease as a predictor of coronary lesion morphology. *Angiology*, Nov 24, 2009.
2. Nishimura M. Prediction of cardiac death in hemodialysis patients by myocardial fatty acid imaging. *Journal of the American Collage of Cardiology*, Vol. 51, No.2, 2008
3. Hase H. Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney international* (2006) 70, 1142-1148
4. Kim A. Williams. Chronic kidney disease, SPECT, and coronary angiography: “head of gold and feet of clay?”. *J Nucl Cardiol* 2009;16:345–7
5. Combining chronic kidney disease with Tl-201/iodine-123 β methyliodophenyl pentadecanoic acid dual myocardial single-photon emission computed tomography findings is useful for the evaluation of cardiac event risk. Takeshi Takamura, *Nuclear Medicine Communications* 2009, 30:54-61
6. Fadi G. Hage. Predictors of Survival in Patients With End-Stage Renal Disease Evaluated for Kidney Transplantation, *Am J Cardiol* 2007;100:1020 –1025
7. Masato Nishimura. Clinical utility of myocardial fatty acid imaging in patients with end-stage renal disease, *J Nucl Cardiol* 2008; 15:830-7.
8. Abdul Hakem. Predictive Value of Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography and the Impact of Renal Function on Cardiac Death, *Circulation*.2008;118:2540-2549.
9. Tsuguru Hatta. Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:1835–1841
10. Black C, Sharma P, Scotland G, McCullough K, McGurn D, Robertson L, Fluck N, MacLeod A, McNamee P, Prescott G, Smith C. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2010 Apr;14(21):1-184
11. United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2008 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* 2009; 1(Suppl 1):S1.
12. Longenecker, JC, Coresh, J, Powe, NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1918.
13. Theodore W Post, MD Burton D Rose, MD. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. Last literature review for version 17.3: Eylül 30, 2009
14. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2005 Nov 1;72(9):1723-32
15. K/DOQI clinical practice gudelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratif ication. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 19.

16. Luyckx yA, Brenner BM. The renal consequences of progressive nephron loss. in Seldin DW, Giebisch G, eds. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology* 3rd edition. Philadelphia: Lww Comp Pres; 2000: 2411-2435.
17. Remuzzi G, Perico N, Macia M et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl* 2005; 68:57-65.
18. Fukui, M, Nakamura, T, Ebihara, I, et al. Lowprotein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming.
19. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG et al: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22: 112-126.
20. Mitch, WE. Dietary protein restriction in chronic renal failure: Nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 1991; 2:823.
21. Plante GE: Urinary phosphate excretion determines the progression of renal disease. *Kidney Int* 36 (suppl 27):128-132, 1989.
22. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
23. Grabe DW. Update on clinical practice recommendations and new therapeutic modalities for treating anemia in patients with chronic kidney disease. *Am J Health Sys Pharm* 2007; 64 (13 suppl 8): 8-14.
24. Schieppati, A, Pisoni, R, Remuzzi, G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. In: *Primer on Kidney Diseases*, Greenberg, A (Ed), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, p. 444.
25. Jacobsen P, Rossing K, Tarnow L et al. Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: 101- 105.
26. Perkovic, V, Ninomiya, T, Arima, H, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of Perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2766.
27. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281 -287
28. Levey AS. Clinical Practice. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002;347: 1505-1511
29. Neumann J, Ligtenberg G, Oey P et al. Moxonidine normalises sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2902-2907
30. Orth SA, Schroeder T, Aitz E et al. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 2414-2419.
31. Nakamura, T, Fukui, M, Ebihara, I, et al. Low protein diet blunts the rise in glomerular gene expression in focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;45:1593.
32. Foley AN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (5suppl3): 112- 119.
33. Nishimura M. Prediction of cardiac death in hemodialysis patients by myocardial fatty acid imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 51, No.2, 2008

34. Navaneethan, SD, Pansini, F, Perkovic, V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD007784.
35. The association between congestive heart failure and chronic renal disease Silverberg, Donald; Wexler, Dov; Blum, Miriam; Schwartz, Doron; Iaina, Adrian *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*. 13(2):163-170, March 2004.
36. Shepherd, J, Kastelein, JJ, Bittner, V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1448.
37. Zanchetti, A, Hansson, L, Dahlof, B, et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301.
38. Harnett JD, Foley AN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-90.
39. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(suppl 3):S1.
40. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Guideline 10. Association of level of gfr with bone disease and disorders of calcium and phosphorus metabolism.
41. Winkelmayr, WC, Levin, R, Avorn, J. The nephrologist's role in the management of calcium-phosphorus metabolism in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63:1836.
42. Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial*. 2009 May-Jun;22(3):279-86
43. Claude Jacobs Renal replacement therapy by hemodialysis: An overview. *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 5, Issue 4, July 2009, Pages 306-312
44. *Am J Nephrol* 1997; 17(3-4): 289-298, Gottschalk CW, Fellner SK, History of the science of dialysis.
45. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med*. 1997;336:1303-9
46. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: Editorial Comments. s: 2589.
47. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey (2006): Published by the Turkish Society of Nephrology: Registry 2006;s:3.
48. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey -2006
49. Edward T. Zwada. Diyaliz indikasyonları. John T. Daugirdas Diyaliz El Kitabı,2.baskı,1997;s:3-6.
50. Arık N, Sungur C, Ersoy F, Süleymanlar G. Son dönem böbrek yetmezliği tedavisi. İçin Hastalıkları. 2. Baskı. 2003; s: 1318-1319.
51. John C. Van Stone. Hemodiyaliz Cihazı. John T. Daugirdas Diyaliz El Kitabı, 2.baskı,1997;s:30-31.
52. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2024-2031.

53. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Hypocalcemia, morbidity and mortality in endstage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 16:386-393.
54. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
55. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7: 728-736.
56. Rigatto C, Foley RN, Kent GM. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation* 2000;70: 570-575.
57. Khaitan L, Sutter FP, Goldman SM. Coronary artery bypass grafting in patients who require long-term dialysis. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1135-1139.
58. United States Renal System Annual Data Report. Causes of death. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1995;79-89.
59. Stephen G. Rostand, John D. Brunzell, Richard O. Cannon, Ronald G. Victor. Cardiovascular Complications in Renal Failure. *J. Am. Soc.Nephrol.* 1991;2:1053-1062.
60. Kailash Jindal, Christopher T. Chan, Clement Deziel, David Hirsch, Steven D. Soroka, Marcello Tonelli, and Bruce F. Culleton. Hemodialysis Adequacy in Adults. *J Am Soc Nephrol* 17: S1–S27, 2006.
61. Kailash Jindal, Christopher T. Chan, Clement Deziel, David Hirsch, Steven D. Soroka, Marcello Tonelli, and Bruce F. Culleton. Vascular Access. *J Am Soc Nephrol* 17: S1–S27, 2006.
62. Becker, B, Kronenberg, F, Kielstein, JT, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: The mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1091.
63. Sarnak, MJ, Levey, AS, Schoolwerth, AC, Coresh, J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154.
64. Ix, JH, Shlipak, MG, Liu, HH, Schiller, NB. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3233.
65. Muntner, P, He, J, Hamm, L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:745.
66. Shlipak, MG, Stehman-Breen, C, Vittinghoff, E, Lin, F. Creatinine levels and cardiovascular events in women with heart disease: do small changes matter?. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:37.
67. Hiroki Hase, Nobuhiko Joki, Hiroyasu Ishikawa, Tomokatsu Saijyo, Yuri Tanaka, Yasunori Takahashi, Yoji Inishi, Yoshihiko Imamura, Masato Nakamura and Masao Moroi. Independent Risk Factors for Progression of Coronary Atherosclerosis in Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 10(4):321–327, Blackwell Publishing Asia Pty Ltd © 2006 International Society for Apheresis
68. Foley RN, Pafrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16–23.
69. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799–805.

70. Keith, DS, Nichols, GA, Gullion, CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164:659.
71. David Bialostozky, Mayela Leyva, Teresa Villarreal, J. Miguel Casanova, He'ctor Pe'rez-Grovas, Patricia Lemus, Guadalupe Jime'nez, Enrique Vallejo, Luis Jime'nez-Angeles, Jaime Herrera, and Javier Altamirano. Myocardial Perfusion and Ventricular Function Assessed by SPECT and Gated-SPECT in End-Stage Renal Disease Patients before and after Renal Transplant. *Archives of Medical Research* 38(2007) 227-233.
72. United States Renal Data System. Causes of Death. Annual data report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institutes of Health;1995.
73. European Transplant and Dialysis Association. Report on management of renal failure in Europe XIII, 1991. *Nephron Dialysis Transplant* 1995;10(suppl 5):12.
74. Muntner P, He J, Ham L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745e753.
75. Weiner, DE, Tighiouart, H, Griffith, JL, et al. Kidney disease, Framingham risk scores, and cardiac and mortality outcomes. *Am J Med* 2007; 120:552.
76. Sosnov, J, Lessard, D, Goldberg, RJ, et al. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:378.
77. Muntner, P, He, J, Astor, BC, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:529.
78. Foley, RN, Wang, C, Collins, AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1270.
79. Chen, J, Muntner, P, Hamm, LL, Jones, DW. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167.
80. Kobayashi, S, Maesato, K, Moriya, H, et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:275.
81. Briet, M, Bozec, E, Laurent, S, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:350.
82. Yoshida, M, Tomiyama, H, Yamada, J, et al. Relationships among renal function loss within the normal to mildly impaired range, arterial stiffness, inflammation, and oxidative stress. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1118.
83. Kaysen, GA, Eiserich, JP. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:538.
84. Becker, B, Kronenberg, F, Kielstein, JT, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: The mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1091.
85. Russo, D, Palmiero, G, De Blasio, AP, et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1024.

86. Dellegrottaglie, S, Saran, R, Gillespie, B, et al. Prevalence and predictors of cardiovascular calcium in chronic kidney disease (from the Prospective Longitudinal RRI-CKD Study). *Am J Cardiol* 2006; 98:571.
87. Menon, V, Greene, T, Wang, X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:766.
88. Young, JM, Terrin, N, Wang, X, et al. Asymmetric dimethylarginine and mortality in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1115.
89. Ducloux, D, Motte, G, Challier, B, et al. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:134.
90. Shishehbor, MH, Oliveira, LP, Lauer, MS, et al. Emerging cardiovascular risk factors that account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008; 101:1741.
91. Hallan, S, Astor, B, Romundstad, S, et al. Association of Kidney Function and Albuminuria With Cardiovascular Mortality in Older vs Younger Individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:2490.
92. Weiner, DE, Tighiouart, H, Amin, MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1307.
93. Go, AS, Chertow, GM, Fan, D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296.
94. Muntner, P, He, J, Hamm, L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:745.
95. Shlipak, MG, Sarnak, MJ, Katz, R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352:2049.
96. Astor, BC, Levey, AS, Stevens, LA, et al. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2214.
97. Dzau VJ: The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2:27-32.
98. London GM, Parfrey PS: Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Arenal Aeplace Ther* 1997;4:194-211.
99. Foley AN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Ren Aeplace Ther* 1997;4:234-248.
100. London GM, Fabiani F, Marchais SJ et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney int* 1987;31:973-980.
101. Periyasamy SM, Chen J, Oney D, et al. Effects of uremic serum on isolated cardiac myocyte calcium cycling and contractile function. *Kidney Int* 2001;60:2367-2376.
102. Aitz E, Aambausek M, Mall G, et al. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to vascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 3 (suppl 1):S93-S97.
103. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: result from the NHANES I. *Kidney Int* 1999;61:1486-94.

104. Khan MG, Topol EJ, Saksena S, Goodwin JF. Kalp hastalıkları tanı ve tedavisi. Ottawa: Ottawa genel hastanesi, 2002:143-4.
105. Binak K, İlerigelen B, Sırmacı N, Önsel Ç. Teknik kardioloji. İstanbul 1997;272-7.
106. Cohn K, Kamm B, Feteih N, Brand R, Goldschlager N. Use of treadmill score to quantify ischemic response and predict extent of coronary disease. *Circulation*. 1979;59(2):286-96.
107. Robb GP, Marks HH. Latent coronary artery disease. Determination of its presence and severity by The exercise electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 1964;13:603-18.
108. Zaky A, Grabhorn L, Feigenbaum H. Movement of the mitral ring: a study in ultrasound cardiography. *Cardiovasc Res*. 1967; 1: 121.
109. Gorscan J III, Strum DP, Mandarin WA, et al. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color- coded tissue Doppler echocardiography with sonomicrometry and pressure – volume relations. *Circulation* 1997; 95: 2423.
110. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: physics and physiology. *Circulation* 1991; 84: 977-
111. Jawad IA. A practical guide to echocardiography and cardiac Doppler ultrasound. Boston, Little, Brown and Company, 1990.
112. Walton S, Leech G. An Introduction to Doppler Echocardiography. London, Current Medical Literature Ltd, 1994.
113. Battler A, Froelicher VF, Gallagher KP, Kemper WS, Ross J. Dissociation between regional myocardial dysfunction and ECG changes during ischemia in the conscious dogs with acute coronary stenosis. *Circulation*. 1980 Oct;62(4):735-44.
114. Gallagher KP, Matsuzaki M, Osakada G, Kemper WS, Ross J Jr. Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis. *Circ Res*. 1983;52(6):716-29.
115. Binak K, İlerigelen B, Sırmacı N, Önsel Ç. Teknik kardioloji. İstanbul 1997:81-2.
116. Thomas JD, Weyman AE. Echo doppler evaluation of left ventrikuler diastolic function: physics and physiology. *Circulation* 1991;84:977-990.
117. Ting HH, Tahirkheli NK, Berger PB, et al. Evaluation of long-term survival after successful percutaneous coronary intervention among patients with chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2001 ;87:630-3.
118. Tonelli M, Bohm O, Pandeya S, Gill J, Levin A, Kiberd BA. Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;37:484-489.
119. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47.
120. Türk Kardioloji Derneği Ekokardiyografi Kılavuzu. <http://www.tkdonline.org/kilavuzlar/ulusal/TKD-ekokardiyografi-kilavuzu-2004.pdf> 05/03/2007
121. Esteban Escolar, Guy Weigold, Anthon Fuisz, Neil j Weissman New imaging techniques for diagnosing coronary artery disease *CMAJ* 2006; 174(4):487-95.
122. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, Hirano T, Makino K, Takeda K. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(10):1946-50.
123. Di Carli MF, Dorbala S. Cardiac PET-CT. *J Thorac Imaging* 2007;22(1):101-6.

124. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42:1-93
125. Marcus ML, Schelbert HR, Skorton DJ, et al editors *Cardiac Imaging: A Companion To Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1991.
126. Grossman WB, Baim DS, Eds. *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention* Philadelphia, Pa: Lea and Febiger, 1991.
127. National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study. A multicenter comparison of the effects of randomized medical and surgical treatment of mildly symptomatic patients with coronary artery disease and a registry of consecutive patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 1981;63:1-81.
128. The BARI Protocol for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Circulation* 1991;84:V1-27.
129. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Longterm survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.
130. Grunwald AM, Watson DD, Holzgrefe HH Jr, Irving JF, Beller GA. Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium. *Circulation*. 1981;64(3):610-8.
131. Svensson SE, Lomsky M, Olsson L, Persson S, Strauss HW, Westling H. Non-invasive determination of the distribution of cardiac output in man at rest and during exercise. *Clin Physiol*. 1982;2(6):467-77.
132. Gerson MC, McGoron A, Roszell N, Biniakiewicz D, Millard RW. Myocardial perfusion imaging, Radiopharmaceuticals and tracer kinetics. In: Gerson MC(Eds.). *Cardiac Nuclear Medicine*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1997. p.3-28.
133. DePuey E G, Garcia E, Berman D S (Eds). *Cardiac Spect Imaging*. 2nd ed. Baltimor: Lipincott Williams and Wilkins; 2001. p.155-77.
134. Rigo P, Braat S. Radiopharmaceuticals for the study of heart. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW (Eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Hong Kong:Churchill Livingstone; 1994, p.1059-68.
135. Kıraç F. Suna. Kardiyak görüntüleme de kullanılan radyofarmasötik ajanlar ve görüntüleme protokolleri. *Türkiye Klinikleri. Kardiyoloji*. 2003 Şubat 16(1):4-12
136. Sia ST, Holman BL, McKusick K, Rigo P, Gillis F, Sporn V, et al. The utilization of Tc-99m-Tl as a myocardial perfusion agent in exercise studies: comparison with Tl-201 thallos chloride and examination of its biodistribution in humans. *Eur J Nucl Med*. 1986;12(7):333-6.
137. Melin J A, Becker LC, Healy Bulkley B. Differences in Thallium-201 uptake in reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Circ Res* 1983;53:414-9.
138. Okada R D, Glover D, Gaffney T, Williams S. Myocardial kinetics of technetium-99m Hexakis-2methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 1988;77:491-8.
139. Jain DJ, Wackers FJ, Mattera J, McMahan M, Sinusas AJ, Zaret BL. Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin: Myocardial perfusion imaging agent: implications for a one day imaging protocol. *J Nucl Med*. 1993;34:1254-9.
140. Leppo J A, Meerdinck D J. Comparative myocardial extraction of two technetium labeled bato derivatives and thallium. *J Nucl Med* 1990;31:67-74.

141. Ghezzi C, Fagret D, Arvieux CC, Mathieu JP, Bontron R, Pasqualini R, et al. Myocardial kinetics of TcN-NOET: a neutral lipophilic complex tracer of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med*. 1995;36(6):1069-77.
142. Du YR, Li F, Wang XB, Tang ZG, Tian J, Ba JT, Long MQ, Zhang JB. Safety, biodistribution, and dosimetry of myocardial imaging agent ⁹⁹Tc(m)N-NOET in healthy volunteers. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2007 Aug;29(4):517-21
143. Aydin M, Caner B, Yildirim A, Sari O, Tokgozoglu L. Dobutamine combined with low level exercise for myocardial perfusion scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2000;21(11):1015-20.
144. Matte GG, Barnes DC, Abrams DN. Pharmacologic interventions in nuclear medicine Assessment of cardiac perfusion. *J Pharm Sci*. 2001;4(3):255-62.
145. Caner B, Karanfil A, Uysal U, Tokgozoglu L, Aksoyek S, Ugur O, et al. Effect of an additional atropine injection during dobutamine infusion for myocardial SPECT. *Nucl Med Common* 1997;18(6):567-73.
146. Akincioglu C, Atasever T, Caner B, Çapa Kaya G, Kırac S, Ünlü M. Nükleer Kardiyoloji Uygulama Kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2001 ;10:S41-56.
147. Anagnostopoulos C, Henein MY, Underwood SR. Non-invasive investigations. *Br Med Bull*. 2001;59:29-44.
148. Rigo P, Braat S. Radiopharmaceuticals for the study of heart. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW (Eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Hong Kong: Churchill Livingstone; 1994, p.1059-68.
149. Van Train KF, Garcia EV, Cooke CD, Areeda J: Quantitative Analysis of SPECT Myocardial perfusion: ^{99m}Tc-sestamibi SPECT. In DePuey EG, Berman DS, Garcia EV, eds. *Cardiac SPECT imaging*. Hong Kong: Lippincott-Raven Publisher;1996. p.121-46.
150. Ladenheim ML, Kotler TS, Pollock BH, Berman DS, Diamond GA. Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography and myocardial perf scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*.1987;59(4):270-7.
151. Bobbio M, Pollock BH, Cohen I, Diamond GA. Comparative accuracy of clinical tests for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62(13):896-900.
152. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in Patients with known or suspect ischemic heart disease: a basis for optimal utilization Exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-47.
153. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995;36:2138-47.
154. Travin MI, Dessouki A, Cameron T, Heller GV. Use of exercise technetium ^{99m} sestamibi SPECT imaging to detect residual ischemia and for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75:665-9.
155. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.

156. Feigenbaum H, Armstrong WF, Thomas R, editors. Cardiomyopathies. In: Feigenbaum's echocardiography. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 523-58.
157. Javier Escaned. Diastolic dysfunction in diabetic patients assessed with doppler echocardiography: relationship with coronary atherosclerotic burden and microcirculatory impairment. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(12):1395-403
158. Harpaz D. Left ventricular ejection fraction assessment by Tl-201 gated SPECT: a comparison with echocardiography. *Clin Cardiol.* 2010 Mar;33(3):E56-62