

ONDOKUZ MAYIZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDİATRİK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONLARI VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ NATRİÜTERİK
PEPTİD DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm.Dr.Emine AZAK

SAMSUN-2011

ONDOKUZ MAYIZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDİATRİK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONLARI VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ NATRİÜTERİK
PEPTİD DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm.Dr.Emine AZAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kemal BAYSAL

SAMSUN-2011

İÇİNDEKİLER**SAYFA**

ÖZET	I
ABSTRACT	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar	VIII
ŞEKİLLER	X
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	40
BULGULAR	45
TARTIŞMA	73
SONUÇLAR	85
KAYNAKLAR	86

ÖZET

Kronik Böbrek Hastalığı olan çocuklarda sol ventrikül fonksiyonları ve sol ventrikül fonksiyonlarının Natriüterik Peptid düzeyleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Giriş ve amaç: Kardiyovasküler hastalıklar kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Bu çalışmada farklı tedavi programlarında izlenen KBY'li çocuklarda kardiyak yapı ve fonksiyonlardaki değişiklikleri saptamak, bu değişikliklerin B-tipi natriüretik peptidlerle olan ilişkisi araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya farklı renal replasman tedavi programında izlenen 65 KBY'li hasta (17'si prediyaliz, 25'i periton diyalizi, 14'ü hemodiyaliz ve 9'u renal transplantasyon) ve aynı yaş ve cinsiyetteki 35 sağlıklı çocuk alındı. Kardiyak yapı ve fonksiyonlar klasik ekokardiyografi ve doku dopler görüntüleme tekniği ile değerlendirildi. Serum BNP ve NTproBNP düzeyi için hasta ve kontrol grubun kan örnekleri alındı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve vücut yüzey alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sol ventrikül kütle indeksi hasta grubunda kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p>0.05$). Sol ventrikül kütle indeksi ile gece sistolik kan basıncı arasında ileri derecede anlamlı ilişki olduğu saptandı ($r=0.491$ ve $p=0.000$). Hastaların %39'da sol ventrikülde konsantrik hipertrofi bulguları mevcuttu. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları hasta grubunda kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.05$). Ancak hasta grubunda genel olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal olduğu görüldü (EF % 64.6 ± 12.0 ve FS % 35.9 ± 9.9). Farklı tedavi programında izlenen KBY'li hastalar arasında sistolik fonksiyonlar açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.01$). Sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının hasta grubunda kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bozuk olduğu görüldü. Konvansiyonel ekokardiyografi ile sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hasta grubunda daha düşük E/A oranı ve A değeri tespit edildi. Doku Doppler görüntüleme ile sol ventrikül diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde hasta grubunda daha düşük Em ve Em/Am, daha uzun IVRZ ve IVKZ değerleri olduğu saptandı. Hasta grubu diastolik fonksiyonlar açısından kendi içerisinde karşılaştırıldığında periton diyaliz ve hemodiyalizdeki hastaların sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının prediyaliz hastalara göre daha bozuk olduğu tespit edildi. Hemodiyaliz hastaları ile renal transplantasyon grubundaki hastalar arasında Em, Am, Em/Am ve E/Em değerleri açısından fark saptanmadı ($p>0.01$).

Serum NTproBNP ve BNP düzeyinin hasta grubunda kontrol gruba göre belirgin yüksek

olduğu tespit edildi (sırasıyla 5780.5±10104 pg/ml ve 97.9±213.4 pg/ml, 35.2±19.2 pg/ml ve 12.4±9.48 pg/ml, p=0.000). Periton diyalizi ve hemodiyaliz programındaki hastalarda NTproBNP ve BNP düzeyi prediyaliz ve renal transplantasyon hastalarına göre daha yüksek idi. Bu hastalardaki yüksek NTproBNP düzeyi ile sol ventrikül kütlesi ve sol ventrikül diastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin önemli olduğu tespit edildi (NTproBNP ile SVKİ için sırasıyla r=0.528 ve p=0.000, NTproBNP ile Em/Am ve E/Em oranı için sırasıyla r=0.458 ve p=0.000, r=0.546 ve p=000). NTproBNP değeri 738.2 pg/ml cut-off olarak alındığında %80 duyarlılık ve %90 özgüllük ile KBY'li hastalardaki yapısal ve fonksiyonel kalp hastalığını öngördüğu tespit edildi.

Sonuç: Kronik böbrek yetersizlikli çocuklarda özellikle periton diyalizi ve hemodiyalizdeki hastalarda daha belirgin olmak üzere sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Palzma NTproBNP düzeyi kronik böbrek yetersizliği olan çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik fonksiyon bozukluklarının erken teşhisinde kullanılabilecek önemli bir parametredir.

Abstract

Assessment of left ventricular functions and their relation with B type Natriuretic Peptide levels in children with chronic renal disease

Objectives: Cardiovascular diseases are the most important cause of morbidity and mortality in patients with chronic renal failure (CRF). In this study it is aimed to detect the differences of cardiac morphology and function in patients with CRF on different treatment programs, and to investigate the relationship between these differences and B-type natriuretic peptide.

Methods: 65 patients with CRF on different treatment modalities (17 on predialysis, 25 on periton dialysis, 14 on hemodialysis and 9 with renal transplant) as well as 35 control patients with similar same age and gender ratio were included. Cardiac morphology and functions were assessed with conventional echocardiography and tissue doppler imaging technics. Blood samples were obtained from patients and control group for serum BNP and NTproBNP levels.

Results: There was no statistically significant difference between the patients and control group with respect to age, gender, body mass index and body surface area. Left ventricular mass index was found significantly higher in CRF group compared to control group ($p > 0.05$). There was a great significant difference between left ventricular mass index and night systolic blood pressures ($r = 0.491$ and $p = 0.000$). 39% of patients with CRF had left ventricular concentric hypertrophy. Left ventricular systolic functions were found significantly lower in patients with CRF compared to those in control group ($p < 0.05$). Nevertheless left ventricular systolic functions were found normal in patients with CRF (EF $64.6 \pm 12.0\%$ and FS $35.9 \pm 9.9\%$). No significant difference was detected for systolic functions between the patients with CRF followed-up with different treatment modalities ($p > 0.01$). Left ventricular diastolic functions in patients with CRF were found significantly diminished with respect to control group. Lower E/A ratios and A values were determined in patients with CRF while assessing left ventricular function by conventional echocardiography. Lower Em values and Em/Am ratios and longer IVRZ and IVKZ values were determined in patients with CRF while assessing left ventricular diastolic functions with tissue doppler imaging. Patients on periton dialysis and hemodialysis had diminished left ventricular diastolic functions compared to

predialysis patients. There was no significant difference between patients with renal transplant and patients on hemodialysis in respect to Em, Am, Em/Am and E/Em values ($p>0.01$).

Serum NTproBNP and BNP levels in patients with CRF were found significantly higher compared to control group (respectively 5780.5 ± 10104 pg/ml and 97.9 ± 213.4 pg/ml, 35.2 ± 19.2 pg/ml and 12.4 ± 9.48 pg/ml, $p=0.000$). NTproBNP and BNP serum levels in patients on periton dialysis and hemodialysis were higher than those in predialysis-patients and patients with renal transplant. There was significant relationship between high NTproBNP levels and left ventricular mass and diastolic functions in these patients (for NTproBNP and LVMI $r=0.528$ and $p=0.000$, for NTproBNP and Em/Am and E/Em ratios respectively $r=0.458$ and $p=0.000$, $r=0.546$ and $p=0.000$). Taking 738.2 pg/ml as cut-off level of NTproBNP, it can predict morphologic and functional cardiac disease in patients with CRF with 80% sensitivity and 90% specificity.

Conclusion: There is left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function defect in patients with CRF; especially in those on periton dialysis and hemodialysis. Plasma NTproBNP level is an important early indicator of left ventricular hypertrophy and diastolic function defects in patients with CRF.

KISALTMALAR

A	: Ge diastolik akım hızı
Aa	: Aminoasit
ACC/AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
Am	: Ge diastolde myokardiyal hız
ASD	: Atrial septal defekt
CAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
CO	: Kardiyak output
CrCl	: Kreatin klirensi
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DT	: Deselerasyon zamanı
E	: Erken diastolik akım hızı
E/A	: Erken ve geç diastolik akım hızı oranı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kalp Cemiyeti (European Society of Cardiology)
EZ	: Ejeksiyon zamanı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
Hgb	: Hemoglobin
IVKZ	: İzovolemik kontraksiyon zamanı
IVRZ	: İzovolemik relaksasyon zamanı
IVSTd	: İnterventriküler septum diastol sonu kalınlığı
IVSTs	: İnterventriküler septum sistol sonu kalınlığı
K/DOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiativ

KBY	: Kronik böbrek yetersizliği
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KVS	: Kardiyovasküler sistem
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LVIDd	: Sol ventrikül diastol sonu çapı
LVIDs	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVPWTd	: Sol ventrikül arka duvar diastol sonu kalınlığı
LVPWTs	: Sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı
MAP	: Ortalama arteriyel basınç
MPI	: Miyokard performans indeksi
NAPRTC	: Kuzey Amerika Pediatrik Renal transplantasyon Çalışma Grubu
NP	: Natriüretik Peptid
NPR	: Natriüretik peptid reseptörleri
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association)
PD	: Periton diyalizi
PDA	: Patent duktus arteriyosus
PTH	: Paratiroid hormon
PWP	: Pulmoner kapiler basınç
Qp/Qs	: Pulmoner-sistemik akım oranı
QTcd	: Düzeltilmiş QT dispersiyonu
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin
RRT	: Renal replasman tedavisi
RWT	: Rölatif duvar kalınlığı
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
SKB	: Sistolik kan basıncı

Sm	: Sistol sırasında myokardiyal hız
SVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
SVK	: Sol ventrikül kütlesi
SVKİ	: Sol ventrikül kütle indeksi
TND	: Türk Nefroloji Derneği
USRDS	: United states renal data system
VKİ	: Vücut kütle indeksi
VSD	: Ventriküler septal defekt
VYA	: Vücut yüzey alanı

TABLULAR

Tablo	Sayfa
Tablo I. Kronik böbrek yetersizliği evrelemesi	3
Tablo II. Kronik böbrek yetersizlikli hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri	7
Tablo III. Kronik böbrek yetersizlikli çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı	8
Tablo IV. Kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyonun sonuçları	9
Tablo V. KBY'li hastaların ekokardiyografik incelemesinde kullanılan parametreler	20
Tablo VI. KBY'li hastalarda kardiyak yapı ve fonksiyonlardaki değişiklikler	20
Tablo VII. ANP ile BNP'nin klinik özellikleri	25
Tablo VIII. BNP ve NT-proBNP'yi ayıran özellikler	27
Tablo IX. BNP'nin fizyolojik etkileri	28
Tablo X. Normal infant, çocuk ve adölesanlarda NT-proBNP(pg/ml) düzeyleri	39
Tablo XI. Hastaların KBY etyolojileri	46
Tablo XII. Hasta grupları ve kontrol grubunun demografik özellikleri	46
Tablo XIII. Farklı tedavi programında izlenen hasta grubunun laboratuvar bulguları	47
Tablo XIV. Hasta grubunda kardiyak geometri	48
Tablo XV. Hasta grupları ve kontrol grubun M-Mod ve sistolik fonksiyon bulguları	49
Tablo XVI. Farklı tedavi programındaki KBY'li çocuklar ve kontrol grubun M-Mod ölçüm ve sistolik fonksiyon bulgularının karşılaştırması	50
Tablo XVII. Hasta grupları ve kontrol grubun konvansiyonel eko (cPWD) bulguları	51
Tablo XVIII. Farklı tedavi programındaki KBY'li çocuklar ve kontrol grubun konvansiyonel eko(cPWD) bulgularının karşılaştırması	52
Tablo XIX. Hasta grupları ve kontrol grubun Doku Doppler (TDI) bulguları	53

Tablo XX. Farklı tedavi programındaki KBY'li çocuklar ve kontrol grubun TDI bulgularının karşılaştırması	54
Tablo XXI. KBY'li hasta grubunda kardiyak fonksiyonların özetlenmesi	55
Tablo XXII. Sistolik ve diastolik fonksiyonlar ile SVKİ ve MPI'nın ilişkisi	58
Tablo XXIII. SVKİ, MPI ve sol ventrikül fonksiyonlarının hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ile ilişkisi	59
Tablo XXIV. Farklı tedavi programındaki hastalar ve kontrol grubun BNP ve NTproBNP düzeyleri	60
Tablo XXV. Hasta grupları içerisinde BNP ve ProBNP düzeylerinin karşılaştırılması	61
Tablo XXVI. Hastaların M-mod eko bulguları ve ProBNP, BNP ve PTH düzeyleri	63
Tablo XXVII. Hastaların TDI bulguları ve ProBNP, BNP ve PTH düzeyleri	64
Tablo XXVIII. KBY'li grupta M-Mod eko bulguları ile BNP ve ProBNP ilişkisi	65
Tablo XXIX. KBY'li grupta konvansiyonel eko ve TDI bulguları ile BNP ve NTproBNP ilişkisi	66
Tablo XXX. KBY ve kontrol grubun AKBİ sonuçları	67
Tablo XXXI. KBY'li hastalarda kan basıncı sirkadien ritim özellikleri	68
Tablo XXXII. SVKİ ile ABPM parametreleri arasındaki korelasyon	68
Tablo XXXIII. KBY'li hastalarda AKBİ sonuçları ve BNP, NTproBNP, PTH düzeyleri	69
Tablo XXXIV. AKBİ parametreleri ile BNP ve NTproBNP ilişkisi	70
Tablo XXXV. KBY'li hastalarda kalp hastalığını belirlemede NT-proBNP, BNP ve PTH için ROC analizi	72

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Kronik böbrek yetersizliğinde kardiyovasküler hasarın oluşum mekanizması	12
Şekil 2. Sol ventrikül hipertrofinin olumsuz etkileri	13
Şekil 3. Duvar stresi ve hipertrofi paternleri	14
Şekil 4. Natriüretik peptidlerin yapısı.	24
Şekil 5. Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu	26
Şekil 6. ACC/AHA'da kalp yetersizliği evrelerine göre BNP düzeyleri	37
Şekil 7. Sol ventrikül fonksiyonlarının MPI (Tei indeks) ile değerlendirilmesi	42
Şekil 8. Hasta grubunun dağılımı	45
Şekil 9. Hasta grupları ve kontrol grubun SVKİ	56
Şekil 10. Hasta grupları ve kontrol grubun Em/Am oranı	56
Şekil 11: Hasta grupları ve kontrol grubun E/Em oranı	57
Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunda NTproBNP düzeyleri	61
Şekil 13. Hasta ve kontrol grubunda BNP düzeyleri	62
Şekil 14. KBY'li hastalarda kalp hastalığını belirlemede NTproBNP, BNP ve PTH için ROC analizleri	71

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Son yıllarda diyaliz yöntemleri ve konservatif tedavi alanlarındaki gelişmelere rağmen bu gerçek değiştirilememiştir. Hastaların sıklıkla kardiyak fonksiyon bozuklukları nedeniyle hospitalize edildikleri ve hastanede kalış sürelerinin uzadığı bilinmektedir. Bu nedenle KBY'nin her döneminde hastaların kardiyak fonksiyonlarının yakın izlemi ve tedavisi prognoz açısından son derece önemlidir (1).

KBY'de kardiyovasküler sistemdeki değişiklikler hastalığın en erken dönemlerinden itibaren başlar (1). Kardiyak fonksiyonların bozulması çeşitli faktörlerin etkisiyle gelişen karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte kalbin ön yükü (preload), ard yükü (afterload), kontraktilite ve kalp hızı gibi kardiyak performansı belirleyen tüm parametrelerin değişik derecelerde etkilendiği bilinmektedir. Bütün bu hemodinamik bozuklukların sonucunda KBY'li hastalarda değişik derecelerde SVH, sol ventrikül dilatasyonu, sistolik ve diastolik fonksiyon bozuklukları, aritmiler, kapak yetersizlikleri, iskemik değişiklikler ve perikardiyal efüzyon gelişir (2-4). Bu faktörlerin etkin bir diyaliz ve uygun medikal yaklaşımla tedavi edilmesi, kardiyovasküler sistem fonksiyon bozukluklarını kısmen ortadan kaldırabilir. Bu nedenle kardiyovasküler sistem bulguları KBY'li hastalarda tedavinin etkinliğinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir.

B-tipi natriüretik peptidler, artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak myositlerden sentezlenir. Kan basıncı, elektrolit ve volüm homeostazisinde rol alarak kardiyorenal düzeni sağlarlar. Natriüretik peptidler (NP) konjestif kalp yetersizliğinin tanısında, yönetiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi öngörmeye önemli bir yere sahiptir. Bu peptidler ekokardiyografi ve klinik olarak saptanan kalp yetersizliği ile yüksek derecede korelasyon gösterir. Bu nedenle ACC/AHA ve ESC kılavuzlarında kalp yetersizliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (5-9).

Sonuç olarak; bu çalışma farklı tedavi programlarında izlenen KBY'li çocuklarda kardiyak yapı ve fonksiyonlardaki değişiklikleri saptamak, bu değişikliklerin B-tipi natriüretik peptidlere etkisini araştırmak ve bu hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin kardiyak değişiklikleri değerlendirmedeki yeri ve erken tanıdaki önemini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ

2.1.1.Tanım

Kronik böbrek yetersizliği (KBY), nefron sayısı ve fonksiyonlarının çeşitli nedenlerle ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı sonucunda, glomerül filtrasyon hızının (GFR) kalıcı olarak azaldığı ve biriken üremik toksinlerin tüm sistemleri etkilediği klinik durumdur. K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzlarına göre beş evresi vardır (Tablo I). İlk 4 evre konservatif tedavilerin yeterli olduğu dönemlerdir. Evre V (GFR<15 mL/dak/1.73 m²) ise renal replasman tedavisinin başlandığı son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) evresidir (10).

2.1.2.Sıklık

Son dönem böbrek yetersizliğinin insidansı ve prevalansı etnik farklılıklar, sosyoekonomik ve bölgesel koşullara göre değişir.USRDS (United States Renal Data System) 2006 verilerine göre SDBY'nin en sık görüldüğü ülkeler Japonya, Tayvan ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'dir. ABD'de 19.2 (%10.8) milyon erişkinde erken dönem KBY ve yaklaşık 300 bin (%0.2) hastada ise SDBY mevcuttur (11). Ülkemizde ise Türk Nefroloji Derneği 2008 kayıtlarına göre SDBY nedeni ile 46659 hasta hemodiyaliz, 6109 hasta periton diyaliz tedavisi almakta ve 7824 hastaya renal transplantasyon uygulandığı bildirilmiştir. Aynı kayıtlarda pediatrik hastalardan elde edilen verilere göre 405 hasta hemodiyaliz, 901 hasta kronik periton diyaliz tedavisi almakta ve 654 hastaya da transplantasyon uygulandığı belirlenmiştir (12).

2.1.3.Etyoloji

Küçük çocuklarda vezikoüreteral reflü, obstrüktif üropati, hipoplazi ve displazi gibi doğumsal yapısal anomaliler, büyük çocuklarda ise glomerülopatiler ve nefropatiler SDBY'nin ana nedenleridir (11). Ülkemizde renal replasman tedavisi (RRT) başlanan çocuklarda SDBY'nin en sık nedeninin doğumsal ürolojik anomaliler (%34.4) primer glomerünefritler (%22.3) ve nörojen veya nonnörojen nörojen mesane (%11.9) olduğu belirlenmiş, %13.8'inde ise herhangi bir neden bulunamamıştır (12).

2.1.4.Patofizyoloji

KBY geliştiğinde ilk önce sağlam kalan nefronlarda filtrasyon hızı ve miktarı artarak, böbrekler oluşan hasara adapte olmaya çalışır. Adaptif hiperfiltrasyon başlangıçta faydalı bir durum olmasına rağmen, sağlam kalan nefronlardaki uzun süreli hasar zamanla patolojik proteinüriye ve ilerleyici böbrek yetersizliğine yol açar. KBY’de progresyon büyük ölçüde ilk hastalığın aktivitesinden bağımsız olarak anemi, osteodistrofi, sistemik hipertansiyon, proteinüri, metabolik asidoz, hiperlipidemi, tubulointerstisyel hastalık, sistemik inflamasyon gibi çeşitli ikincil faktörlere bağlıdır (11).

2.1.5. KBY Evrelemesi

Klinik kullanımda GFR, böbrek fonksiyonlarının ölçümünde en sık kullanılan yöntemdir. K/DOQI kılavuzlarına göre KBY’nin bes evresi vardır. Kronik böbrek yetmezliğinin GFR’e göre evrelendirilmesi Tablo I’de gösterilmiştir (10,11).

Tablo I. Kronik Böbrek Yetersizliği Evrelemesi

Evre	Tanım	GFR (ml/dak/1.73m ²)
I	Normal GFR’li böbrek hasarı	>90
II	Hafif azalmış GFR’li böbrek hasarı	60-89
III	Orta derecede azalmış GFR	30-59
IV	Belirgin azalmış GRF	15-29
V	Son dönem böbrek yetersizliği	<15 veya diyaliz

2.1.6.Mortalite ve Morbidite

KBY olan çocukların yaklaşık %70’inde 20 yaşına kadar SDBY gelişir. SDBY olan çocuklarda 10 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %80’dir. Aynı yaştaki sağlam çocuklara göre ölüm oranı 30 kat fazladır. Aynı yaş ve cinsiyetteki normal nüfus ile karşılaştırıldığında, diyalizdeki çocukların 40 ile 60 yıl, böbrek transplantasyonu uygulanmış çocukların ise 20 ile 25 yıl daha az yaşadıkları bildirilmiştir. En yaygın mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (1,10,11).

2.1.7.Renal Replasman Tedavileri (RRT)

SDBY olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur. Hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler.

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagülasyonla vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir.

Periton diyaliz hastaları için altı farklı periton diyaliz yöntemi vardır. Bunlar; sürekli ayaktan periton diyalizi, aletli periton diyalizi, aralıklı periton diyalizi, sürekli siklik periton diyalizi, gece periton diyalizi ve tidal periton diyalizidir. Diyalizin etkinliğine ve hastanın sosyal şartlarına uygun bir yöntem seçilir.

Transplantasyon son dönem böbrek yetersizliğinin en seçkin tedavi yöntemidir. Transplantasyon ile hastaların yaşam kalitesi artırılır (13).

2.1.8.Kronik Böbrek Yetersizliğinin Komplikasyonları

1) Büyüme ve Gelişme Geriliği

Nedeni multifaktöryeldir. KBY'nin en ağır komplikasyonlarından biridir. Hastalığın başladığı yaş ve primer böbrek hastalığı büyüme geriliğinin belirleyicileridir. KBY'de nörolojik sistemde etkilenir. Bir yaşından önce KBY tanısı alan bebeklerde beyin gelişimi olumsuz etkilenir. Büyük çocuklardaki nörolojik bulgu ve şikayetler ise baş ağrısı, kas krampları, tremor, konvülsiyonlar, koma, periferik ve otonomik nöropati olarak sıralanabilir (13).

2) Anemi

Hastalığın erken evrelerinden itibaren anemi görülür. Çoğunlukla eritropoetin sentezindeki azalmaya, dolaşımdaki eritropoez inhibitörlerine ve kısalmış eritrosit ömrüne bağlı olarak gelişir. Hiperparatiroidizime bağlı kemik iliği fibrozu veya diyet kısıtlanması sonucunda gelişen folat eksikliğinde de makrositik anemi görülür (4,13).

3) Sıvı ve elektrolit bozuklukları

Kompansasyon mekanizmalarından dolayı GFR %75 olana kadar genellikle sıvı ve elektrolit dengesi korunur. Ancak, ani volüm ve solüt yükü değişikliklerinde sağlam kalan nefronların kompansasyonu yeterli olmayabilir ve denge kolayca bozulabilir (10,13).

4) Metabolik asidoz

Tubuluslardan bikarbonat emiliminin ve titre edilebilir asid atılımının azalması ve amonyak yapımındaki azalma başlıca nedenleridir. GRF normalin %50'sinin altına düşüncü sistemik metabolik asidoz önemli düzeye ulaşır (11,13).

5) Renal osteodistrofi

Renal osteodistrofi KBY'nin erken evrelerinde ortaya çıkarak kemikte metabolik ve morfolojik değişikliklere neden olur. Sekonder hiperparatiroidizm kalsiyum, fosfor, vitamin D ve parathormon bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Renal osteodistrofi iskelet sistemindeki bozuklukların yanı sıra eşlik eden yumuşak doku ve damar kalsifikasyonları, kardiyovasküler hastalıklar ile birlikte KBY'de mortalite ve morbiditeyi etkileyen en ciddi komplikasyonlardan biridir (14).

6) Kardiyovasküler komplikasyonlar

Renal replasman tedavilerinin gelişmesinden sonra KBY ölümcül bir hastalık olmaktan çıkmış ve hastaları yaşam süreleri uzamıştır. Bununla birlikte hastaların uzun dönem komplikasyonları ön plana çıkmış ve kardiyovasküler hastalıklar diyaliz hastalarında ilk sırada yer alan ölüm nedeni olmuştur (1,2).

2.2.KRONİK BÖREK YETERSİZLİĞİNDE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

2.2.1.Kardiyovasküler Morbidite ve Mortalite

Kardiyovasküler hastalıklar, RRT altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden, toplam hastaneye yatışların ise %20'sinden sorumludur (15-18). Ülkemizde TND'nin verilerine göre ölüm nedenleri arasında HD hastalarında %42.1, PD hastalarında %44.3 ile KVH'lar ilk sırada yer almaktadır (12).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda SDBY olan çocuk ve genç erişkinlerde KVS hastalığına bağlı mortalite ve morbiditenin normal sağlıklı çocuklara göre yaklaşık 1000 kat arttığı tespit edilmiştir. Tek başına üremi ve üremiye bağlı anemi, dislipidemi, kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki bozukluklar KVS hasarını artırmaktadır (11,18,20).

SDBY'li erişkinlerde kardiyak kökenli ölümlerin en sık nedeni aterosklerotik koroner iskemiyeye bağlı oluşan aritmilerdir. Aritmiler çocuklarda da ölüme yol açabilir. Fakat çocuklarda aritminin aterosklerotik koroner lezyonlar sonucu oluşma olasılığı çok düşüktür (1,18). Son yıllarda, genç erişkinlerde ve çocuklarda kalsiyum-fosfor metabolizma bozukluklarına bağlı koroner arter kalsifikasyonlarının geliştiği bildirilmiştir. Ancak halen çocuklarda en olası kardiyak ölüm nedeninin kardiyomiyopatiler olduğu kabul edilir (17-19).

2.2.2.Epidemyoloji

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda tüm ölümlerin %35-50'sinin nedeni KVS hastalıklarıdır. Kardiyovasküler hastalıklar, diyalize başlayan hastalarda sıklıkla önceden var olan bir durumdur. Bu gruptaki prelinik kardiyovasküler bozukluklar bile yüksek oranlardadır. Çalışmalar RRT'ne başlamış hastaların %80'e varan oranlarda yapısal ya da fonksiyonel sol ventrikül bozukluklarına sahip olduklarını bildirmiştir (2,20).

Çocukluk çağı KBY'nde KVH prevalansı ile ilgili geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışma yoktur. Çocukluk yaş grubunda yapılan bir çalışmada evre II- IV KBY olan 25 hastanın %24'ünde SVH tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada SDBY olan 4-18 yaş arası 29 hasta diyaliz başlangıcında incelenmiş ve bunların %69'unda SVH saptanmıştır (21,22). ABD'de, SDBY olan çocuklarda diyaliz başlangıcında %13 oranında KKY saptanmıştır. Mevcut kronik diyaliz tedavisi alan çocukların ise %34'ünde KKY bildirilmiştir. Hafif ve orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda KKY prevalansı ile ilgili veri yoktur. Kronik diyaliz tedavisi alan pediatrik hastaların %10-15'inde ateroskleroz rapor edilmiştir.

Ateroskleroza bağlı iskemik kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü (MI), Evre-V KBY olan çocuk ve genç erişkinlerin %4-7'sinde KVS hastalığına bağlı ölüm sebebidir (18,22).

2.2.3. Kardiyovasküler Hastalıklara Neden Olan Risk Faktörleri

SDBY'li hastalarda kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki risk faktörlerini ve mekanizmasını anlayabilmek için, genellikle çocukluk çağında KBY'ye giren genç erişkinler ve ileri yaştakiler incelenmiştir. KBY'ye bağlı kardiyovasküler risk faktörleri iki grupta incelenir. Bu risk faktörleri Tablo II'de sunulmuştur (1,23)

Tablo II. Kronik Böbrek Yetersizlikli Hastalarda Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Klasik risk faktörleri	Üremi ile ilişkili risk faktörleri
<ol style="list-style-type: none">1. İleri yaş2. Beyaz ırk3. Erkek cinsiyet4. Hipertansiyon5. LDL kolesterol yüksekliği6. HDL kolesterol düşüklüğü7. Diyabetes mellitus8. Sigara içimi9. Obezite10. Sedanter yaşam11. Psikososyal stres12. Ailde kardiyovasküler hastalık öyküsü	<ol style="list-style-type: none">1. Anemi2. Proteinüri3. Hipoalbuminemi4. Hipervolemi5. Dislipidemi6. Kalsiyum7. Hiperparatroidizm8. Renin-Aldesteron aktivitesi9. Trombojenik faktörler10. Sol ventrikül hipertrofisi11. İyotrojenik demir yüklenmesi12. Endotel disfonksiyonu <p style="text-align: center;"><u>Yeni risk faktörleri</u></p> <ol style="list-style-type: none">13. Hiperhomosisteinemi14. Oksidatif stres15. Kronik inflamasyon

Klasik risk faktörleri KBY'li hastalarda daha sıktır ve daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Erişkinlere göre sigara, alkol ve diyabet gibi risk faktörlerine daha az maruz kalmalarına rağmen, SDBY'li çocuk ve ergenlerde de KVH riski yüksektir. Çocuklarda KBY'nin erken dönemlerinde böbrek yetmezliği ile paralel olarak ağırlaşan hipertansiyon ve dislipidemi gelişebilir (1,24,25). Kronik böbrek yetersizliği olan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı Tablo II'de gösterilmiştir (1). KBY'de bu risk faktörleri arasında hipertansiyon, hipervolemi ve aneminin en önemli üç faktör olduğu kabul edilir. Başarılı böbrek transplantasyonundan sonra üremi ile ilişkili risk faktörlerinin çoğu kaybolur. Klasik risk faktörlerinin ise bir kısmı yok olurken, bir kısmı artar (1,4,11).

Tablo III. KBY’li Çocuklarda Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Prevalansı

Risk Faktörleri	KBY (prediyaliz)	Diyaliz	Transplant
Hipertansiyon	% 48	% 52-75	% 63-81
Dislipidemi	% 25-53	% 33-87	% 55-84
Anemi	% 48	% 40-67	% 32-64
Hiperparatiroidizm	% 32,6-43,7	% 58	-
Hiperhomosisteinemi	-	% 87-92	% 25-100
CRP yüksekliği	-	% 76	% 16
Hipoalbuminemi	-	% 40-60	-

1. Hipertansiyon (HT)

Hipertansiyon SVH, kardiyak yetmezlik ve iskemik kalp hastalığı için risk faktörüdür. KBY’li çocuklarda sıklıkla gözlenmektedir (22). Hipervolemi ve vazokonstriksiyon HT gelişiminde iki önemli mekanizmadır. Azalmış sodyum atılım kapasitesi ve artmış tuz-su tutulumu hacim yüklenmesi neden olarak, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu da vazokonstriksiyon ile sistemik vasküler dirençte artış yaparak HT’na neden olur. Obezite, azalmış nitrik oksid üretimi, kollajenin glikolizasyonundaki değişime bağlı gelişen vasküler sertleşme ve azalmış elastik arter kompliyansı, artmış hücre içi Ca iyonu, eritropoetin tedavisi, artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve genetik faktörler diğer olası mekanizmalar olarak sayılabilir. Bazı çalışmalar diyaliz hastalarının sadece sodyum kısıtlaması ve uygun miktarda ultrafiltrasyon sağlanması ile normotansif hale getirilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte pratikte kronik diyaliz programındaki olguların büyük kısmının antihipertansif ilaç kullanmasına rağmen hipertansif kaldığı bilinmektedir (26-29). Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu (NAPRTC) prediyaliz KBY hastalarında HT’un böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde etkili olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada 2-17 yaş arası GFR’leri 75 ml/dk/1.73 m² ve altında olan 3834 hasta incelenmiş, hastaların %48’inde hipertansiyon tespit edilmiş, %41’inde sadece sistolik hipertansiyon, %28’inde sadece diastolik hipertansiyon, %34’ünde ise hem sistolik hem de diastolik hipertansiyon saptanmıştır. Ayrıca GFR’si 50-75 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda GFR’deki hızlı düşüşler ile HT arasında ilişki tespit edilmiştir (30). SDBY’li 15 yaş altı hastalarda HD tedavisinin başlanması ile kan basıncı ve kullanılan antihipertansif

tedavi gereksiniminde azalma eğilimi görülmesine rağmen olguların %55'inin hipertansif kaldığı saptanmıştır (139). Çok merkezli bir çalışmada 2-18 yaş arasında 191 KBY'li çocukta hipertansiyonlu hastalardaki kan basıncının sirkadiyen ritminin değişmiş olduğu ve AKBİ ile hipertansiyon prevalansının daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (31).

Çocukluk yaş grubu için kan basıncı seviyelerinin, KBY ve KVS hastalığının ilerlemesini geciktirdiği bilinmesine de, yapılan çalışmalar kan basıncının etkin olarak düşürülmesi ve olası RAAS aktivasyonunun inhibe edilmesinin haklılığını göstermektedir (22). KBY'de HT'un olası sonuçları Tablo IV'de gösterilmiştir (32).

Tablo IV. Kronik Böbrek Yetersizliğinde Hipertansiyonun Sonuçları

- Sol ventrikül hipertrofisi
- Sol ventrikül disfonksiyonu (sistolik ve diastolik)
- Konjestif kalp yetersizliği
- Aterosklerotik damar hastalıkları
- Elastik arterlerin kompliyansında değişme
- Endotel hücre disfonksiyonu
- Damar duvar kalınlaşması ve yeniden şekillenmesi
- Glomerüler hiperfiltrasyon veya iskemiye bağlı KBY'nin gidişatında bozulma

2. Hipervolemi

Böbrek yetersizliğinde su ve tuz retansiyonu sonucu aşırı volüm yükünün uzun süreli devam etmesi durumunda dokuların hiperperfüzyonunu önlemek için periferik vasküler dirençteki artış kalıcı hale gelir. Bu durum kronik volüm yükü olan hipertansif hastanın kan basıncını daha da artırır. Ayrıca bu hastalar volüm yükü sonucu gelişen vasküler değişikliklere normal bireylerden daha duyarlıdır (33). Böbrek yetersizliğindeki kronik su ve tuz tutulumu kalbe venöz dönüşü artırarak ventrikül dolum basıncını artırır. Bu durum sol ventrikülde dilatasyon ve hipertrofiye neden olur. Volüm yükü, kardiyak komplikasyonların oluşumunda en önemli etmen olan hipertansiyonun ana nedenidir.

3. Anemi

KBY'li hastalarda aneminin nedeni eritropoetin eksikliğidir. GFR'nin 35 ml/dk/1.73 m²'nin altına inmesi ile eritropoetin üretiminde yetersizlik ortaya çıkmaktadır (11). Sol ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül hipertrofisi ve KKY için risk faktörüdür (34,35).

Araştırmalar çocukluk yaş grubundaki prediyaliz KBY'li hastalarda anemi prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir. Amerika ulusal veri bankasının kayıtlarına göre evre-V KBY'li tüm çocuklarda (0-19 yaş) kronik diyalizin başlangıcında ortalama hemoglobinin değeri 9.1 gr/dl'dir (22). Bu çocukların sadece %37'si diyaliz tedavisi öncesinde eritropoetin kullanmıştır. NAPRTC evre-V KBY'li çocuklarda aneminin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (16). Bu çalışmada 0-17 yaş arası 1942 pediatrik hastanın %67'sinde anemi tespit edilmiş ve aneminin mortaliteyi %52 artırdığı gösterilmiştir. Anemili hastalarda major ölüm sebebi kardiyopulmoner hastalıktır ve ölümlerin %22'sinden sorumludur. Prediyaliz KBY'li çocuklarda anemi tedavisinin evre-V KBY'deki gibi optimal şekilde yapılması önerilmektedir Klinik uygulamada GFR 60 ml/dk/1.73m² altında olan hastalarda aneminin araştırılması ve Evre-V KBY'li çocuk ve erişkinde hemoglobininin 11-12 g/dl arasında tutulması tavsiye edilmektedir (13).

4. Dislipidemi

Dislipidemi yüksek prevalansa sahip geleneksel bir risk faktörüdür. KBY ve diyaliz hastalarında ilk bulgusu genellikle hipertrigliseridemidir. Bu hastalarda hipertrigliserideminin yanı sıra artmış plazma lipoprotein-a düzeyi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür. KBY'li çocuklarda dislipidemi ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar yoktur. Çocuk ve geniş erişkinlerde yapılan çalışmalarda total kolesterol, HDL, LDL ve TG değerlerindeki anormalliklerin erken aterosklerotik lezyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (36).

Evre-V KBY olan çocuklarda dislipidemi prevalansı yüksektir. Bununla ilgili yayınlanan prevalans oranları hiperkolesterolemi için %14-71, LDL için %29-87, HDL için %19-84 arasındadır (11,15). Evre-V KBY'li çocuklarda hipertrigliseridemi tanımı için ortak bir fikir birliği yoktur. Bir çok çalışma kontroller ile kıyaslandığında ortalama değerleri yüksek bulunmuştur (1). Chavers ve ark. (37) yaptığı bir çalışmada transplantasyon öncesi 54 çocuk hastadan 29'unda (%54) TG seviyeleri 200 mg/dl'den yüksek bulunmuştur.

Prediyaliz KBY olan çocuklarda dislipidemi prevalansı ile ilgili çok az çalışma vardır. Querfeld ve ark. (38), lipoprotein-a ve apoprotein-a düzeylerini, diyaliz tedavisi almayan GFR'si 70 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan 20 KBY'li çocuk, adolesan ve geniş erişkinde araştırmışlar ve bu hastaların %40'ında lipoprotein-a düzeyini yüksek bulmuşlardır. Berger ve ark. (39), 4-18 yaş arası prediyaliz KBY'li 21 hastanın %12'sinde artmış kolesterol, %27'sinde artmış TG, %43'ünde anormal bir lipid değeri olduğunu bildirmiştir.

5. Hiperhomosisteinemi

KBY'li hastalarda homosistein düzeyleri normal şahıslara oranla en az 3-4 kat artmakta normal populasyonda %5-7 olan hiperhomosisteinemi prevalansı %85-90'a ulaşmaktadır. KBY'li erişkinlerdeki çalışmalar artmış homosistein düzeyinin KVS mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. KBY'li çocuklarda hiperhomosisteinemi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Erişkinlerdekine benzer şekilde üremik çocuk hastalarda hiperhomosisteinemi geliştiği, bunun SDBY gelişmeden önce ortaya çıktığı ve renal transplantasyon yapıldıktan sonraki dönemlerde de sebat ettiği gösterilmiştir. Çocukluk yaş grubunda prediyaliz, hemodiyaliz ve renal transplantasyon hastalarını kapsayan bir çalışmada, tüm gruplarda plazma homosistein düzeyleri aynı yaştaki sağlıklı çocuklara oranla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Üremik çocuk hastalarda folat tedavisi ile homosistein düzeylerinde düşüş elde edilebildiği halde hiperhomosisteinemi tedavisinde kullanılacak optimum folat dozu tam olarak belirlenememiştir (40,41).

6. Hiperparatiroidizm

KBY'de sekonder hiperparatiroidizme sıklıkla rastlanılmaktadır. KBY'li hastalarda sekonder hiperparatiroidizm kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür. PTH tüm dokularda intraselüler kalsiyum içeriğini artırır ve hücrelerden kalsiyum atılımını sağlayan mekanizmalar bozulur. Bu durum invitro olarak kardiyak myositlerin kontraksiyon gücünü artırırken ömrünü azaltır. PTH bağımlı Ca'un hücre içine sürekli girişi, mitokondrial oksidasyon ve ATP üretiminde azalmaya yol açar. Bu yüksek kalsiyum ve düşük ATP sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düşürür. Hiperparatiroidizmin kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar veya vitamin D ile tedavisi yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olacak hiperkalsemi ve artmış kalsiyum-fosfor çarpmı ile sonuçlanır (42). Kalsifikasyonun en önemlisi koroner arterlerde oluşmaktadır. Oh ve ark.(19), çocukluk çağında SDBY tanısı almış 39 genç erişkin hastada yaptıkları çalışmada %92 oranında koroner arterlerde kalsifikasyon tespit etmişlerdir.

7. C-reaktif Protein (CRP)

Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde inflamasyonun önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Çocuklarda kronik inflamasyon prevalansı ve klinik sonuçları ile ilgili veriler yetersizdir. KBY'li çocuklardan elde edilen bilgilere ilk göre yaklaşık %40'ında CRP seviyesi 1 mg/L'nin (ortalama 4 mg/L) üzerindedir. Ve bu değer erişkin KVS hastalığı için orta derecede risk faktörüne eşdeğerdedir (43)

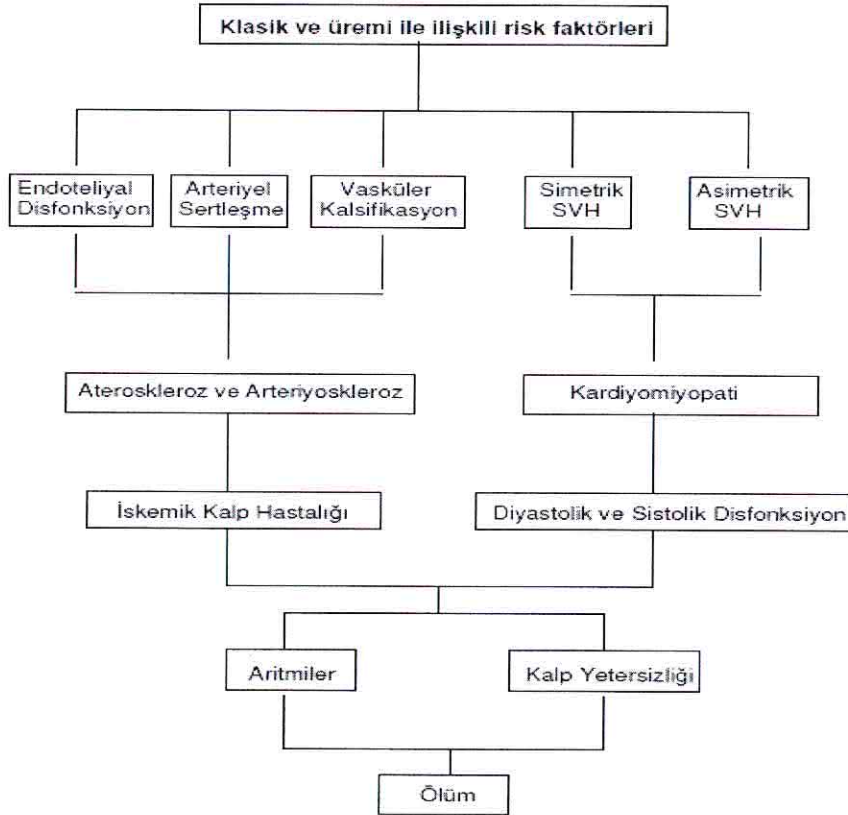
8. Diğer

Albuminin antioksidan özelliği vardır. Düşük albumin düzeyi olanların artmış oksidatif stres nedeniyle ateroskleroza yatkınlığı fazladır. İnflamasyon varlığında serum albumin düzeyi belirgin şekilde baskılanmaktadır. Serum albumin düzeyi özellikle SDBY hastalarında sağ kalımın önemli bir göstergesidir (44).

KBY'li hastaların %50'den fazlasında glukoz intoleransı görülmektedir. Son zamanlarda prediyaliz KBY'li çocuklarda yapılmış bir çalışmada hiperinsülinemi ve yükselmiş tümör nekrozis faktör-alfa birlikteliğinin kardiyovasküler riski artırdığı bildirilmiştir (45).

2.2.4.Kardiyovasküler Sistemde Oluşan Yapısal ve Fonksiyonel Bozuklukların Mekanizması

KBY'de KVS hastalığının meydana gelmesinde kardiyak ve vasküler patolojiler olmak üzere birbirine paralel iki süreç mevcuttur. Bu iki sürecin birbiri ile ilişkisi Şekil 1'de gösterilmiştir (1).

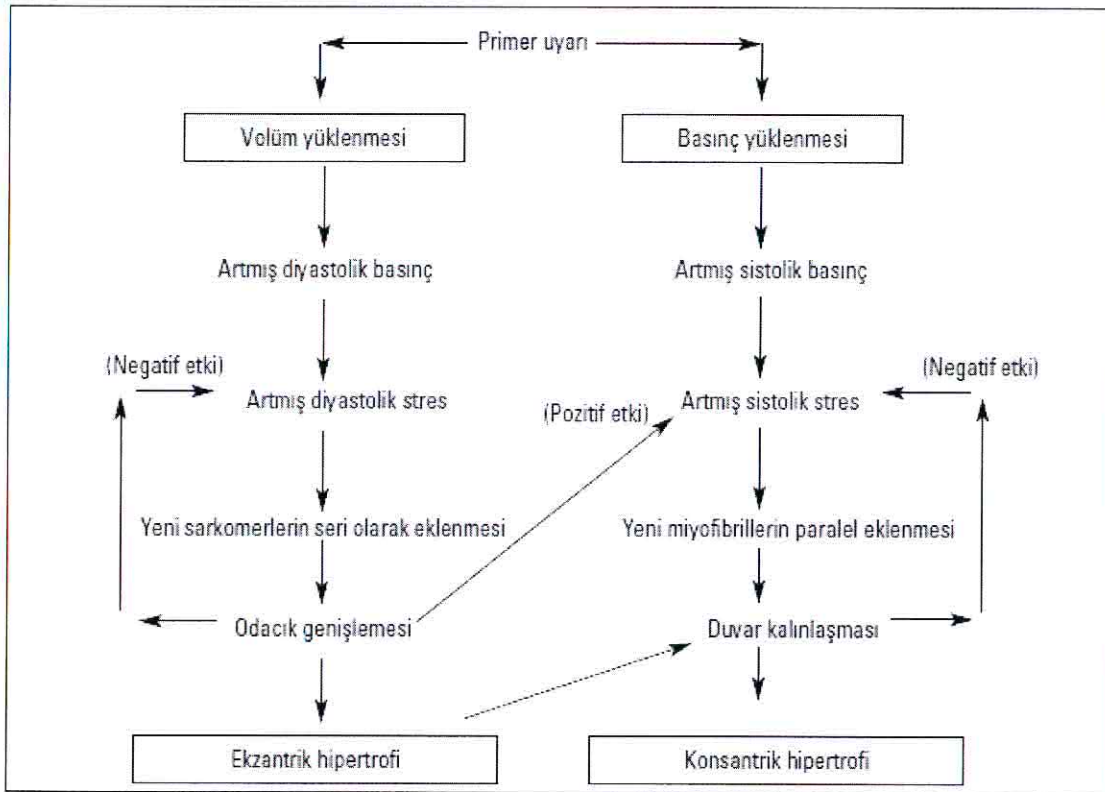


Şekil 1. Kronik Böbrek Yetersizliğinde Kardiyovasküler Hasarın Oluşum Mekanizması

(46). Bunlar RAA sistemi, adrenerjik sistem, inflamatuvar sitokinler, diğer otokrin ve parakrin mekanizmalardır. Bu mekanizmalar, üremiye bağlı hemodinamik yüklenmeden bağımsız olarak bir çok humoral faktörlerdeki değişikliklerle ilişkili olabilmektedir (47,48).

Kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkış zamanı önceden var olan kardiyak anormalliklerin yanı sıra böbrek hastalığının süresine, şiddetine ve tipine bağlıdır. Araştırmalar hastalarda henüz HD tedavisi başlamadan önce bile KBY'nin başlangıcında bu anormalliklerin mevcut olduğunu ve renal fonksiyonlardaki azalma ile hızla ilerlediğini ortaya koymuştur. Bir çalışmada GFR'si 50 ml/dk'nın üzerindeki hastaların %27'sinde, 25-50 ml/dk arası olan hastaların %31'inde ve 25 ml/dk'nın altında olan hastaların %45'inde SVH saptanmıştır (49).

Şekil 3. Duvar Stresi ve Hipertrofi Paternleri



SDBY'li hastalarda kardiyovasküler hastalık prevalansı, hastalar diyalize başladığında yüksek orandadır. Erişkin KBY hastalarda RRT başlangıcındaki hastalarda eko ile hastaların yaklaşık %74'ünde SVH'nin bulunduğu belirtilmiştir. Erken dönem böbrek yetersizliği ve SVH olan hastaların %65'inde ekzantrik hipertrofi vardır. Diyaliz başında SVH olan hastaların %42'sinde konsantrik hipertrofi, %44'ünde ekzantrik hipertrofi tespit edilmiştir. Başka çalışmada ise diyalize başlayan hastaların ancak %16'sında normal eko bulgularına rastlanmıştır (50-52)

Foley ve ark. çalışmasında olguların %74'ünde SVH, %32'sinde SV dilatasyonu ve %15'inde SV sistolik fonksiyon bozukluğu olduğu gözlenmiştir (35). Diyaliz hastalarında SVH ve mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda vardır.

Kanada'da diyaliz tedavisi başlangıcındaki 433 hastada yapılan ve SVH olan (hastaların %41'inde konsantrik SVH, %16 sistolik disfonksiyon) hastaların yıllık takipleri ile kalp yetersizliği gelişme süreleri incelenmiş, SV konsantrik hipertrofisi bulunan hastalarda ortalama 38 ay, SV dilatasyonu bulunanlarda ortalama 38 ay, sistolik disfonksiyonu bulunan hastalarda ise ortalama 19 ay olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar erken korunma ve müdahalenin gerekliliğini ortaya koymaktadır (49).

Çocuklardaki kardiyak hipertrofi nedenleri erişkin KBY'li hastalardakine benzerdir. KBY'li çocuklardaki çalışmalarda SVH prevalansının arttığı görülmüştür (26,35,53). Çocuklarda'da SVH böbrek yetmezliğinin hafif ve orta olduğu dönemlerde başlayarak böbrek fonksiyonları kötüleştikçe ilerlemektedir. Hafif veya orta dereceli böbrek yetersizliği olan çocukların yaklaşık %30'unda SVH'si saptanmıştır. Diyaliz tedavisi başlangıcındaki çocuk olguların %69-82'inde SVH'nin olduğu ve hastaların %40-75'inde SVH'nin diyaliz tedavisi boyunca devam ettiği gösterilmiştir (1,21). Retrospektif çalışmaların bir kısmında kan basıncı ve volüm kontrolü ile SVH'nin gerileyebileceği gösterilmiştir. Tersine veriler olsa da SVH'nin transplantasyon sonrası da devam ettiğine inanılır (21,53).

Onbeş yaşın altındaki KBY'li çocukların eko görüntülemesinde, HD yapılanların %51'inde, PD yapanların %29'unda ve transplantasyon yapılanların %22'sinde SVH saptanmıştır (55).

Mitsnefes ve ark. (56), evre II-IV KBY olan 25 çocukta SVH'ni sol ventrikül kitle indeksine (SVKİ) göre değerlendirmiş ve hastaların %24'ünde SVKİ'nin kontrol grubuna göre artmış olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmada SVKİ ile KBY evresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca kontrol grubuna göre KBY'li çocuklarda SV fonksiyon bozukluğu olduğu saptanmıştır. Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada, evre-V KBY'li hastalar diyaliz başlangıcında değerlendirilmiş, %69'unda SVH ve %83'ünde anormal sol ventrikül geometrisi tespit edilmiştir (21). Johnstone ve ark. (57) çalışmasında %22 oranında SVH bulunmuş ve SVH ile serum kreatinin değerleri arasında anlamlı ilişki saptamıştır.

Postmortem çalışmalar SDBY olan hastaların %50'sinden fazlasında SVH olduğunu göstermiştir (58). Küçük çaplı retrospektif çalışmalar diyaliz tedavisi alan genç hastalarda daha iyi kan basıncı ve volüm kontrolü ile SVH'de gerileme olabileceğini göstermiştir (21,59). Başka bir çalışmada ise diyaliz tedavisi alan çocukların 2 yıllık takibinde SVH'nin ciddi seyrettiği ve gerilemediği bildirilmiştir (60).

Çocukluk yaş grubundaki çalışmalarda, prediyaliz, diyaliz ve transplant hastalarında düşük hemoglobin düzeyi ile SVKİ arasında ilişki bulunmuştur. Çalışmalar hafif ve orta derece KBY'li ya da kronik diyalizdeki erişkin hastalarda aneminin düzeltilmesinin SVH'nin gerilemesine katkı sağlamadığını göstermiştir. Bu çalışmalarda hastaların anemisi sınırdan olup, çok ağır anemili hastalarda aneminin düzeltilmesinin SVKİ'ne nasıl bir fayda sağlayacağı bilinmemektedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, kronik diyaliz tedavisi alan hastalarda aneminin düzeltilmesi ile SVKİ'nde azalma sağlandığı gösterilmiştir (53,61-64).

Erişkin KBY'li hastalarda yapılan bir çok çalışmada PTH ile SVH arasında ilişki tespit edilmiştir. Evre II-IV KBY'li çocuklarda yapılan bir çalışmada artmış PTH düzeyi ile SVH derecesinin ilişkili olduğu bulunmuştur (64).

Erişkin hastalarda hipertansiyon SVH gelişimi ile direkt ilişkilidir. Sol ventrikül hipertrofisi ile kan basıncı arasındaki ilişki sadece SDBY'nde tespit edilmiştir. Sistolik kan basıncı (SKB) ve nabız basıncı diastolik kan basıncına (DKB) göre SVH ile daha yakın ilişkilidir. Bu durum KBY olan çocuklarda belirsizdir. (61,63). Prediyaliz KBY'li çocuklarda, ambulatuar kan basıncı izlemi (AKBİ) ile yapılan çok merkezli bir çalışmada kan basıncı ile SVKİ arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bu durum, hipertansiyonun erken evre KBY'deki SVH patogenezinde çok küçük bir rolü olduğunu desteklemektedir (53). Ancak prospektif yapılan çalışmalarda gece artan SKB değerlerinin SVKİ artışında bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu ise persistan ve kronik kan basıncı artışının SVH gelişmesinde önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir (60).

Sonuç olarak; SVH diyaliz programındaki hastalarda mortalite ve kalp yetersizliğinin güçlü ve bağımsız bir belirteçidir. Bu nedenle SVH'nin erken tanı ve tedavisi olası komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (13,15).

B. Sol Ventrikül Sistolik ve Diastolik Fonksiyon Bozuklukları

Sistolik disfonksiyonun sıklıkla erken kalp yetersizliği ve azalmış sağ kalım ile ilişkilendirildiği erişkinlere zıt olarak, KBY'li çocuklarda sol ventrikül sistolik fonksiyonları genellikle korunmuştur. KBY'li çocuklarda sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunurken diastolik fonksiyonlar hastaların büyük bir kısmında bozuktur. KBY'li çocuklarda, kardiyak fonksiyon anormallığının başlangıç bulgusu diastolik disfonksiyonlardır. Mitral akım velositesinin Doppler ile ölçülmesi, sol ventrikül diastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde en sık kullanılan metoddur (15). Goren ve ark. (65) bu metodu kullanarak diyaliz tedavisi alan

çocuklarda sol ventrikül relaksasyonunun (E/A oranı) kontrol grubuna göre azaldığını göstermişlerdir. Johnstone ve ark. (57) kronik periton diyalizi ve preterminal böbrek yetmezliği olan olan çocuklarda E/A oranının azaldığını tespit etmekle birlikte, bu hastaların hiç birinde E/A oranı anormal olarak kabul edilen 1'in altında değildi. Fakat transmitral Doppler akımı ve dolayısıyla E/A oranı, sol atrial basınç ve preload gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu durum hipervolemili ileri evre KBY hastaları için önemlidir. Bugün ise diastolik fonksiyonları değerlendirmede daha güvenilir bir yöntem olan doku Doppler görüntüleme (TDI) kullanıma girmiştir (15,66). Yapılan çalışmalar konvansiyonel eko'ya zıt olarak TDI sonuçlarının yüke daha az bağımlı ve daha doğru diastolik fonksiyon ölçümleri sağladığını göstermiştir (13,67). Bu çalışmalarda kronik diyaliz alan çocukların diastolik fonksiyonu hafif ve orta derecedeki KBY olan veya postransplant hastalara göre önemli ölçüde bozulmuştur. Diyaliz hastalarında bozulmuş diastolik fonksiyonlar anemi, hiperfosfatemi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ve SVH ile ilişkilendirilmiştir. Kronik böbrek yetersizliği olan çocuklarda diastolik disfonksiyonun klinik önemi bilinmemektedir. Bu hastalarda anormal diastolik fonksiyonun, sistolik disfonksiyon ve kalp yetersizliği gelişmesini gösterip göstermeyeceği ile ilgili prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır.

C. Sol Ventrikül Genişlemesi

Sol ventrikül genişlemesi özellikle SVH'sı olmayan hastalarda kötü prognoz belirteçidir. Sol ventrikül çapının duvar kalınlığına oranındaki artmanın nedenin hiperparatoridi, yaygın iskemik degisiklikler, kronik sıvı yükü veya yüksek akımlı arteriovenöz fistül olduğu düşünülmektedir (57).

D.Aritmi

KBY'li erişkin hastalarda disritmiye oldukça sık rastanılmaktadır. Ancak çocuk hastalarda bu oran oldukça düşük olup hayati önemi olan aritmilere çok az rastlanılır. Kronik diyaliz tedavisi alan çocuklarda KVS hastalığına bağlı ölümlerin yaklaşık %14'ünden aritmiler sorumludur (11). Aritmi gelişiminde SVH risk faktörleri arasındadır. Kronik böbrek yetmezliği ve SDBY olan çocuklarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artıran potansiyel neden düzeltilmiş QT (QTc)'i uzatan aritmilerin gelişmesidir. Ancak KBY ve SDBY'li çocuklarda uzamış QTc hakkında çok az bilgi vardır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada KBY'li çocuklarda uzamış QTc insidansı yüksek bulunmuştur (68). Bosch ve ark'nın çalışmasında çeşitli evrelerdeki KBY'li çocuk hastaların 24 saatlik Holter kayıtları

incelenmiş ve bu hastalarda hayati önemi olan ventriküler disritmilere rastlanmamıştır. Ancak bu hastaların yarısından fazlasında görülen geçici QT uzaması, yine de potansiyel olarak ölümcül olan ventriküler aritmi olasılığının uzak olmadığını gösterir (69).

E. Perikardiyal Hastalık

Perikarditin başlıca nedeni üremik toksinlerdir. Günümüzde sıklığı oldukça azalmıştır. Yine de diyaliz hastalarının %15-20'sinde hafif ve hemodinamik zararı olmayan perikardiyal efüzyon izlenmektedir. PD olan hastalarda HD hastalarından daha az sıklıkta perikardit oluşmaktadır. Bu durum, PD'nde orta büyüklükteki moleküllerin klirensinin daha fazla olmasına bağlanmıştır (69).

2.Vasküler Patolojiler

Vasküler hasar oluşumu ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon şeklindedir. Ateroskleroz süreci plak formasyonu veya ateroma oluşması ile kendini göstermektedir. Endotel hasarının başlangıcından sonra damar düz kaslarının proliferasyonu ve damar intimasında biriken depozitler, yağlı çizgi ve plak formasyonunu meydana getirerek intimada ateromalar oluşturur (15,70). SDBY olan çocuklarda subklinik ateroskleroza gösteren intimal plaklar rapor edilmiştir (18). Ayrıca SDBY'li çocuklarda koroner, aorta ve periferik damarlardaki kalsifikasyonun orta çaplı damar kalsifikasyonu ve arterioskleroz olduğu gösterilmiştir. Ateroskleroz, arteriosklerozun en yaygın görülen formudur. Arterioskleroz, arter damar duvarının kalınlaşması ve elastikiyetinde azalma ile karakterizedir. Arterioskleroz başlıca elastik damarlar olmak üzere tüm damarlarda sertliğe yol açar. Ateroskleroz ise daha çok damar intima ve mediasında kalınlaşma ile arteriosklerozdan farklıdır. Kronik böbrek hastalığında belirgin aterosklerotik hastalık bulunmadan arterioskleroz gelişebilir. Arterioskleroz sistolik kan basıncı ve nabız basıncı yüksekliğine sebep olur (15,71,72).

Vasküler kalsifikasyon önce düz kas hücrelerinin bulunduğu media da daha sonra aterosklerotik plağın bulunduğu intima tabakasında oluşmaktadır. KBY'de medial arter kalsifikasyonu kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir göstergesidir. Damar kalsifikasyonu arter duvarını sertleştirir, sol ventrikül hipertrofinin ve kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olur. Artmış CaxP değeri ve hiperfosfatemi vasküler kalsifikasyon için en önemli iki risk faktörüdür. Bunun yanında kalsifikasyon inhibitör proteinlerinin (fetuin-A gibi) azlığı, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanımı, kalsitriol tedavisi, hiperparatiroidi, diyaliz süresi, adinamik kemik hastalığı diğer risk faktörleri olarak

sayılabilir. Türkiye’den yapılan bir çalışmada SDBY olan 53 çocuk hastanın %15’inde koroner kalsifikasyon tespit edilmiş, diyaliz süresi, artmış kalsiyum alımı, yüksek serum fosforu, artmış CaxP değeri ve paratiroid hormon (PTH) ile kalsifikasyon arasında ilişki bulunmuştur (73). Başka bir çalışmada SDBY olan 20-30 yaş arası 16 hastanın 14’ünde koroner kalsifikasyon bulunmuş, hiperfosfatemi, artmış CaxP çarpımı ve artmış kalsiyum alımı ile kalsifikasyon arasında ilişki tespit edilmiştir (74).

2.2.5. Kronik Böbrek Yetersizliğinde Kardiyovasküler Sistemin Değerlendirilmesi

1.Öykü ve fizik muayene

Kalp yetersizliği ve aritmi ile ilgili öykü ve klinik bulgular sorgulanmalıdır. Kan basıncı takibi yakın yapılmalı gerekirse 24 saatlik kan basıncı ölçen cihazlar kullanılmalıdır.

2.Telekardiyografi ve elektrokardiyografi

Ventrikül hipertrofisi, ritim bozuklukları ve QT aralığının değerlendirilmesi için EKG çekilmeli, ritim problemi olanlarda 24 saatlik Holter izlemi yapılmalıdır.

3.Ekokardiyografi

Sol ventrikül yapı ve fonksiyonunun değerlendirilmesi için en yararlı tanı yöntemidir. Eko ile ölçülen SVKI, diyaliz öncesi değerleri diyaliz sonrası değerlerden yüksek olduğundan, görüntüleme hasta “kuru ağırlığında” iken yapılmalıdır.

M-mod eko ve 2B eko ile kalp boşlukları ve damarların çapları, septum ve serbest duvar kalınlıkları, kardiyak geometri, myokard ve kapakların hareketi, perikardiyal patolojiler ve sistolik fonksiyonlar değerlendirilir. Doppler tekniği ile kapakcıkların fonksiyonları, çeşitli bölgelerindeki basınç tayini, kalp debisi ve ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi edinilir.

KBY tanısı ile izlenen hastaların Eko incelemesinde kullanılan parametreler ve bu hastaların kardiyak fonksiyonlarında görülebilecek değişiklikler Tablo V ve VI’da özetlenmiştir (32).

Tablo V. KBY'li hastaların ekokardiyografik incelemesinde kullanılan parametreler

• Kardiyak boşlukların ve damar çaplarının M mode ile değerlendirilmesi	
-sol ventrikül iç çapı (diastolik, sistolik)	
-ventriküler septum ve arka duvar kalınlığı (diastolik, sistolik)	
-sol ventrikül kitle indeksi (g/m ²)	
-sol atriyum çapı (sistolik)	
-Aortik kök çapı (diastolik)	
-İnferiyör vena kava çapı	
-Perikardiyal effüzyon	
▪ Sistolik LV fonksiyonlarının değerlendirilmesi	▪ Diastolik LV fonksiyonlarının değerlendirilmesi
-M-Mode parametreleri (FS, mVcf, PEP/LVET, EPSS)	-M-mode parametreleri (IVRT, sol ventrikül tepe dolun hızı)
-2-D eko parametreleri (EF, SV, LVO)	-Doppler parametreleri (transmitral E-, A-dalgası, E/A oranı, IVRT)
-Doppler parametreleri (mean/peak AoAcc; AT/ET, LVO)	
FS:kısalma fraksiyonu, mVcf: sirküferansiyel liflerin kısalmasının ortalama hızı, PEP: preejeksiyon periyodu; LVET: sol ventrikül ejeksiyon zamanı, EPSS: e-nokta septal ayırımı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, SV: atım volumu, LVO: sol ventrikül atımı, AoAcc: aortik hız akselerasyonu, AT: akselerasyon zamanı, ET: ejeksiyon zamanı, IVRT: izovolumik relaksasyon zamanı, E dalgası: erken diastolik dolun, A dalgası: geç (atriyal kontraksiyon) dolun	

Tablo VI. KBY'li Hastalarda Kardiyak Yapı ve Fonksiyonlardaki Değişiklikler

Hipersirkülasyon	Artmış kardiyak indeks Artmış LVDD Artmış LAD Artmış EF
Hipervolemi ve dilatasyon	Artmış inf.vena kava çapı Artmış LAD Artmış LVDD/LVSD
Sol ventrikül hipertrofisi	Artmış PW kalınlığı Artmış IVS Artmış LV kitlesi
Sol ventrikül disfonksiyonu	
Sistolik	Azalmış FS Azalmış mVcf Azalmış EF Artmış PEP/LVET
Diastolik	Azalmış E/A Artmış diastolik volüm basıncı ve çapı Artmış IVRT Artmış DT
LVDD: sol ventrikül diastol çapı, LAD: sol atriyal çap, EF: ejeksiyon fraksiyonu, LVSD: sol ventrikül sistol çapı, PW: arka duvar, IVS: interventriküler septum, LV: sol ventrikül, FS: kısalma fraksiyonu, mVcf: sirküferansiyel liflerin kısalmasının ortalama hızı, PEP: preejeksiyon süresi, LVET: sol ventrikül ejeksiyon zamanı, E dalgası: erken diastolik dolun, A dalgası: geç (atriyal kontraksiyon) dolun, IVRT: izovolumik relaksasyon zamanı, DT: deselerasyon zamanı	

2.2.6. Sol Ventrikül Sistolik Yapı ve Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Bazı Eko Parametreleri

1. Sol Ventrikül Kütle (SVK): Çoğu eko cihazında kayıtlı olan Teichhloz formülü ile M-mod kayıtlarda yapılan ölçümlerle otomatik olarak hesaplanmaktadır. LV kütle indeksi (SVKI) = $SVK/h(\text{boy})^{2.7}$ formülü ile hesaplanmaktadır. SVKI'nin erkek çocuklarda $39.36 \text{ gr/m}^{2.7}$, kız çocuklarında $36.88 \text{ gr/m}^{2.7}$, erişkinlerde ise $51 \text{ gr/m}^{2.7}$ 'nin üstünde olması sol ventrikül hipertrofisi olarak kabul edilir (75).

2. Rölatif Duvar Kalınlığı (RWT): Hipertrofi kriteri olarak tanımlanmıştır. $RWT = (IVSTd + LPWTd) / LVIDd$ formülü ile hesaplanır. $RWT > 0.41$ olması anormal olarak kabul edilir.

RWT'ye göre kardiyak geometri tahmin edilir. RWT ve SVKI normal ise kardiyak geometri normal, SVKI normal ve RWT artmış ise simetrik yeniden yapılanma (konsantrik remodelling), SVKI artmış ve RWT normal ise eksantrik, her iki değerde artmış ise konsantrik hipertrofi olarak tanımlanır (76).

3. Myokardiyal Performans İndeks (Tei indeksi): Kalp yetersizliğinde sıklıkla sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğu birlikte bulunur. EF ölçümü tek başına bu hastaların klinik seyirleri hakkında bilgi vermez. Ventrikülün şekil değişiklikleri veya endokard sınırının tam belirlenemeyişine bağlı olarak doğru ölçülemeyebilir. Diastolik disfonksiyonu tespit etmede yardımcı olan mitral doluş akım hızları da karışabilir. Çünkü bu hızlar ön ve ard yük değişiklikleri ile taşikardiden belirgin şekilde etkilenirler. Kardiyak fonksiyonları değerlendirirken tek tek zaman aralıkları Doppler akım profillerinden kolaylıkla elde edilseler bile kalp hızı ve yüklenmelere duyarlı oldukları için klinik kullanımları sınırlıdır. Bu yüzden Tei ve arkadaşlarının önerdiği MPI bu zorlukları ortadan kaldıracak bir metod olarak klinik kullanıma girmiştir. $MPI = (ICT + IRT) / ET$ formülü ile hesaplanır. Normali 0.39 ± 0.05 'tir ve 0.50 'yi geçerse anormal kabul edilir.

MPI'nın birçok pratik yönü vardır:

- 1 – Klasik Doppler ölçüm teknikleri ile kolaylıkla elde edilir.
- 2 – Geniş bir yelpazede hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösteren değer tablosu vardır.
- 3 – Kalp hızı ve KB'na göre normalize etmeye gerek yoktur.
- 4 – Ventriküllerin geometrik şekline bağımlı değildir.
- 5 – Hem sol, hem de sağ ventriküle uygulanabilir.
- 6 – Hem sistolik, hem de diastolik performansı kapsar.

MPI global ventrikül fonksiyonunu göstermede basit, kantitatif ve non-geometrik bir indekstir. Kalp hızından bağımsızdır, çocuklar ve erişkinlerde kolaylıkla elde edilebilir (77,78).

4. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonu: Ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (FS) ve sistolik zaman aralıkları ile değerlendirilir.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): Kalbin kasılması ile LV hacminde oluşan değişikliklerle ilişkilidir. Normali EF %56-78 arasındadır.

Kısalma fraksiyonu (FS): Sol ventrikül konsantrik kasılıyorsa ve bölgesel duvar hareket anormalliği yoksa güvenilir bir yöntemdir. Basıç ve hacim yükü, miyokard hastalıkları ve kardiyotoksisite gibi LV zarar veren durumlarda azalır. Normal sınırı %28-44 arasındadır.

5. Sol Ventrikül Diastolik Fonksiyonu: Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KKY vakalarının yaklaşık % 30 kadarında sol ventrikül EF'nu normal bulunmasına rağmen KKY kliniğinin ortaya çıktığı belirlendi. Bu hastalarda izole bozulmuş veya gecikmiş miyokardiyal relaksasyona bağlı primer diastolik kalp yetersizliği (DKY) teşhisi konmaktadır. Kalp yetersizlikli olguların yarıya yakınından izole diastolik disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır. Diastolik fonksiyon göstergeleri yaş, ön yük, ard yük, aritmi, arteriyal kan basıncı gibi birçok faktörden etkilenir. DKY olan hastalarda diastolik fonksiyonu değerlendirmek için transmitral akım velositeleri (E ve A dalgaları, E/A oranı), mitral deselerasyon zamanı, pulmoner venöz akım hızı, akım yayılım hızları ve miyokardiyal akım hızları belirlenir. Bunları TDI ile belirlemek yaş ve yüklenme durumlarının etkilerini azaltır.

Doppler Eko ile SV diastolik fonksiyonlarının belirlenmesi sol ventrikül doluşu sırasında mitral kapaktan geçen akım hızının ölçülmesi temeline dayanır. Mitral akım trasesi 2 kısımda oluşur. E dalgası erken ventriküler doluşu, A dalgası ventrikül doluşunun geç evresi olan atriyal kontraksiyonu gösterir. Normal kişilerde erken diastolik akım velositesi geç diastolik akım velositesinden daha fazladır ($E/A > 1$). E/A oranı ≤ 1 olduğunda diastolik fonksiyon bozulmuş kabul edilir. Izovolümik relaksasyon (IVRZ) zamanı aortik kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Uzmanmış IVRZ miyokardiyal relaksasyonun sensitif bir göstergesidir. Deselerasyon zamanı (DZ) erken diastolik doluşu ne kadar hızlı sonlandığını gösterir. E dalgasının tepesinden E dalgasının inen kolunun bazali ile bulunduğu noktaya kadar geçen zaman aralığıdır. Sol ventrikül kompliyansı azaldıkça kısalır. Ortalama sol atriyum basıncı ile DZ arasında ters ilişki vardır.

Doku Doppler grafi (TDI) ile mitral akım PW Doppler hızları henüz değişmemişken diastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilmektedir. Ölçümlerde lateral anulus ve septal anulus ile birlikte değerlendirilmesi önerilir. Diastolik fonksiyon bozukluğu önce septumu etkilemektedir. TDI ile ölçülen ölçülen anuler hız, özellikle sol ventrikül disfonksiyonlu olgularda ön yük değişikliklerinden konvansiyonel PW Doppler'e göre daha az etkilenir. TDI incelemesiyle elde edilen sonuçların ön yükten etkilenmemesi diastolik fonksiyonların yorumlanmasında bir avantaj olarak belirtilmektedir. TDI inceleme ile MPI'nin belirlenmesinin, pulse Doppler ile ölçülene göre avantajı, kontraksiyon ve relaksasyonun aynı kardiyak siklusta hesaplanabilir olmasıdır (66,74-79).

7. Sol Ventrikül Dolu Basıncının Tahmini

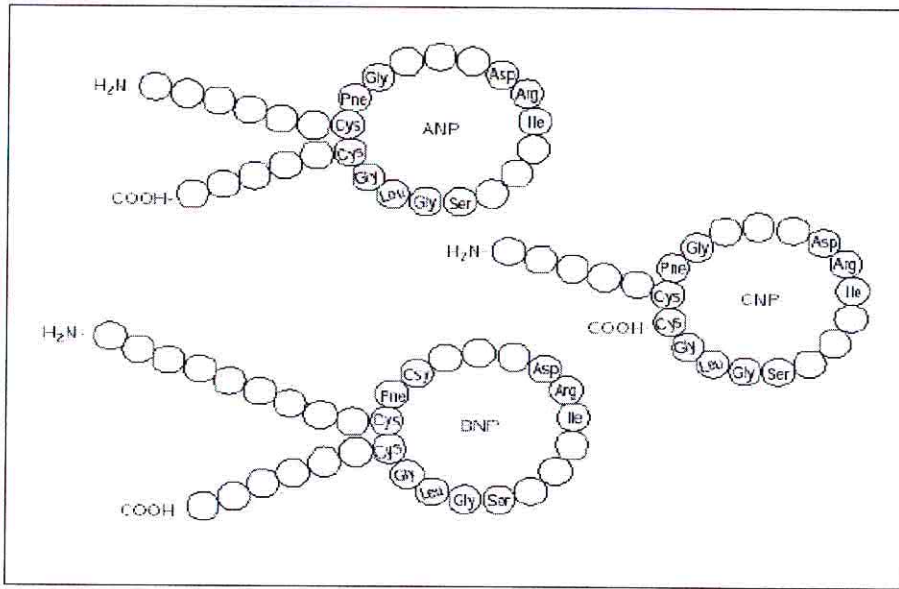
Geleneksel PW Doppler ile ölçülen mitral E hızı hem relaksasyon hemde sol atriyal basınçtan etkilenmektedir. TDI ile ölçülen Em hızı ise sol ventrikül relaksasyonunun güvenilir bir indeksidir. Teorik olarak relaksasyonun etkisi için bir düzeltme yapıldığında E/Em oranı invazif olarak saptanan sol ventrikül dolu basıncı ile iyi bir korelasyon gösterir. E/Em oranı EF'den bağımsız olarak sol ventrikül diastol sonu basıncı ile koreledir. E/Em oranı 15 olması %100 özgüllük ile sol ventrikül dolu basıncının yüksek olduğunu, E/Em oranı ≤ 8 olması %85 özgüllükle dolu basıncının normal olduğunu gösterir. Em hızı ve E/Em oranı hem kardiyak hastalığı olanlarda hemde sağlıklı olgularda kardiyak mortalitenin öngördücüsüdür. Mitral Am hızı ise sol ventrikül diastol sonu basıncı ile ters ilişki gösterir. Am < 5 cm/sn olması kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlar ve kardiyak ölümü öngördücüsü olarak gösterilmiştir (76).

2.3 NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Natriüretik peptidler kan basıncı ve sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde etkin bir hormon sınıfıdır. Bunlar; Atrial/ A tipi Natriüretik peptid, Brain/ B tipi Natriüretik peptid, C tipi Natriüretik peptid ve D tipi Natriüretik peptid olarak sınıflandırılır (80).

2.3.1.Molekül Yapıları

Natriüretik peptidlerin 17 aminoasidi ortaktır. Her biri iki sistein aminoasiti arasında oluşmuş disülfid bağı içeren ortak yüzük yapısına sahiptir.



Şekil 4: Natriüretik Peptidlerin Yapısı (Belirtilen aminoasitler her üç peptidde ortaktır)

Atrial / A tipi Natriüretik Peptid (ANP): Atriyal natriüretik peptid 28 aminoasit (aa) içeren bir polipeptid olup esas olarak atriyal kas hücrelerinde üretilir. Atriyal duvar gerginliği ANP salınımı için primer uyarıcıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventrikül hipertrofisi durumunda az miktarda ventrikül dokusundan da üretilir. NT-ANP, ANP'ye göre daha kararlı serum düzeyine sahiptir. Dolaşımdan endopeptidazlar veya toplayıcı reseptörler tarafından endositoz yolu ile uzaklaştırılır (80-83).

Brain / B tipi Natriüretik Peptid (BNP) : Otuz iki aminoasit içeren polipeptid yapısında bir nörohormondur. BNP volüm ve basınç yükünün neden olduğu duvar gerilimine yanıt olarak özellikle ventriküllerden, az miktarda atriumlardan salgılanır. Diğer NP'lerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir. ANP'ye göre

granüllerde depolanması daha azdır. ANP'ye benzer şekilde dolaşımdan uzaklaştırılır. BNP'nin plazma seviyesi ANP'den daha fazla, yarılanma ömründe daha uzundur (20 dk). BNP sentez yan ürünü olan N-Terminal proBNP (NT-proBNP) BNP'den daha kararlı ve daha uzun yarı ömre (60-120 dk) sahiptir (80-83).

Tablo VII. ANP ve BNP'nin Klinik Özellikleri

Özellikler	ANP	BNP
Kardiyak kaynak	Atrium	Atrium, ventrikül
Atrial granüllerde depolanma	+++	+
Bazal kardiyak sekresyon	++	+
Duvar gerilimine gen transkripsiyonu cevabı	hızlı	yavaş
Kalp yetersizliğinde artmış plazma düzeyi	+	+++

C tipi natriüretik peptid (CNP): Vasküler endotelial hücrelerden salınan 22 aa içeren natriüretik peptiddir. Damar duvarı üzerinde lokal antiproliferatif ve vazodilatör etkisi olduğu gösterilmiştir. Kalp yetersizliğindeki rolü tam olarak bilinmemektedir (84).

D tipi natriüretik peptid (DNP) (Dendroaspis) : Son keşfedilen natriüretik peptiddir. Son yıllarda DNP benzeri bir peptid insan plazma ve atriumundan izole edilmiştir. ANP ve BNP benzeri etkileri vardır. İnsan patofizyolojisi üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir (85).

2.3.2.Natriüretik Peptidlerin Fizyolojik Etkileri

Natriüretik peptidler (NP) natriürez, diürez ve RAAS inhibisyonu ile ekstrasellüler sıvı hacmini azaltırlar. Vasküler vazodilatasyon yaparak kan basıncını (ard yük) ve ventrikül ön yükünü azaltırlar. Miyokardiyal iskemi ve hasar sonrası miyokardiyal proliferasyonu ve hipertrofik cevabı sınırlarlar. Merkezi ve periferik sempato- inhibitör etkileri de vardır.

Natriüretik peptidler fizyolojik etkilerini natriüretik peptid reseptörleri (NPR) üzerinden yaparlar. Üç tip NPR tanımlanmıştır. NPR-A ve NPR-B natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerinden sorumlu iken NPR-C ise bu peptidlerin dolaşımdan temizlenmesinden sorumludur. Her üç tip reseptör böbrek, böbrek üstü bezi, kalp, düz kas ve santral sinir sisteminde bulunur. NPR-A ve NPR-B transmembranöz yerleşirler. Guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini arttırlar. cGMP'nin

güçlü vazodilatör etkisi vardır. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya, CNP ise NPR-B'ye bağlanarak etki eder.

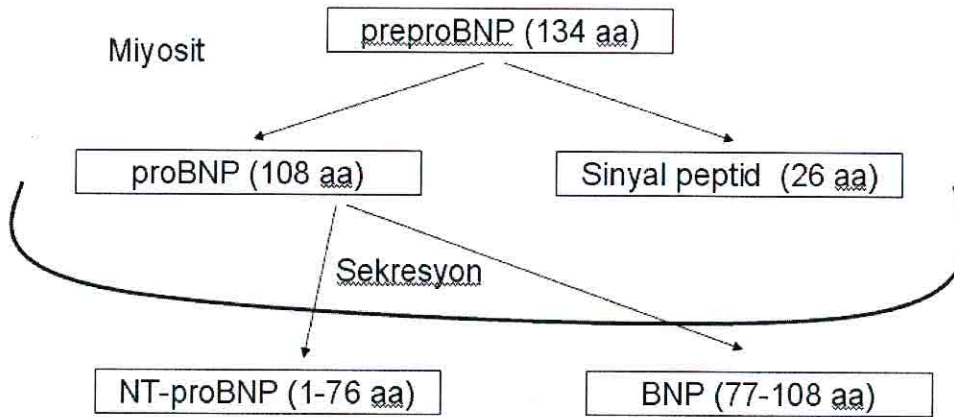
Natriüretik peptidler NRP-C'den başka nötral endopeptidaz (NEP) denilen ve transmembranöz yerleşimli enzimler tarafından da yıkılır. Etkilerini NP'lerdeki yüzük yapının disülfid bağımlı kırarak gösterirler. Vasküler endotel ve düz kas hücreleri, myositler, renal tübüler epitel, akciğer ve beyin parankimi gibi pek çok dokuda NEP yaygın olarak bulunur. Ancak renal tübüler NEP'ler NP metabolizmasında en önemli role sahiptir.

NEP ve NPR-C'ye afinitesi en düşük olan BNP'nin yarı ömrü diğer NP'lerden daha uzundur (43). ANP 3 dk'da BNP 20'da dk yıkılır. NT-proBNP ise BNP den farklı olarak nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından yarı ömrü 2 saattir (84-86).

3.2.3. BNP ve NT-proBNP

1980'li yıllarda Domuz beyninden izole edildiğinden brain natriüretik peptid adını almıştır. BNP volüm ve basınç yükü sonucunda artmış duvar gerilimine yanıt olarak atrium ve özellikle ventrikül kaynaklı miyositlerden salgılanır.

BNP'yi kodlayan gen 1. kromozomun distal kısmındadır. Bu gen prohormon olan 108 aa'lık proBNP'yi kodlar. Myositler içinde 134 aa'den oluşan pre-proBNP'den 26 aa'lık bir sinyal peptidinin ayrılması ile 108 aa'lık proBNP oluşur. Özellikle ventrikül duvar gerilimi ve volüm yükünün artmasıyla ProBNP aktif hormon olan 32 aa'lık BNP ve inaktif metaboliti olan 76 aa'lık NT-ProBNP'ye parçalanır. ProBNP'nin parçalarına ayrılması salgılanma sırasında mı yoksa salgılandıktan sonra serumda mı gerçekleştiği bilinmemektedir (80-83).



Şekil 5. BNP'nin kalp kası hücresinden sekresyonu

BNP sentez ve salgılanmasının akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde olur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. İlk 60 dakika içinde atrial BNP, birkaç saat içinde ventriküler BNP salınır. BNP'nin ANP'ye göre granüllerde depolanması daha azdır. BNP'nin serum düzeyinin dalgalanmalar göstermediği, sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir.

BNP ve NT-proBNP'nin plazma düzeyleri birbirine paraleldir. Ancak NT-proBNP nötral endopeptidazlarla yıkılmadığından yarılanma ömrü daha uzun ve ölçümü daha kolaydır. NT-proBNP düzeyi serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenir. Ayrıca enzim inhibisyonu yapan ilaç kullanan hastalarda NT-proBNP ölçümü BNP'ye göre daha güvenilirdir. Kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçümündeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-proBNP düzeyleri kullanılmaktadır. BNP ve NT-proBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda kalp yetersizliği tanısında NT-proBNP'nin BNP'e göre daha yüksek spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. BNP ve NT-proBNP'yi ayıran özellikler Tablo VIII'de verilmiştir (80-86,91).

Tablo VIII. BNP ve NT-proBNP'yi Ayıran Özellikler

Özellik	BNP	NT-proBNP
Moleküler ağırlık ve aminoasit	3.5 kilodalton ve 32 aa	8.5 kilodalton ve 76 aa
Aktivite	Biyoaktif	Biyolojik olarak inaktif
Ort. normal plazma düzeyi	7.4 pg/ml	36.6 pg/ml
Normal plazma aralığı	5-50.3 pg/ml	7-163 pg/ml
Plazma yarı ömrü	22 dakika	120 dakika
Klirens	Nötral endopeptidaz	Renal
Akut hemodinamik dalgalanmalara sensitivitesi	< ANP	<BNP
Anlamli hemodinamik değişiklikleri yansıtma zamanı	Yaklaşık 2 saat	Yaklaşık 12 saat
Yaşla artış	+	++++
KKY tanısı için onaylanan cut off değeri(erişkinler için)	100 pg/ml	125 pg/ml (<75 yaş) 450 pg/ml (>75 yaş)

2.3.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri

BNP'nin natriüretik, diüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur. Afferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile GFR'yi artırır. Proksimal tübüldeki Anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır.

Damar duvarı düz kasında gevşeme yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda kardiyak ön yük ve ard azalır. Kardiyak myositlerde gevşemeye neden olarak miyokarda fibrotik ve proliferatif süreci önler. Antimitojenik etkileri ile ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder. Tablo IX'da BNP'nin fizyolojik etkileri özetlenmiştir (90-92).

Tablo IX. BNP'nin Fizyolojik Etkileri

1. Glomerular filtrasyon hızını artırır.
2. Medüller toplayıcı tübül üzerinden renin ve aldosteron sekresyonunun inhibisyonu.
3. Natriürez-diürez (Diüretiklerden farklı olarak glomerüler filtrasyon oranını azaltmaz ve hiponatremiye neden olmaz)
4. Düz kas relaksasyonu.
5. Hipotansiyon.
6. Düz kas proliferasyonunu ve miyokarda fibrozisi engeller.
7. Otonomik sinir sistemi regulasyonu (Servikal ganglionlarda reseptörü vardır).
8. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonunu engeller, trombozu azaltır.
9. Kor pulmonale olgularında pulmoner vazodilatasyon sağlar.

2.3.5. BNP ve NT-proBNP'nin Klinikte Kullanımı (92-105)

BNP ve NT-proBNP klinik uygulamalarda erişkin hastalarda;

- Kalp yetersizliği tanısı, izlemi ve prognozun belirlenmesinde
- Semptomatik ve asemptomatik ventrikül disfonksiyonunun tanısında
- Miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonu ve prognozun belirlenmesinde
- Sağ ventrikülle ilişkili hastalıklarda
- Pulmoner arter hipertansiyonu izleminde
- Acil servise dispne yakınması ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında
- Klasik tedavilere cevap vermeyen kalp yetersizliğinde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır

BNP ve NT-proBNP klinik uygulamalarda pediatrik kardiyojide;

- Kalp yetersizliği tanısı ve takibinde
- Dilate kardiomyopati ve miyokarditli hastaların tanı ve izleminde
- Konjenital kalp hastalıklarının takibinde
- Sol-sağ şanlı konjenital kalp hastalıklarında cerrahi zamanının tayininde
- Obstirüktif kalp hastalıklarının tanı ve takibinde
- Kalp ve akciğer hastalıklarına bağlı takipnenin ayrımında
- Kalp transplantasyonu yapılan hastaların izleminde
- Kawasaki hastalığı ve diğer inflamatuvar kalp hastalıklarının tanı ve izleminde
- Kemotörpatik ilaçlara bağlı gelişen kardiyotoksisitenin takibinde kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

2.3.6. BNP ve NT-proBNP Düzeyini Etkileyen KVS Dışındaki Nedenler

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri kalp hastalıkları dışında aşağıdaki durumlardan etkilenebilir (91);

A) Artmış sıvı volümü

► Böbrek yetersizliği

► Asitli hepatik siroz

► Primer hiperaldesteronizm

B) Natriüretik peptidlerin azalmış renal klirensi

► Böbrek yetersizliği

C) Natriüretik peptidlerin yapımını uyaran durumlar

► Paraneoplastik sendromlar

► Hipertiroidi ile giden tiroid hastalıkları

► Hipoksi

► Dolaşımda artmış glukokortikoid fazlalığı, Cushing Sendromu

► Subaraknoid kanama

2.4. NATRİÜRETİK PEPTİDLER VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM

BNP ve ANP kardiyovasküler sistemle yakın ilişkidir. BNP ve ANP fizyolojik olarak aktif, N-terminal fragmanları ise inaktif formlardır. Plazma seviyelerinin kardiyak dekompanse durumu birebir yansıttıkları bilinmektedir (80-85). BNP ve NTproBNP diğer natriüretik peptidlere göre hemodinamik durumu yansıtmada daha sensitif ve spesifiktir. NTproBNP'nin yarılanma ömrü 2-3 saat, BNP'nin yarılanma ömrü ise yaklaşık 20 dakikadır. Bu süreçler hemodinamik değişikliklerin NTproBNP ile her 12 saatte bir, BNP ile her 60 dk bir değerlendirilebilmesine olanak sağlar. BNP'nin yarılanma ömrünün daha kısa olması nedeniyle hemodinamik durumu daha net gösterir. NTproBNP'ye oranla renal fonksiyonlardan daha az etkilenir (90,106).

Natriüretik peptidlerin hemodinamik ve nörohümorale etkileri vardır. BNP glomerüler kan akımı ve GFR'yi bozmadan direkt renal sistem üzerine etkiyle natriürez ve diürez artırır. Anjiotensin II, Norepinefrin ve Endotelin gibi kalp yetersizliğinin patogeneğinde aktif rol oynayan vazoaktif ajanları baskılayarak antimitojenik ve antiproliferatif özellik gösterirler. Sistemik venöz ve arteriyel vazodilatör özelliğiyle ön ve ard yükü azaltır. Koroner

vazodilatasyon ile koroner kan akımını arttırarak kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkiler yaparlar. Kalp hızını ve miyokardiyal oksijen tüketimini değıştirmezler (106-108).

Natriüretik peptidlerin, hemodinamik değışikliklerden etkilenmesi ve primer salınım yerlerinin atrium ve ventrikül miyokardı olması nedeniyle, özellikle kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır.

2.4.1. Kalp Yetersizliği ve Natriüretik Peptidler

BNP'nin klinik kullanımıyla ilgili en fazla kalp yetersizliği olgularında çalışmalar yapılmıştır. Kalp yetersizliği olan erişkin hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin ventriküler disfonksiyonun şiddetiyle doğru orantılı olduğu belirlenmiştir (5,109,110). KKY'li hastalarda klinik stabil hale geldikten sonra BNP ve NTproBNP düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (97). Kalp yetersizliği tedavisinin NTproBNP düzeyini göre verilerek yapılmasının klasik tedavilerden daha üstün olduğu bildirilmiştir (111). Birçok çalışmada BNP düzeylerinin NYHA fonksiyonel sınıflama, SV ejeksiyon fraksiyonu ve SV diastolik disfonksiyonun derecesine paralel artış gösterdiği saptanmıştır (108).

Avrupa Kalp Cemiyeti'nin (ESC) 2005 yılında yayınladığı kalp yetersizliği kılavuzunda; BNP'nin, eko ve klinik olarak saptanan kalp yetersizliği ile yüksek derecede korelasyon göstermesi üzerine, ACC/AHA ve ESC kılavuzlarında kalp yetersizliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır. ACC/AHA'nın kalp yetersizliği kılavuzunda acil servise dispne nedeniyle başvuran hastalarda kalp yetersizliği tanısı kuşkulu ise BNP bakılması önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi A). ESC ise KKY tanısında BNP'ye daha çok önem verip, algoritmada ön sıralarda kullanılmasını önermektedir (7,9).

Dispne nedeni ile acil servise başvuran hastalarda tanısız amaçla BNP kullanımına ilişkin en büyük çalışma 'Breathing Not Properly Multinational Study' çalışmasıdır. Bu çalışmada acil servise nefes darlığı şikayeti ile başvuran 1586 hastada ölçülen BNP düzeylerinin KKY tanısını koymada başarılı olduğu saptanmıştır. BNP için sınır değer 100 pg/mL olarak belirlendiğinde BNP ölçümünün KKY tanısını koymada %91 duyarlılık, %76 özgüllük ve %89 negatif öngördürücü değere sahip olduğu belirlenmiştir (106). "The ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department" (PRIDE) çalışmasında ise akut kalp yetersizliğinin dışlanmasında %99 oranında bir prediktif değere ulaşılmıştır (92).

BNP ve NTproBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda KKY tanısında NTproBNP'nin BNP'e göre daha iyi spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (4). NYHA sınıflamasına göre sınıflandırılan erişkin hastaların BNP ve NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında evre arttıkça NTproBNP düzeyindeki artışın BNP'e göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (5,112). Kalp yetersizliği tanısı ile takip edilen erişkin hastalarda yatırılarak izlenen veya eksitus olan olguların NTproBNP düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiş, NTproBNP düzeylerinin prognoz ve klinik izlemde iyi bir belirteç olduğu iddia edilmiştir (6). Bay ve ark. (88) yetişkinlerde BNP ve NTproBNP düzeylerinin semptomatik ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonda arttığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada tedaviden sonra sol ventrikül dolma basıncındaki azalmayı yansıtacak şekilde serum düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir.

Natriüretik peptidler ile KKY arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda varılan genel sonuç; BNP ve NTproBNP'nin kalp yetersizliği için majör ve bağımsız bir prediktör olmaları ve akut kalp yetersizliğinin saptanmasında ekokardiyografik olarak değerlendirilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)'ndan üstün ve bağımsız olduğudur (6,109-112).

Çocuk hastalarda yapılan çalışmalar;

BNP düzeyleri erişkinlerde KKY'nin prognozunu ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Kalp yetersizliği olan çocuk ve adolesanlarda NP'lerin kullanımı ve önemi yeni araştırılmaya başlanmıştır.

Klinik olarak KKY tanısı almış ve/veya eko ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş çocuk hastalarda serum NTproBNP düzeylerinin kontrol gruba göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Mir ve ark. (113) sol ventrikül EF'nun düşüklüğü ile paralel olarak NTproBNP düzeylerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Nasser ve ark. (89) miyokardit ve kardiyomiyopatisi olan çocuklarda persistan sol ventrikül disfonksiyonu tanısında NTproBNP'nin güvenilir bir belirteç olduğunu, NTproBNP düzeyinin eko ve klinik skor ile uyumlu olduğunu rapor etmişlerdir.

Tan ve ark. (114) KKY ön tanısı ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen 82 çocuk hastada BNP düzeyi ile KKY arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak araştırmışlardır. Bu çalışmada BNP'nin prognozu öngörmede etkili olduğunu ve BNP plazma düzeyi 760 pg/ml'den fazla olan olguların yoğun bakım ünitesine yeniden yatış ve ölüm risklerinin daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Yapısal kalp hastalığı olan infant ve çocuklarda yapılan bir çalışmada kalp hastalığı olan olgularda NP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (115). Kalp hastalığına sekonder solunum sıkıntısı olan infantların plazma NTproBNP düzeyleri, akciğer problemine sekonder solunum sıkıntısı olanlara ve normal olgulara kıyasla belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu araştırma NTproBNP düzeylerinin, solunum sıkıntısını ortaya çıkaran sisteme göre farklı bulunabileceğini göstermiştir (116).

Koulouri ve ark.(98) respiratuar hastalık bulguları ile başvuran, pnömoni, bronşiolit, astım gibi tanılar alan 51 infant ve çocukta, serum BNP düzeylerinin kalp yetersizliğine bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş olanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bulguları benzer fakat tedavileri farklı olan bu iki klinik tablonun hızlı ve noninvaziv bir yöntem olan serumda BNP ve NTproBNP düzeylerinin ölçümü ile ayırt edilebileceği öngörülmüştür.

Sol ventrikül EF'nu azaldıkça ve sağ ventrikül sistolik basıncı arttıkça BNP düzeyi artmaktadır. NT-proBNP düzeyleri akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun ayırt edilmesinde yardımcı olmaktadır. Plazma BNP düzeyi, soldan sağa şanlı kardiyak lezyonlarda şant volümü ile korele bulunmuştur (102,117). Ventrikuler septal defektli (VSD) çocuklarda plazma BNP düzeyleri pulmoner-sistemik akım oranı (Qp/Qs), ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner-sistemik direnç oranı ile korele bulunmuştur (106). Kunii ve ark. (99) ile Suda ve ark. (100) çocuk hastalardaki serum BNP düzeylerindeki yükselmenin ASD'li hastalarda Qp/Qs oranı ve sağ ventrikül end diastolik volümü ile, PDA'lı ve VSD'li hastalarda Qp/Qs oranı ve sol ventrikül end diastolik volümü ile paralellik gösterdiğini belirlemişlerdir. Nir ve ark. (102) belirgin soldan sağa şantı olan hastalarda NTproBNP düzeylerinin yüksek olduğunu, yüksek basınçlı şantı olan hastaların (VSD, PDA gibi) düşük basınçlı şantı olan hastalardan (ASD gibi) daha yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir.

Muta ve ark. (103) ASD'li hastalarda yüksek buldukları ANP ve BNP düzeylerinin defektin transkateter kapatılmasından 3 ay sonra kontrol grubundaki değerlere indiğini göstermişlerdir. Puddy ve ark. prematür bebeklerde BNP'nin PDA'sı olanlar ile olmayanların ayırt edilmesinde kullanılabileceğini iddia etmişlerdir (104).

Akut Kawasaki hastalığı olgularında BNP düzeyi hem akut viral enfeksiyonu olan hastalardan hem de Kawasaki hastalığı iyileşme döneminde olan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (118). Ayrıca BNP ve NTproBNP'nin obstruktif lezyonlarda, primer

pulmoner HT veya pulmoner hipertansiyona sekonder sağ ventrikül disfonksiyonunda, Fontan operasyonundan sonra görülen kompleks tek ventrikül lezyonlarında hastalığın varlığı ve ciddiyetinin bir göstergesi olarak kullanılabilceği önerilmektedir (101,119). Ek olarak serum NP düzeyi kardiyak nedenli ölüm, hastaneye yatış, transplantasyon listesine girme ve açık kalp ameliyatı sonrası prognoz gibi konularda yol gösterici olarak kullanılabilir (120).

2.4.2. BNP ve Ani Kardiyak Ölüm (AKÖ)

Birçok yazar tarafından BNP'nin ventrikül dolum basıncı, ventrikül dilatasyonu ve ventrikül gerillimi doğru bir şekilde gösterdiğinden ventriküler aritmi ve AKÖ riskini belirlemede en kuvvetli belirteç olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki özellikle Berger ve ark. tarafından yapılan EF'si %35'in altında ve fonksiyonel sınıfı NYHA I-II düzeyinde olan 452 KKY hastasının dahil edildiği bir çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmada BNP AKÖ'ü gösteren bağımsız bir parametre olarak saptanmıştır. Araştırmacılar yüksek ve düşük ani kardiyak ölüm riski sınıflaması için BNP sınır değerini 130 pg/ml olarak belirlemişlerdir. BNP düzeyi 130 pg/ml'nin altında olan 110 olgudan yalnızca %1'inde AKÖ gözlenirken, bu oranın BNP'si 130 pg/ml'nin üzerinde olan grupta % 19 olarak saptanmıştır (82).

2.4.3. BNP'nin tedavide kullanımı (NESİRİTİD)

Nesiritid rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir BNP'dir. Akut dekompanse KKY'li hastalarda semptom ve bulgularının iyileştirilmesinde kullanılmak üzere 2001 yılında FDA tarafından onay almıştır (91).

Son yıllarda Nesiritid'in klasik tedaviye cevap vermeyen KKY'li veya düşük kardiyak output sendromlu bebek ve çocuklarda kullanılabilceği rapor edilmiştir (105). Dekompanse KKY olan 32 çocuk hastaya verilen Nesiritid infüzyonu sonrasında hastalardaki kalp yetersizliği bulgularında klinik ve labratuvar açıdan anlamlı düzelmeler olduğu bildirilmiştir (121). Sindirim sisteminde yıkıldığından ağız yoluyla kullanılmamaktadır. Nesiritid infüzyonundan sonra plazma BNP ve cGMP düzeylerinin arttığı, natriürez ve diürezin gerçekleştiği belirlenmiştir. Diüretiklerden farklı olarak GFR ve böbrek kan akımını azaltmadığından RAAS aktive olmamaktadır.

Kalp yetersizliği olan 7 erişkin hastaya Nesiritid verildikten sonra sistemik vasküler direnç, pulmoner kapiler basınç (PWP) ve sağ atrium basıncının düştüğü, kalp debisinin, idrarda sodyum ve klor atılımının arttığı görülmüştür (107).

Bu özelliklerine rağmen Nesiritid tedavisinin klinik önemi halen sınırlıdır. Bazı hastalarda ciddi hipotansiyona neden olurken bazı hastalarda tedaviye yanıt alınmamaktadır. Bu nedenlerden dolayı KKY tedavisi kılavuzlarında halen sınıf I ve II endikasyon olarak önerilmemektedir (9).

2.4.4. Kalp Yetersizliği Prognozunda BNP düzeyi

Multisistem bir hastalık olması nedeniyle KKY’de risk değerlendirmesi gereklidir. Çalışmalarda uzun dönem prognozun öngörülmesinde BNP düzeylerinin değerli bir gösterge olduğu saptanmıştır (121). Ejeksiyon fraksiyonu % 45’in altında olan 85 hastanın 2 yıllık izleminde BNP ve PWP’nin mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (122). Stanek ve ark. tek bir BNP ölçümünden ziyade ardışık serum BNP ölçümlerinin tedavinin etkinliğini izlemede değerli olduğunu göstermiştir (123). Başka çalışmada; NYHA sınıf III-IV KKY’li hastalarda tedavi öncesi ve 3. ayda inceleme yapılmış, tedaviye rağmen devam eden BNP ve IL-6 yüksekliğinin mortalitenin bağımsız göstergesi olduğu saptanmıştır (8). Berger ve ark. EF’si % 35 altında olan 452 hastanın 3 yıllık izleminde BNP düzeyinin ani kardiyak ölüm için tek bağımsız gösterge olduğunu bulmuştur (82).

2.9.2. İskemik Kalp Hastalığı ve Natriüretik Peptidler

İskemisi esnasında NP’lerin serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. İskemi ve BNP salınımı arasındaki ilişki miyokard iskemisi nedeniyle erken dönemde gelişen ventriküler komplekans bozukluğu yani diastolik disfonksiyon ile açıklanmaktadır. İskemik miyokarda ani gelişen diastolik disfonksiyon, KKY’de olduğu gibi LV dolum basıncını dolayısıyla duvar gerilimini artırarak NP salınımını uyarmaktadır. İskemik olayın ventrikül disfonksiyonunun yanısıra henüz kesinlik kazanmamış bir mekanizma ile direkt BNP salınımına neden olduğu deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Miyokardiyal hipoksinin tek başına BNP salınımını tetikleyebileceği öne sürülmüştür. İskemik yükün şiddeti ve süresi ile BNP salınımı arasında yakın ilişki saptanmıştır (124).

2.4.6. Son Dönem Böbrek Yetersizliği Olgularında BNP

Çalışmalarda KBY’li hastalarda BNP düzeylerinin normal popülasyona göre artmış olduğu bulunmuştur. BNP düzeylerindeki artış bu hastalarda sıkça görülen basınç ve volüm yükü nedeniyle artan sol ventrikül kütle ve disfonksiyonuna bağlı olabileceği gibi, böbrek parankim kaybı nedeniyle azalan NPR-C ve NEP aktiviteleri nedeniyle azalmış BNP yıkımına da bağlı olabilir.

Araştırmalar GFR'nın 60ml/dk/1.7m²'nin altına düşmesi ile BNP düzeylerinin yükselmeye başladığını göstermiştir. Bu GFR düzeyi sistolik ve diastolik kalp yetersizliği vakalarının artmaya başladığı düzeydir. BNP hemodiyaliz ile plazmadan uzaklaştırılmamakla birlikte BNP düzeyi volüm yükü ile paralel olarak HD sonrasında yaklaşık %15-30 arasında düşüş göstermektedir (125).

Bir çok çalışmada KBY'li olgularda NP düzeylerinin arteriyel kan basıncı, SVKİ, pulmoner arter basıncı, PWP ve plazma hacmi gibi hemodinamik parametrelerle anlamlı pozitif korelasyon gösterirken EF ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı yetersiz hasta sayısı bakımından eleştirilmiş, bir kısımda ise istatistiki olarak anlamlı korelasyon gösterilememiştir (126).

SDBY hastalarında SVKİ ve EF ile plazma BNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran en geniş hasta sayısına sahip Mallamaci ve ark'nın yaptığı 246 hastalık çalışmada, BNP düzeyleri ile SVKİ ve EF arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmış (sırasıyla r=0,53 p<0,0001 ver=-0,42 p<0,0001) ve BNP'nin sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu dışlamada yüksek negatif öngördürücü değere (%96) sahip olduğu gösterilmiştir (127).

KBY'li olgularda BNP'nin altta yatan KAH varlığını da yansıtan bir parametre olduğu öne sürülmektedir. Nishikimi ve ark. geçirilmiş Mİ ve koroner girişim öyküsü olan toplam 21 HD hastasında angiyografi ile EF, sol ventrikül sistol ve diastol sonu volüm indekslerini (SVSSVİ ve SVDSVİ) değerlendirmişler, bu hastaların BNP düzeylerini KAH öyküsü olmayan 27 HD hastasının BNP düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek saptanmışlardır. Bu çalışmada BNP düzeyi SVSSVİ ve SVDSVİ ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken EF ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (128).

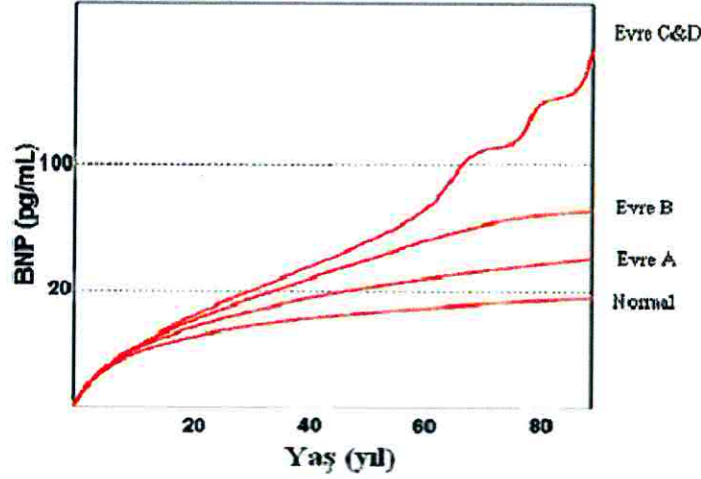
KBY'li hastalarda BNP düzeyi normal böbrek fonksiyonlu hastalarda olduğu gibi ön ve ard yük ile belirlenen kardiyak iş yükünü, SVH'ni, sol ventrikül sistolik-diastolik disfonksiyonu ve KAH şiddetini yansıtmaması nedeniyle önemli bir prognostik faktördür (124,125).

2.5. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN NORMAL DÜZEYİ

2.5.1. Erişkin hastalarda NP'lerin normal düzeyi

NP'lerin normal düzeyi hastalık, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı böbrek fonksiyonları ve kullanılan test yöntemine göre farklılıklar gösterir. Genel kural altta yatan organik kalp hastalığı olmayan tüm yaş gruplarında BNP düzeyi 20 pg/ml'nin altındadır. Akut nefes darlığı

gelişen olgularda ise KKY'ni dışlamak için önerilen düzey 100 pg/ml'nin altıdır (196). Şekil 6'da ACC/AHA kalp yetersizliği evrelerine göre BNP düzeyleri gösterilmiştir.



Şekil 6. ACC/AHA'da kalp yetersizliği evrelerine göre BNP düzeyleri

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

Şekil 6'da gösterildiği gibi altta yatan yapısal kalp hastalığı olmayanlarda BNP düzeyleri 20 pg/mL'nin altında, aşikar KKY olgularında ise 100 pg/mL'nin üzerine çıkmaktadır (7,9).

2.5.2. Çocuklarda BNP ve NTproBNP'nin normal plazma düzeyleri

Pediyatrik olgularda BNP ve NTproBNP'nin normal değer aralıklarını gösteren değişik çalışmalar vardır. Birçok çalışmada, doğumdan hemen sonra yüksek BNP ve NTproBNP değerleri ölçülmüş ve bu değerlerin hayatın 3 ve 4. günü plato yaptığı daha sonra düştüğü saptanmıştır. Prematüre bebeklerde bu seviyelerin ilk 2 ay içerisinde azaldığı ve sağlıklı erişkinlerle çocuklarda rapor edilen düzeylere ulaştığı saptanmıştır. Böbrek maturasyonu, sistemik vasküler resistansta artış ve pulmoner basınçta azalma NP düzeyinde sonradan ortaya çıkan düşmeyi sağlayan faktörler olarak bilinmektedir. BNP ve NTproBNP düzeylerinin her yaş döneminde bayanlarda erkeklerden yüksek olduğu, yaşla birlikte azalmış renal klirensle ilgili olarak NTproBNP düzeyinde ılımlı yükselmeler olabileceğini görülmüştür (131-133).

Koch ve ark. (93) 195 sağlıklı infant, çocuk ve adolesanı kapsayan (0-17.6 yaş) çalışmalarında BNP değerlerinin normal çocuklarda erişkinlerden düşük olduğunu, çocuk yaş

grubu içinde kızlarda özellikle ikinci dekatta gonadal hormonlarla alakalı olarak düzeylerin erkeklerden daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir.

Fried ve ark. (131) akut sol ventrikul fonksiyon bozukluğu tanısı alan 7 hasta ile stabil kronik dilate kardiyomyopati 7 hastada (kronik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu) plazma NTproBNP düzeylerini ölçmüşler, akut hasta grubunda NTproBNP düzeyini ortalama 65600 pg/ml, kronik hasta grubunda ise ortalama 1125 pg/ml olarak tespit etmişlerdir.

Mir ve ark. (115) yaşları 0 ile 19 yıl arasında değişen 332 sağlıklı olguda, plazma NTproBNP düzeylerini ölçerek pediatrik olgularda daha yüksek değerler elde etmişlerdir. Bu çalışmada 19 yaşın altındakilerde plazma NT-proBNP düzeyleri arasında cinsiyet açısından fark bulunmamıştır. Bu nedenle pediatrik yaş grubunda BNP ve NTproBNP değerlerinin referans aralıkları alınırken yaş ile ilişkili değerler kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Nir ve ark.'nın (132) çalışmasında kalp hastalığı olmayan 78 infant ve çocuk ile kalp hastalığı olan 55 infant ve çocukta NT-proBNP düzeyi ölçülmüştür. NTproBNP düzeyleri ilk günler kalp hastalığı olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak 4 ay ile 15 yaş arası olgularda düzeyler arası fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Dört aydan büyük çocuklarda NT-proBNP düzeyinin 349 pg/ml'nin üstünde olmasını kalp hastalığı varlığını gösteren bir bulgu olabileceğini bildirmişlerdir.

NTproBNP ve BNP kıyaslandığında NTproBNP'nin yarı ömrünün daha uzun olduğu ve kan örneği alınması gibi özelliklerinden daha az etkilendiği bildirilmiştir.

Analiz metodu ve tipi plazma NP düzeyini etkilemektedir. Albers ve ark. (133) çalışmalarında iki farklı immunoenzimatik metodla bakılan [Biomedica, kompetitif enzim immünassay (EIA) yöntemi ve Roche, nonkompetitif elektrokemiluminesan (ECLIA) yöntemi] NTproBNP düzeyleri için her iki metodda farklı sonuçlar elde etmişlerdir.

2.5.3. Çocuklarda NT-proBNP Referans Değerleri

Nir ve ark. normal infant ve çocuklardaki NTproBNP düzeyini aynı yöntemle ölçen önemli 4 çalışmayı bir araya getirmişler ve en geniş seriyi oluşturmuşlardır. Bu raporda nonkompetitif ECLIA yöntemini kullanan 4 çalışmadaki veriler toplanmış ve doğumdan 18 yaşa kadar dağılım gösteren 690 olguda değişik yaş grupları için NTproBNP median değeri, dağılımı, üst ve alt limitleri belirlenmiştir (Tablo X) (132).

Tablo X. Normal infant, çocuk ve adölesanlardaki NT-proBNP düzeyi (pg/ml) (0-18 yaş arası)

Yaş Aralığı	Olgu sayısı	Median**	Dağılım**	%5	%95	%97
0-2 gün	43	3183	260-13224	321	11987	13222
0-11 gün	84	2210	28-7250	263	5918	6502
>1 ay ile ≤ 1 yıl	50	141	5-1120	37	646	1000
>1 ile ≤ 2 yıl	38	129	31-675	39	413	675
>2 ile ≤ 6 yıl	81	70	5-391	23	289	327
>6 ile ≤ 14 yıl	278	52	5-391	10	157	242
14 ile ≤ 18 yıl	116	34	5-363	6	158	207

Sonuçlara göre doğumdan sonra NT-ProBNP düzeyleri çok yüksek olup ilk birkaç günde belirgin şekilde azalmaktadır. Bir ay ile 18 yaş arasında ise aşamalı olarak düşmektedir. Nir ve ark.'nın yaptığı bu en geniş seride, serum NTproBNP düzeyleri için, 95.persentil değerleri normalin üst sınırı olarak kabul edilmiştir. Bu değerlere göre, hayatın ilk 2 günü için (>12000 pg/ml), 3-11 günler için (>6000 pg/ml), 1 ay-1 yıl için (>650 pg/ml), 1-2 yıl için (>400 pg/ml), 2-6 yıl için (>300 pg/ml) ve 6-18 yıl için (>160 pg/ml) üst düzey NT-proBNP sınırlarıdır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTALAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda farklı tedavi programlarında izlenen yaşları 6-18 yıl arasında değişen toplam 65 (40'ı kız, 25'i erkek) hasta ve kontrol grubu olarak kardiyak muayenesi normal olan benzer yaş ve cins dağılımında 35 sağlıklı çocuk alındı. Hasta grubu 17'si prediyaliz (grup I), 25'i periton diyalizi (grup II), 13'ü hemodiyaliz (grup III) ve 10'u renal transplantasyon (grup IV) programında izlenen olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol hastalar grup V olarak kabul edildi. Tüm olguların telekardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile kardiyak incelemesi, 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemi ile tansiyon arteriyel değerlendirmesi yapıldı. Olgulardan BNP ve ProBNP düzeyi için kan örnekleri alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri : Araştırmanın kabul edildiğine dair ailesi tarafında imzalı onamı olanlar, en az 6 aydır herhangi bir renal replasman tedavi programında olanlar ve prediyaliz grubunda evre III-IV KBY olanlar çalışmaya alındı

Çalışmaya alınmama kriterleri : Doğuştan kalp hastalığı, hemodinamik olarak önemli kalp kapak hastalığı, kardiyotoksik ilaç alma öyküsü, kalp kası tutulumu ile giden kas hastalığı, aritmi öyküsü, kronik pulmoner hastalık, kronik karaciğer hastalığı, yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve enfeksiyon hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu ve diyabetes mellitus olanlar çalışmaya alınmadı.

Araştırma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul'u tarafından onaylandı. Çalışmamamız üniversitemiz proje yönetim ofisi tarafından desteklendi (PYO.TIP.1901.09.051). Tüm hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma "The American Collage of Cardiology" ve "The American Heart Association" (ACC/AHA) kriterlerine uygun olarak yürütüldü (9).

3.2. ARAŞTIRMA PROSEDÜRÜ

3.2.1. Telekardiyografi: Alınan standart telekardiyografik görüntülerde kardiyotorasik oran ve akciğer alanları değerlendirildi.

3.2.2. Elektrokardiyografi: "hp pagewiter 200 CE, Germany" cihazı ile 25 mm/sn hızında ve 10 mm/mV amplitüdündeki 12 derivasyonlu kayıtlar disritmi açısından değerlendirildi.

3.3.3.Ekokardiyografi: “Toshiba Aplio 770S Cardiac Imaging System” Doppler ekokardiyografi cihazı ile yaşa uygun 3.5 ve 5.5 MHZ probalar kullanılarak apikal 4 boşluk ve parasternal uzun eksen global ventriküler fonksiyonlar, duvar kalınlıkları ve duvar hareketleri değerlendirildi. M-mod kayıtları 50 mm/sn hızla yapılırken Doppler kayıtları 100 mm/sn hızla yapıldı. Bütün eko ölçümleri birbirini takip eden üç sıklusta yapılarak bunların ortalamaları alındı. Cihazda yüklü yazılım üzerinden aşağıda belirtilen parametreler kaydedildi. Diyaliz programındaki hastaların eko değerlendirmesi diyalizden uygulamasından hemen sonra (hastaların kuru ağırlığında) yapıldı.

1.M-mod ve İki Boyutlu (2B) Ölçümler: Parasternal uzun eksen görüntüden elde edildi.

LVIDd(mm) : Sol ventrikül diastol sonu çapı

LVIDs(mm) : Sol ventrikül sistol sonu çapı

IVSTd(mm) : İnterventriküler septum diastol sonu kalınlığı

IVSTs(mm) : İnterventriküler septum sistol sonu kalınlığı

LVPWTd(mm) : Sol ventrikül arka duvar diastol sonu kalınlığı

LVPWTs(mm) : Sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı

EF(%) : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SF(%) : Sol ventrikül kısalma fraksiyonu

SVK (gr): Sol ventrikül kütlesi

Bütün çap ölçümleri ve duvar kalınlıkları vücut yüzey alanına (VYA) bölünerek standardize edildi. M-mod ölçümlerden elde edilen verilerden aşağıdaki formüller ile SVK indeksi ve rölatif duvar kalınlığı (RWT) hesaplandı.

$$\mathbf{SVK\dot{I} (gr/h^{2.7})= SVK/h^{2.7}(metre) \text{ ve } RWT=(IVSTd+ LPWTd) / LVIDd}$$

2. Sol Ventrikül Diastolik Doluşunun Değerlendirilmesi: Transmitral pulsed-wave (PW) Doppler akım hızları apikal 4-boşluk ve apikal uzun aks pencerelerden yapılarak aşağıdaki parametrelerin ölçümü yapıldı.

E (cm/sn): Erken diastolik akım hızı

A(cm/sn): Geç diastolik akım hızı

E/A (cm/sn): Erken ve geç diastolik akım hızı oranı

3. Doku Doppler (TDI) Çalışması: Apikal 4-boşluk pozisyonda, EKG monitörizasyonu altında, daha önce belirlenmiş olan standartlara göre (Doppler gain düşülerek, filtre formatında, Doppler sinyalleri 100mm/sn hızda kaydedilerek ve netlik için gate 2-3 mm'ye azaltılarak) sol ventrikül için apikal 4-boşluk görüntüleme mitral septal anulusdan doku Doppler (TDI) çalışması yapılarak aşağıda belirtilen parametreler kaydedildi (76, Şekil 7).

Em: Erken diastolde myokardiyal hız

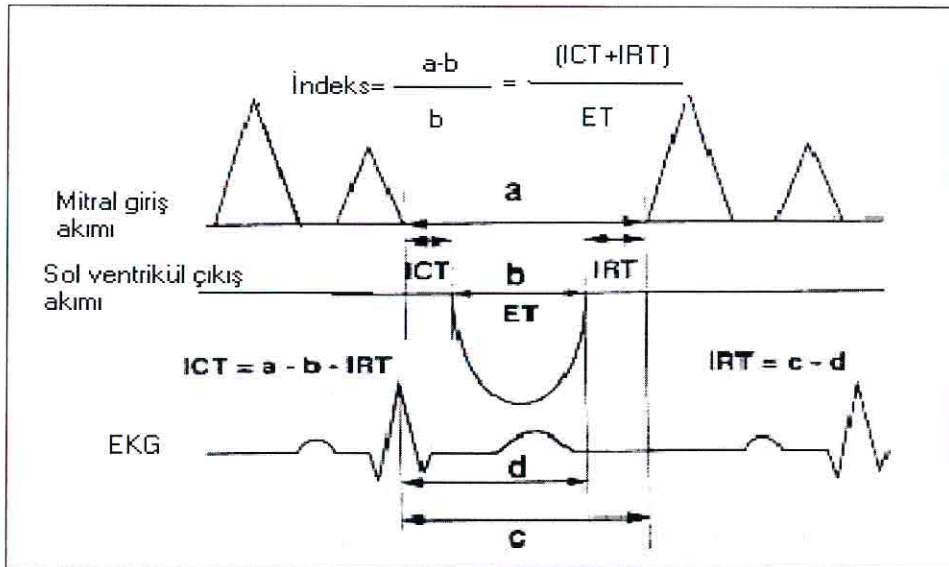
Am: Geç diastolde myokardiyal hız

EZ: Ejeksiyon zamanı

IVRZ: İzovolemik relaksasyon zamanı

IVKZ : İzovolemik kontraksiyon zamanı

PW Doppler ile ölçülen E değerinin TDI ile mitral septal anulus seviyesinden elde edilen Em değerine oranı (E/Em) sol ventrikül dolum basıncı hesaplamak için kullanıldı. Tüm olgular E/Em oranına göre; E/Em < 8, E/Em 8-15 arası ve E/Em > 15 olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldılar.



Şekil 7. Sol ventrikül fonksiyonlarının MPI (Tei indeks) ile değerlendirilmesi

Tei ve ark.nın daha önce tanımladığı şekilde TDI yöntemi ile septal mitral anulusdan alınan görüntüden elde edilen veriler kullanılarak sol ventrikül için myokardiyal performans indeks (MPI) (*Tei indeksi*); $MPI = (IVCT + IVRT)/ET$ denklem ile hesaplandı (76).

3.2.4. Ayaktan Kan Basıncı İzlemi (AKBİ): Brakial arter üzerine yerleştirilen bir mikrofon aracılığıyla oskültuar yöntemle kan basıncı ölçümü yapan SpaceLabs 90217 oscillometric (Redmond, Washington) marka cihaz kullanılmıştır. AKBİ cihazı bireyin az kullandığı koluna takılmıştır. AKBİ'de saat 06:00-22:00 saatleri arasında 15 dk'lık periyodlarla ve 22:00-06:00 saatleri arasında ise 30 dk'lık periyodlarla KB ölçülerek 24 saatte 80 ölçüm kayıt edilmiştir. Cihazda kayıtlı bulunan veriler IBM uyumlu bir bilgisayara yüklenmiş olan Cardiosoft programı aracılığıyla analiz edilmiştir.

AKBİ Verilerinin Değerlendirilmesi Toplam ölçümlerin %30'unun kayıt edilmemesi durumunda AKBİ tekrar edilmiştir. AKBİ verilerinin analizinde üç farklı zaman periyodu tanımlanmıştır; 24 saat, gündüz periyodu (daytime) ve gece periyodu (nighttime). Gündüz periyodu 06:00 ile 22:00 saatleri arasındaki dönemi, gece periyodu ise 22:00 ile 06:00 saatleri arasındaki dönemi kapsamaktadır. Yaş, cinsiyet ve boy ölçüsüne göre %95 eşik değerin üstü hipertansiyon olarak sınıflanmıştır. Anlamli kabul edilebilir özelliklere sahip gündüz KB verilerinin en az 14 den fazla, gece KB verilerinin en az 7 den fazla olması durumunda kayıtların yeterli olduğu kabul edilmiştir.

Diürnal Kan Basıncı Paterni: Gece-gündüz KB değişimleri $100 \times (1 - \text{gece ortalama SKB} / \text{gündüz ortalama SKB})$ formülü kullanılarak hesaplandı. Tüm vakalar SKB gündüzden geceye geçildiğinde 10% dan fazla azalıyorsa "dipper", 10% nun altında azalıyorsa "nondipper", nokturnal SKB düşüşü gözlenmiyorsa "reverse dipper" olarak sınıflandırıldılar (139).

3.2.5. NT-proBNP ve BNP düzeyi

Ekokardiyografik incelemeden sonra, hastalara 20 dakika dinlenme süresi verildi. Daha sonra NTproBNP ölçümü için EDTA'lı, BNP için jelli kuru biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Örnekler 15 dakika içerisinde +4 °C'de 3000 rpm/dk hızında 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma ve serum örnekleri ölçüm zamanına kadar - 80 °C'de saklandı. Plazma NTproBNP düzeyleri Elecsys Roche Diagnostics (Mannheim, Almanya) ticari kiti kullanılarak elektrokemilüminesans (ECLIA) metodu ile, serum BNP düzeyleri ise Triage

BNP kitleri (Biosite-ABD) kullanılarak floresan immünoassay metodu ile ölçüldü. Laboratuvarımızda referans aralıkları NTproBNP için 5-35000pg/ml, BNP için 2-5000 pg/ml idi.

3.2.6 Kreatinin Klirensi (CrCl) ve Kt/V oranı

Serum kreatinini ve boy kullanılarak Schwartz formülü'ne göre hesaplandı.

$$Ccr (ml/dk/1,73 m^2) = k \times Boy (cm) / Scr (mg/dl)$$

(k <1 yas için 0.45, çocuk – adolosan kız için 0.55, adolosan erkekler için 0,70)

Kt/V oranı diyalizin hasta için yeterli olup olmadığının anlaşılmasında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Diyaliz başlangıcında ve sonunda kan alınarak iki kan örneğindeki üre miktarları karşılaştırılır. “K” üretici firma tarafından hesaplanan diyalizer temizleme oranı, “t” diyalizin dakika olarak süresi, “V” ürenin vücutta dağıldığı sıvı miktarıdır. Hemodiyaliz hastalarında 1.2'nin, PD hastalarında 1.7'nin üstünde olması istenir (13).

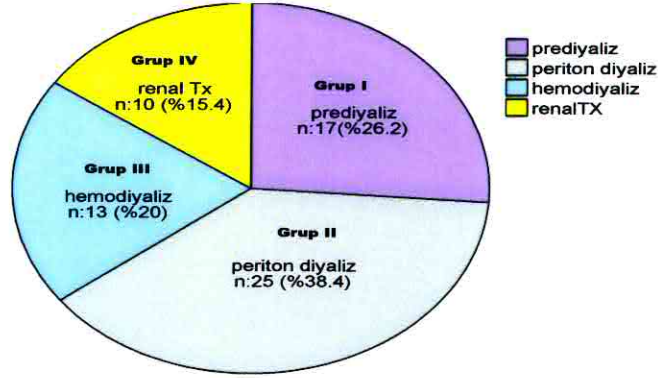
3.3.İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatiksel analizi için SPSS for Windows 15.0 istatistik programı kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin analizinde nonparametrik testler kullanıldı. Gruplar arasındaki çok yönlü karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi ile, ikiden fazla gruba sahip değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkın analizi Kruskal-Wallis Testi ile yapıldı. Önemli saptanan özellikler için ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi (Bonferroni düzeltmeli) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin korelasyonu Spearman ve Pearson korelasyon testleri ile yapıldı. NT-proBNP, BNP ve PTH düzeylerinin kardiyak yapısal ve fonksiyonel anormalliği belirlemedeki yeterliliği ROC analizi ile değerlendirildi. Özgüllük ve duyarlılığın optimal değerlerini belirlemek için, ROC eğrisindeki en iyi özgüllük ve duyarlılık noktasına en yakın değer belirlendi. Kullanılan istatistiksel yöntemlerde p değerinin 0.05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Tedavi programlarına göre prediyaliz, periton diyalizi (PD) hemodiyaliz (HD) ve renal transplantasyon (Tx) şeklinde 4 gruba ayrılan toplam 65 KBY'li hastanın 17'si (%26.2) prediyaliz, 25'i (%38.4) periton diyalizi, 13'ü hemodiyaliz (%20) ve 10'u renal transplantasyon (%15.4) programında izlenmekteydi (Şekil 8).



Şekil 8. Hasta grubunun dağılımı

Hastaların KBY etyolojileri değerlendirildiğinde 65 hastanın 28'inde (%43.1) ürolojik nedenler (13'ünde (%20) reflux nefropati, 8'inde (%12.3) obstruktif üropati 7'sinde (%10.8) nörojenik mesane), 16'sında (%24.6) glomerulopati, 12'sinde (%10.8) hipoplazi-displazi 1'inde (%1.5) herediter nefropati ve 1'inde (%1.5) vaskülit saptandı. Yedi (%10.8) hastanın KBY nedeni bilinmiyordu (Tablo XI).

Tablo XI. Hastaların KBY etyolojisi

Etyoloji	Sayı ve %
Ürolojik nedenler	28 (%43.1)
Glomerulopati	16 (%24.6)
Hipoplazi-displazi	12 (%10.8)
Herediter nefropati	1 (%1.5)
Vaskülit	1 (%1.5)
Bilinmiyor	7 (%10.8)

Hasta ve kontrol grup arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut yüzey alanı (VYA) ve vücut kütle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo XII, $p>0.05$). Hastaların KBY nedeni ile izlem süreleri 6.04 ± 3.19 yıl (min-mak: 6 ay-11 yıl, ortanca: 5.5 yıl) arasında idi. İzlem süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=.114$).

Tablo XII. Hasta grupları ve kontrol grubun demografik özellikleri

	Prediyaliz (n:17)	PD (n:25)	HD (n:13)	Renal Tx (n:10)	Kontrol (n:35)	p
Yaş	14.1 ± 3.6 (7-12) (15)	13.4 ± 4.2 (6-18) (12.5)	15.2 ± 3.5 (8-18) (14)	15 ± 4.9 (6-20) (15)	14.2 ± 3.0 (7-18) (13.6)	0.12
Kilo	39.6 ± 15.3 (18-65) (38)	32.2 ± 13.8 (15-60) (36)	35.9 ± 11.6 (17.5-56) (34)	36.6 ± 1.6 (17-63) (42)	39.9 ± 11.4 (21-62) (38)	0.09
Boy	142.3 ± 22.3 (84-174) (146)	132.1 ± 21.3 (96-170) (134)	138.5 ± 19.3 (103-175) (140)	145.1 ± 17.6 (106-166) (150)	144.8 ± 13.3 (119-174) (145)	0.097
VYA	1.23 ± 0.3 (0.5-1.72) (1.25)	1.18 ± 0.3 (0.6-1.7) (1.03)	1.17 ± 0.2 (0.7-1.7) (1.16)	1.34 ± 0.3 (0.7-1.79) (1.36)	1.26 ± 0.23 (0.86-1.75) (1.23)	0.11
VKİ	18.7 ± 3.1 (15.1-28.6) (18.3)	17.8 ± 3.6 (13-30) (17.8)	18.2 ± 2.4 (15.5-23.6) (17.4)	21.3 ± 5.09 (15.1-32) (20.8)	18.5 ± 2.5 (13.9-23.8) (18.8)	0.08

Veriler ortalama ± standart sapma (min-mak) (ortanca) olarak verilmiştir.

4.2. Laboratuvar Bulguları

Kreatin klirensi prediyaliz programında izlenen hastalarda 23.5 ± 19.6 ml/dk (min-mak:5.1-84, ortanca:17), renal Tx grubundaki hastalarda 70.6 ± 12.2 (min-mak: 53.2-87.8, ortanca 68) olarak saptandı. Kreatin klirensi açısından her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (Tablo XIII, $p=0.001$).

Periton diyalizi ve HD grubundaki hastalarda Kt/V oranı hesaplandı. Kt/V oranının PD grubunda 2.45 ± 0.64 (min-mak:1.28-4, ortanca:2.4), HD grubunda 1.65 ± 0.34 (min-mak:1.26-2.55, ortanca:1.65) olduğu tesbit edildi. İki grup arasında Kt/V oranı açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (Tablo XIII, $p=0.00$).

Farklı tedavi programında izlenen hastaların ferritin, albümin, fosfor ve PTH değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi. (Tablo XIII, p<0.05).

Tablo XIII. Farklı tedavi programında izlenen hasta grubunun laboratuvar bulguları

	Prediyaliz	PD	HD	Renal Tx	P
CrCl	23.5 ± 19.6 (5.1-84) (17)	—	—	70.6 ± 12.2 (53.2-87.8) (68)	0.001
Kt/V	—	2.45 ± 0.64 (1.28-4) (2.4)	1.65 ± 0.34 (1.26-2.55) (1.65)	—	0.000
Hgb	11.0 ± 2.0 (7.2-13.9) (11.4)	10.2 ± 2.13 (6.3-13.8) (10.5)	10.2 ± 2.34 (7.1-13.9) (10.2)	12.1 ± 1.31 (10.3-14.8) (12)	0.114
Htc	32.5 ± 5.8 (21.6-40.1) (33)	30.1 ± 6.2 (19-40.2) (30)	30.1 ± 7.2 (20.3-42.4) (30)	35.1 ± 3.9 (29.5-42) (34.4)	0.119
Ferritin	251.5 ± 271 (10.2-1151) (158)	528.3 ± 383.4 (75.9-1535) (390)	855.6 ± 736.8 (25-2149) (525)	149.7 ± 100.2 (27-313) (149)	0.00
Albümin	4.22 ± 0.49 (3.1-5.2) (4.2)	3.9 ± 0.59 (2.5-4.9) (4)	4.06 ± 0.95 (2.1-5.3)(4.2)	4.6 ± 0.35 (4.1-5) (4.6)	0.045
Ca	9.0 ± 0.8 (6.3-9.8) (9.2)	9.2 ± 1.05 (6.5-11) (9.6)	8.68 ± 1.15 (6.2-10.5) (8.5)	9.4 ± 0.25 (9-9.8) (9.5)	0.206
P	4.7 ± 2.1 (0.8-9.5) (4.2)	5.1 ± 1.5 (2-8.4) (5.1)	5.24 ± 1.69 (2.7-8.8) (5)	3.6 ± 0.82 (2.6-4.7) (3.8)	0.03
Ca xP	41.6 ± 14.6 (8.1-77.3) (39.5)	47.6 ± 15.4 (19.2-92.4) (49.4)	45.5 ± 15.6 (21.6-84.4) (44.7)	35.0 ± 7.64 (24.9-44.1) (35.7)	0.06
PTH	474.4 ± 812.3 (31-3380) (157)	638.6 ± 451.4 (26.8-1868) (434)	615.6 ± 525 (41-1824) (527)	125.1 ± 96.9 (28.6-312) (81)	0.004

Veriler ortalama ± standart sapma (min-mak) (ortanca) olarak verilmiştir.

4.3. Hasta Grubunun Kardiyak Geometrisi (RWT ve SVKİ'ne göre)

KBY'li 65 hastanın 39'unda (%60) konsantrik HCM, 12'sinde (18.5) konsantrik remodelling, 8'inde (%12.3) eksantrik HCM vardı. Altı hastada (%9.2) kardiyak geometri normaldi. Hasta grubu kardiyak geometrileri açısından karşılaştırılmak üzere diyaliz tedavi programında olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Diyaliz programında olanlar ve olmayanlar arasında kardiyak geometri açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi ($p=0.01$, $\chi^2=8.99$). Konsantrik hipertrofik kardiyomyopatinin diyaliz tedavi programındaki hastalarda %76.9 oran ile en çok görülen kardiyak geometri tipi olduğu saptandı (Tablo XIV).

Tablo XIV. Hasta grubunda kardiyak geometri

	Diyaliz tedavisi olan hastalar	Diyaliz tedavisi olmayan hastalar	Toplam
Normal	1 (%2.6)	5 (%19.2)	6 (%9.2)
Konsantrik remodelling	4 (%10.3)	8 (%30.8)	12 (%18.5)
Konsantrik HCM	30 (%76.9)	9 (%34.6)	39 (%60)
Eksantrik HCM	4 (%10.3)	5 (%15.4)	8 (%12.3)
Toplam	39 (%60)	26 (%40)	65 (%100)

Veriler 'sayı' ve '%' olarak verilmiştir

4.4. Ekokardiyografik Değerlendirmede M-Mod Ölçüm ve Sistolik Fonksiyon Bulguları

M-Mod ölçümler ile hesaplanan IVSTs/VYA, IVSTd/VYA, LVPWTs/VYA, LVPWTd/VYA ve RWT kalınlıklarının hasta grubunda kontrol gruba göre artmış olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi. (Tablo XV, $p=0.00$). Özellikle PD ve HD'li grupta bu ölçümlerin daha yüksek olduğu saptandı. Gruplar arasında sol ventrikül sistol ve diastol sonu çap ölçümleri (LVIDs/VYA ve LVIDd/VYA) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi (Tablo XV, $p>0.05$). SVKİ açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda SVKİ'nin kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu tesbit edildi (Tablo XV, $p=0.00$). Grupların EF ve FS değerleri özellikle PD, HD ve renal Tx'li hasta grubunda

kontrol gruba göre düşük olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XV, p=0.133).

Tablo XV. Hasta grupları ve kontrol grubun M-Mod ölçüm ve sistolik fonksiyon bulguları

	Prediyaliz	PD	HD	Renal Tx	Kontrol	P
LVIDs/VYA	21.2 ± 6.21 (10.7-33.1) (20.2)	24,5 ± 9,6 (12.4-57.2) (21.2)	24.8 ± 9.4 (14.6-45.4) (21.8)	19.6 ± 5.2 (12.2-30) (19.2)	19.3 ± 3.7 (12.5-27.1) (18.4)	0.125
LVIDd/VYA	32.6 ± 8.6 (19.4-51.9) (31.8)	38.5 ± 10.5 (22.1-62.6) (36.9)	37.3 ± 12.3 (25.5-65.1) (33.1)	30.8 ± 10.1 (22.7-55) (27.5)	31.9 ± 5.4 (21.4-44.1) (31.6)	0.059
LVPWTs/VYA	10.2 ± 1.8 (5.8-12.9) (10.1)	14.1 ± 3.0 (9.6-21.1) (14.1)	13.3 ± 3.6 (7.02-21.7) (13.6)	10.6 ± 2.52 (8.2-14.6) (10.6)	9.6 ± 1.69 (7.2-13.5) (9.4)	0.00
LVPWTd/VYA	8.3 ± 2.1 (5.7-15.1) (8.3)	10.9 ± 2.9 (6.4-17.3) (10.6)	10.0 ± 2.5 (5.7-14.7) (9.6)	8.4 ± 2.2 (5-12.1) (8.1)	6.5 ± 1.3 (4.1-9.3) (6.4)	0.00
IVSTs/VYA	10.8 ± 2.3 (8.0-18.0) (10.8)	14.2 ± 3.1 (9.3-25.0) (14.2)	13.5 ± 3.7 (7.6-18.5) (14.3)	10.7 ± 2.8 (7.6-15.2) (10.6)	9.4 ± 1.6 (6.4-14.0) (9.2)	0.00
IVSTd/VYA	8.2 ± 2.0 (5.4-13.7) (8.1)	11.6 ± 3.4 (7.3-21.7) (11.6)	11.4 ± 3.6 (5.8-16.7) (11.5)	8.7 ± 2.3 (5.8-12.5) (8.1)	6.9 ± 1.3 (5.1-10.6) (6.9)	0.00
RWT	0.51 ± 0.11 (0.35-0.81) (0.53)	0.58 ± 0.13 (0.30-0.80) (0.61)	0.55 ± 0.13 (0.38-0,81) (0.53)	0.56 ± 0.15 (0.41-0.79) (0.49)	0.38 ± 0.05 (0.29-0.51) (0.38)	0.00
SVKİ	47.5 ± 13.5 (30.8-69.3) (44.5)	79.5 ± 39.8 (33.8-205) (71.8)	74.5 ± 30.2 (41.9-141) (67.3)	52.0 ± 9.8 (37.3-70) (51.7)	34.8 ± 4.6 (24-42.8) (35.4)	0.00
EF	64.6 ± 10.5 (45.8-83) (64.9)	65.8 ± 13.9 (18.6-88.7) (68.4)	62.8 ± 11.0 (42-76.7) (65.6)	64.3 ± 12.4 (43-80) (64)	70.9 ± 5.5 (60-82.4) (71.7)	0.093
FS	37.0 ± 12.6 (22.1-76.7) (35)	36.5 ± 9.6 (8.4-57) (36.9)	33.8 ± 7.9 (20.1-45.2) (35)	35.4 ± 9.3 (20.6-48.5) (34.4)	39.6 ± 5.2 (28.8-50.6) (40.4)	0.133

* Veriler ortalama ± standart sapma (min-mak) (ortanca) olarak verilmiştir.

Farklı tedavi programında izlenen gruplar ve kontrol grup kendi içerisinde 2'li olarak karşılaştırıldığında; grup II ve III ile kontrol grup arasında SVKİ, RWT, sol ventrikül arka duvar ve septum kalınlıkları açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi ($p<0.01$). Prediyaliz ve renal Tx ile kontrol grup arasında SVKİ, LVPWtd, IVSTd ve RWT açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.01$). I ve IV, II ve III, III ve IV grupları arasında sol ventrikül M-mod ölçüm ve sistolik fonksiyonlar açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tesbit edildi. Grup I ve II arasında IVSTs/VYA, IVSTd/VYA, LVPWTs/VYA, LVPWtd/VYA ve SVKİ açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Ayrıca grup I ve III arasında LVPWTs/VYA ve SVKİ açısından, grup II ve IV arasında IVSTs/VYA, LVPWTs/VYA açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (Tablo XVI, $p<0.01$). Grup II ile V ve grup III-V arasında LVIDs/VYA ve LVIDd/VYA dışındaki tüm ölçümler açısından istatistiksel farkın anlamlı olduğu saptandı ($p=0.000$). Gruplar arası M-Mod karşılaştırmalar Tablo XVI'da verilmiştir.

Tablo XVI. Farklı tedavi programındaki KBY'li çocuklar ve kontrol grubun M-Mod ölçüm ve sistolik fonksiyon bulgularının karşılaştırması

Gruplar	I-II	I-III	I-IV	I-V	II-III	II-IV	III-IV	IV-V
LVIDs/VYA	0.337	0.321	0.571	0.315	0.953	0.219	0.166	0.968
LVIDd/VYA	0.079	0.427	0.435	0.946	0.464	0.018	0.101	0.171
IVSs/VYA	0.002*	0.062	0.609	0.014	0.907	0.007*	0.068	0.286
IVSd/VYA	0.001*	0.015	0.686	0.001	0.907	0.016	0.089	0.003
LVPWs/VYA	0.000*	0.008*	0.936	0.126	0.447	0.005*	0.051	0.324
LVPWd/VYA	0.002	0.024	0.767	0.000	0.429	0.007*	0.166	0.001
RWT	0.159	0.404	0.627	0.000	0.491	0.653	0.975	0.000
SVKİ	0.002*	0.003*	0.161	0.00	0.918	0.064	0.020	0.000

* ($P < 0.01$ istatistiksel olarak fark anlamlı)

4.5. Konvansiyonel Ekokardiyografi (cPWD) Bulguları

Farklı tedavi programında izlenen hasta grupları ve kontrol grup arasında erken diastolik doluş hızı (E) açısından farkın istatikselsel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.07$). Geç diastolik doluş hızı (A) açısından gruplar arasındaki farkın istatikselsel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi ($p=0.00$). Periton diyalizi ve hemodiyalizli grupta diğer gruplara göre daha yüksek A değerinin olduğu görüldü. Gruplar arasında DZ ve IVRZ açısından istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XVII).

Tablo XVII. Hasta grupları ve kontrol grubun konvansiyonel eko (cPWD) bulguları

	Prediyaliz	PD	HD	Renal Tx	Kontrol	p
E	87.1 ± 13.5 (67-111) (88.3)	92.9 ± 22.4 (60.5-144) (96.0)	88 ± 18.1 (60.5-119) (84.8)	91.7 ± 16.1 (73.7-123) (92.5)	90.3 ± 21.2 (18-132) (91.3)	0.079
A	62.4 ± 12.6 (46-95) (59.1)	79.3 ± 21.2 (38-113) (80.6)	75.7 ± 18.9 (53.2-113) (80.1)	67.4 ± 11.1 (51.8-83.4) (65.1)	50.3 ± 13.1 (10.4-79.9) (51.4)	0.000
E/A	1.44 ± 0.36 (1.02-2.22) (1.31)	1.21 ± 0.28 (0.84-1.85) (1.19)	1.22 ± 0.29 (0.90-1.39) (1.13)	1.47 ± 0.24 (0.88-1.7) (1.47)	1.80 ± 0.18 (1.42-2.28) (1.80)	0.000
IVRZ	0.14 ± 0.23 (0.04-0.98) (0.07)	0.07 ± 0.03 (0.04-0.16) (0.06)	0.07 ± 0.02 (0.04-0.12) (0.06)	0.061 ± 0.01 (0.04-0.09) (0.05)	0.07 ± 0.06 (0.04-0.04) (0.06)	0.203
DZ	0.14 ± 0.85 (0.09-0.47) (0.133)	0.12 ± 0.03 (0.06-0.20) (0.12)	0.12 ± 0.02 (0.08-0.16) (0.126)	0.12 ± 0.03 (0.08-0.18) (0.126)	0.14 ± 0.04 (0.07-0.24) (0.140)	0.091

Grupların konvansiyonel eko (cPWD) bulguları Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldıktan sonra Mann-Whitney U testi ile 2'li karşılaştırmaları yapıldı. Grup I-IV, II-III, II-IV ve III-IV'ün konvansiyonel eko (cPWD) bulguları arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.01$). Grup I-II ve I-III'ün karşılaştırmasında A ve E/A değerinde, grup I-V, II-V, III-V ve IV-V'in karşılaştırmasında A ve E/A değerinde istatikselsel olarak farkın anlamlı olduğu tesbit edildi (Tablo XVII, $p<0.01$).

Tablo XVIII. Farklı tedavi programındaki KBY'li çocukların ve kontrol grubun konvansiyonel eko (cPWD) bulgularının karşılaştırması

Gruplar	I-II	I-III	I-V	II-V	III-V	IV-V
E	0.457	0.279	0.226	0.928	0.825	0.932
A	0.005	0.006	0.001	0.000	0.000	0.001
E/A	0.002	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000
DT	0.154	0.262	0.296	0.019	0.047	0.184
IVRZ	0.186	0.336	0.02	0.958	0.569	0.886

P<0.01 istatikselsel olarak fark anlamlı

4.6. Doku Doppler Görüntüleme (TDI) Bulguları

Hasta ve kontrol grup arasında erken diastolde myokardiyal hız (Em), geç diastolde myokardiyal hız (Am), Em/Am oranı, MPI, IVRZ ve IVKZ açısından farkın istatikselsel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (p=0.00). Hasta grubunda Em ve Em/Am daha düşük, MPI ve Am daha yüksek, IVRZ ve IVKZ ise daha uzundu. Sol ventrikül diastolik doluşu gösteren E/Em oranının hasta grubunda kontrol gruba göre istatikselsel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=0.00).

Hasta grupları ve kontrol grup TDI'da diastolik fonksiyonlar açısından kendi içerisinde karşılaştırıldığında Em, Em/Am, E/Em, IVKZ ve IVRZ değerlerinde gruplar arasındaki farkın istatikselsel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (p=0.00). PD ve HD grubunda Em ve Em/Am değerleri daha düşük, E/Em değerleri daha yüksek, IVRZ ise daha uzun idi. MPI değerinin renal Tx grubu hariç diğer KBY gruplarında daha yüksek olduğu saptandı (Tablo XIX).

TDI'da sistolik fonksiyonlar (Sm) açısından hasta ve kontrol grup arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XIX, p=0.845).

MPI açısından hasta grupları ve kontrol grup arasındaki farkın istatikselsel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (Tablo XIX, p=0.000)

Tablo XIX. Hasta grupları ve kontrol grubun Doku Doppler (TDI) bulguları

	Prediyaliz	PD	HD	Renal Tx	Kontrol	p
Em	11.4 ± 2.10 (8.3-15.2) (10.8)	8.56 ± 2.33 (5.7-14.8) (8.3)	9.0 ± 1.73 (6.2-12.1) (8.95)	9.7 ± 2.85 (5.2-13.4) (10.6)	12.9 ± 1.85 (10.2-16) (12.9)	0.000
Am	6.21 ± 1.39 (4.2-8.5) (5.7)	6.26 ± 1.69 (3.5-9.7) (6.0)	6.35 ± 1.89 (3.5-11.3) (5.7)	6.08 ± 1.69 (3.6-8.9) (5.9)	5.23 ± 0.95 (3.2-7.3) (5.0)	0.055
Em/Am	1.89 ± 0.47 (1.05-2.5) (1.9)	1.42 ± 0.56 (0.69-3.1) (1.4)	1.46 ± 0.59 (0.69-2.97) (1.3)	1.72 ± 0.52 (1.2-2.7) (1.7)	2.56 ± 0.56 (1.53-3.67) (2.46)	0.000
E/Em	7.76 ± 1.13 (4.75-9.33) (8.05)	11.4 ± 3.01 (6.4-17.8) (11.17)	10.28 ± 2.84 (5.78-15.2) (10.01)	9.56 ± 2.44 (5.83-13.7) (10.2)	7.1 ± 1.93 (1.19-11.9) (6.79)	0.00
IVKZ	0.067±0.01 7 (0.040.11) (0.071)	0.065 ± 0.016 (0.04-0.100) (0.067)	0.064 ± 0.013 (0.03-0.084) (0.067)	0.06±0.019 (0.04-0.093) (0.053)	0.054 ± 0.07 (0.044-0.071) (0.053)	0.003
IVRZ	0.06± 0.013 (0.04-0.08) (0.071)	0.068 ± 0.016 (0.036-0.107) (0.067)	0.076 ± 0.013 (0.058-0.107) (0.074)	0.058 ± 0.07 (0.04-0.067) (0.062)	0.050 ± 0.089 (0.035-0.071) (0.051)	0.000
ET	0.24± 0.024 (0.19-0.28) (0.23)	0.247 ± 0.026 (0.204-0.298) (0.249)	0.254 ± 0.031 (0.204-0.327) (0.253)	0.251±0.027 (0.213-0.30) (0.244)	0.258 ± 0.020 (0.22-0.307) (0.258)	0.275
MPI	0.57 ± 0.12 (0.41-0.90) (0.56)	0.57 ± 0.14 (0.37-0.89) (0.54)	0.56 ± 0.10 (0.42-0.74) (0.56)	0.50 ± 0.12 (0.28-0.64) (0.52)	0.41 ± 0.05 (0.33-0.56) (0.42)	0.000

Grupların TDI bulguları Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldıktan sonra Mann-Whitney U testi ile 2'li karşılaştırmaları yapıldı. Grup I-IV, II-III ve II-IV'ün TDI bulguları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tesbit edildi. Grup I ve II, I ve III, IV ve V'in karşılaştırmasında Em, Em/Am, E/Em açısından, grup I ve V arasında Em, Em/Am, IVKZ, IVRZ ve MPI açısından, grup II ve V, III ve V arasında Em, Em/Am, E/Em, IVKZ, IVRZ ve MPI açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo XX, p<0.01).

Tablo XX. Farklı tedavi programındaki KBY'li çocuklar ve kontrol grubun TDI bulgularının karşılaştırması

gruplar	I-II	I-III	I-V	II-V	III-IV	III-V	IV-V
Em	0.000	0.001	0.009	0.000	0.196	0.000	0.004
Am	0.787	0.858	0.017	0.016	0.975	0.034	0.190
Em/Am	0.004	0.005	0.001	0.000	0.244	0.000	0.000
E/Em	0.000	0.009	0.095	0.000	0.850	0.000	0.012
IVKZ	0.918	0.953	0.003	0.003	0.268	0.001	0.618
IVRZ	0.817	0.817	0.000	0.000	0.001	0.000	0.015
MPI	0.969	1.000	0.000	0.000	0.430	0.000	0.016

Genel olarak kardiyak fonksiyonlar açısından tüm hasta grubunu incelediğinde (Tablo XXI) ; EF'si 56'nın altında olan toplam 15 hastanın 4'ü (%26.7) prediyaliz, 5'i (%33.3) periton diyalizi, 4'ü (%26.7) hemodiyaliz, 2'si (%13.3) renal Tx grubunda idi.

SVKİ 38 g ve üzerinde olan toplam 55 hastanın 10'u (%18.2) prediyaliz, 23'ü (%41.8) periton diyaliz, 14'ü (%25.5) hemodiyaliz, 8'i (%14.8) renal Tx programında idi.

MPI'si 0.5'in üstü olan 44 hastanın 12'si (%27.3) prediyaliz, 16'ı (%36.4) periton diyalizi, 10'u (%22.7) hemodiyaliz, 6'ı (%13.6) renal Tx' programında idi.

E/A oranı 1 ve altında olan toplam 17 hastanın 3'ü (%17.6) prediyaliz, 8'i (%47.1) periton diyaliz, 5'i (%29.4) hemodiyaliz, 1'i (%5.9) renal Tx' grubunda idi.

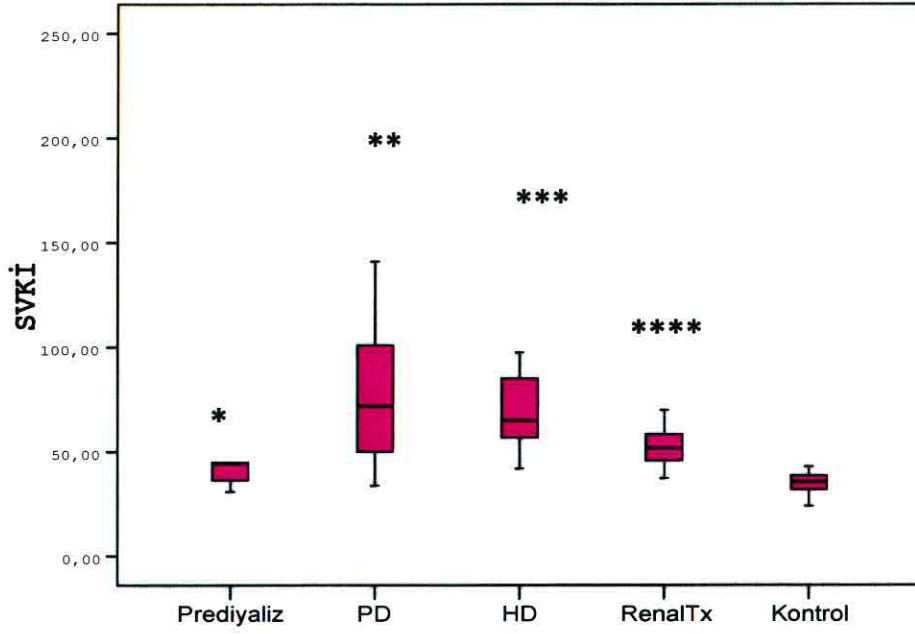
Em/Am oranı 1 ve altında olan toplam 12 hastanın 1'i (%8.3) prediyaliz, 8'i (%67.7) periton diyaliz, 3'ü (%25) hemodiyaliz grubunda idi. Renal Tx grubunda Em/Am \leq 1 olan hasta yoktu.

E/Em oranı 15 ve üzeri olan toplam 9 hastanın 7'si (%77.8) periton diyaliz, 2'si hemodiyaliz (%22.2) grubunda idi. Prediyaliz ve renal Tx grubunda E/Em oranı 15 ve üzeri olan hasta yoktu.

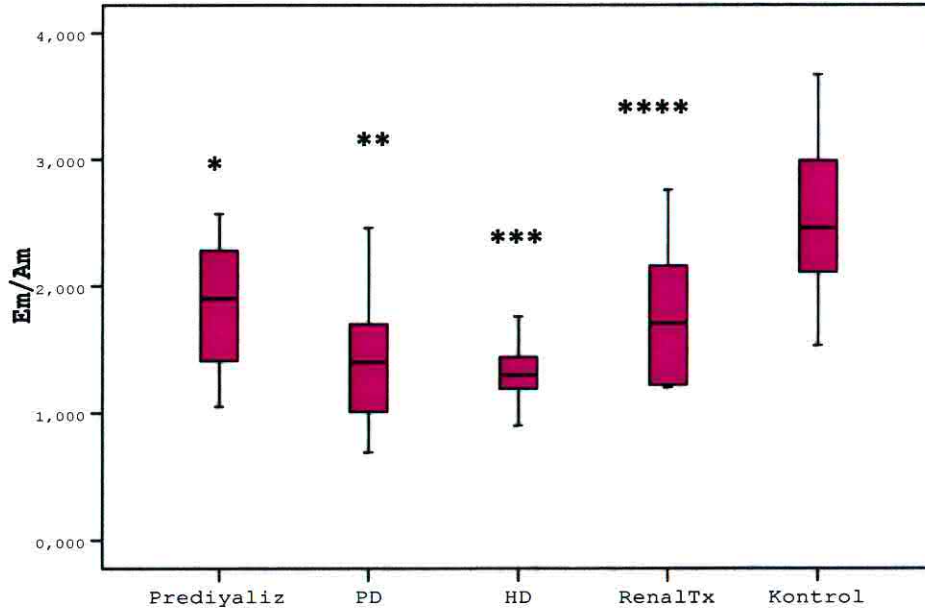
Tablo XXI. KBY'li hasta grubunda kardiyak fonksiyonlarının özetlenmesi

	Prediyaliz	PD	HD	Renal Tx	Toplam hasta
EF < 56	4 (%26.7)	5 (%33.3)	4 (%26.7)	2 (%13.3)	15
SVKİ ≥38	10 (%18.2)	23 (%41.8)	14 (%25.5)	8 (%14.8)	55
MPI > 0.5	12 (%27.3)	16 (%36.4)	10 (%22.7)	6 (%13.6)	44
E/A ≤1	3 (%17.6)	8 (%47.1)	5 (%29.4)	1 (%5.9)	17
Em/Am ≤1	1 (%8.3)	8 (%67.7)	3 (%25)	yok	12
E/Em ≥15	yok	7 (%28)	2 (14.3)	yok	9

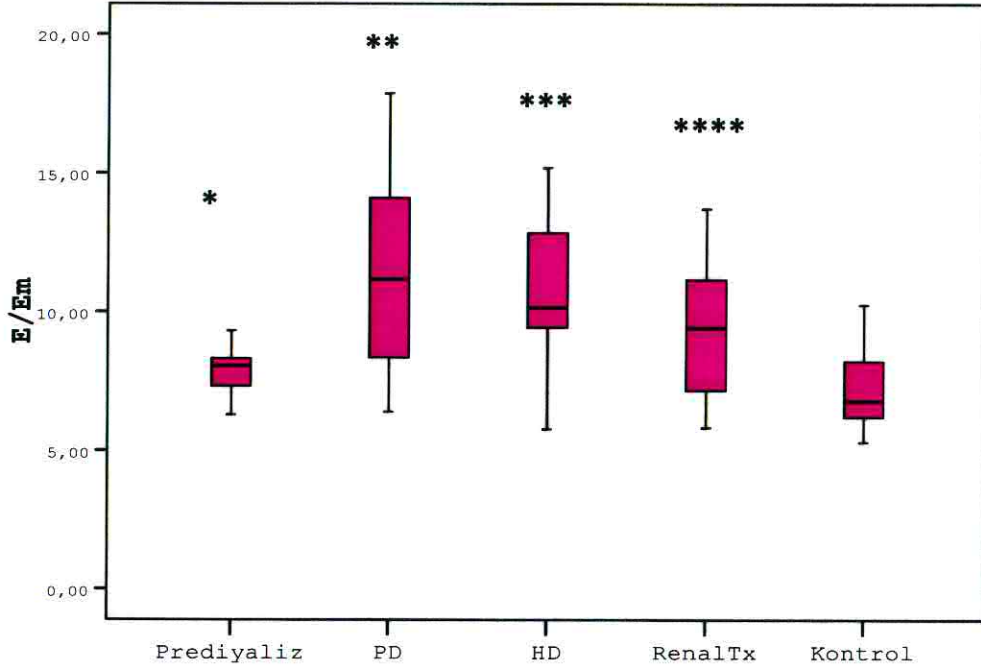
Hastalar diyaliz olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldığında SVKİ, Em/Am ve E/Em değerleri açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (sırayla $p=0.005$ ve $x^2=7.87$, $p=0.01$ ve $x^2=6.14$, $p=0.009$ ve $x^2=9.34$, Şekil 9-11). EF, MPI ve E/A oranı açısından diyalizde olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0.05$).



Şekil 9: Hasta grupları ve kontrol grubun SVKİ (*prediyaliz-kontrol p=0.000, **PD-kontrol p=0.000,***HD-kontrol p=0.000,****renal Tx-kontrol p=0.000)



Şekil 10: Hasta grupları ve kontrol grubun Em / Am oranı (*prediyaliz-kontrol p=0.000, **PD-kontrol p=0.000,***HD-kontrol p=0.000,****renal Tx-kontrol p=0.000)



Şekil 11: Hasta grupları ve kontrol grubun E/Em oranı (*prediyaliz-kontrol p=0.000, **PD-kontrol p=0.000,*HD-kontrol p=0.000,****renal Tx-kontrol p=0.000)**

4.7. Sol Ventrikül Sistolik ve Diastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Ölçümler, Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerle İlişkisi

Hasta grubunda SVKİ ile diastolik fonksiyonu gösteren E/A, Em/Am, E/Em ve değerleri arasında negatif yönde güçlü anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (sırayla $r = -0.588$ ve $p=0.000$, $r = -0.619$ ve $p=0.000$, $r = -0.536$ ve $p=0.000$, Tablo XXII). Ayrıca SVKİ ile MPI ve IVRZ arasında pozitif yönde güçlü anlamlı bir ilişki vardı (sıra ile $r=0.493$ ve $p=0.00$, $r=0.551$ ve $p=0.000$). SVKİ ve sistolik fonksiyonlar arasında negatif yönde orta derecede ilişki olduğu görüldü (Tablo XXII).

Hasta grubunda MPI ile diastolik fonksiyonları gösteren E/A, Em ve Em/Am değerleri arasında negatif yönde güçlü anlamlı bir ilişki olduğu tesbit edildi (sırayla $r = -0.562$ ve $p=0.000$, $r = -0.525$ ve $p=0.000$, $r = -0.524$ ve $p=0.000$, Tablo XXII). Sistolik fonksiyon parametreleri ile MPI arasındaki ilişki ise negatif yönde orta derecede idi.

Tablo XXII. Sistolik ve diastolik fonksiyonlar ile SVKİ ve MPI'nın ilişkisi

	SVKİ		MPI	
	r	p	r	p
E	0.094	0.352	0.176	0.079
A	0.578	0.000	0.405	0.000
E/A	-0.588	0.000	-0.562	0.000
Em	-0.588	0.000	-0.525	0.000
Am	0.271	0.006	0.223	0.026
Em/Am	-0.619	0.000	-0.524	0.000
E/Em	-0.536	0.000	0.317	0.001
IVRZ	0.551	0.000	0.706	0.000
MPI	0.493	0.000	-	-
Sm	-0.073	0.475	-0.102	0.261
EF	-0.276	0.005	-0.272	0.006
FS	-0.250	0.012	-0.262	0.008

SVKİ ile hemoglobin ve albümin arasında negatif yönde orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı. SVKİ ile ferritin ve PTH arasında orta derecede pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu tesbit edildi (Tablo XXIII).

Sol ventrikül diastolik fonksiyonunu gösteren Em/Am ile ferritin arasında anlamlı negatif yönde güçlü derecede, PTH ile ise negatif yönde orta derecede anlamlı bir ilişki olduğu tesbit edildi (sıra ile $r = -0.490$ ve $p = 0.000$, $r = -0.314$ ve $p = 0.01$, Tablo XXIII).

Sistolik fonksiyonu gösteren EF ve FS ile sadece hemoglobin ve albümin arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon olduğu saptandı (Tablo XXIII).

Tablo XXIII. SVKİ, MPI ve sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlar ile hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi

r	r ve p değerleri						
p	SVKİ	MPI	E/A	Em/Am	E/Em	EF	FS
Hgb	-0.425 0.000	-0.096 0.449	0.082 0.514	0.131 0.297	-0.236 0.059	0.298 0.016	0.292 0.018
Htc	-0.428 0.000	-0.088 0.484	0.083 0.511	0.175 0.163	-0.233 0.062	0.323 0.009	0.319 0.010
Ferritin	0.483 0.000	0.317 0.010	-0.258 0.038	-0.490 0.000	0.411 0.001	-0.161 0.200	-0.139 0.270
Albümin	-0.273 0.028	-0.075 0.553	0.079 0.533	.0131 0.920	-0.256 0.040	0.235 0.060	0.237 0.057
Ca	-0.209 0.095	-0.100 -0.100	-0.057 0.654	-0.092 0.465	0.220 0.876	0.219 0.079	0.207 0.098
P	0.183 0.144	0.113 0.372	-0.163 0.195	-0.240 0.054	0.041 0.747	-0.123 0.329	-0.125 0.321
CaxP	0.084 0.508	0.096 0.448	-0.166 0.186	-0.224 0.073	-0.005 0.968	-0.081 0.520	-0.090 0.477
PTH	0.293 0.018	0.155 0.216	-0.199 0.113	-0.314 0.011	0.137 0.276	-0.108 0.391	-0.097 0.444

Diyaliz programında olan hastalardaki Kt/V oranı ile SVKİ, E/A, Em/Am ve MPI arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0.287$ ve $p=0.08$, $r=0.177$ ve $p=0.287$, $r=0.331$ ve 0.853 , $r=0.004$ ve $p=0.980$).

Prediyaliz ve renal Tx grubunda kreatin klirensi ile SVKİ, MPI, E/Em arasında negatif yönde, Em/Am, ve E/A arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptandı (sırasıyla $r= -0.407$ ve $p=0.000$, $r= -0.395$ ve $p=0.004$, $r= -0.359$ ve $p=0.003$, $r=0.220$ ve $p=0.02$, $r=0.273$ ve $p=0.02$).

4.8. NTproBNP ve BNP

NTproBNP ve BNP düzeyleri açısından farklı tedavi grubundaki KBY'li hastalar ve kontrol grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi. (p=0.00). Periton diyalizi ve hemodiyaliz grubundaki hastalarda BNP ve NTproBNP düzeyleri prediyaliz ve renal Tx grubuna göre belirgin olarak yüksek idi (Tablo XXIV).

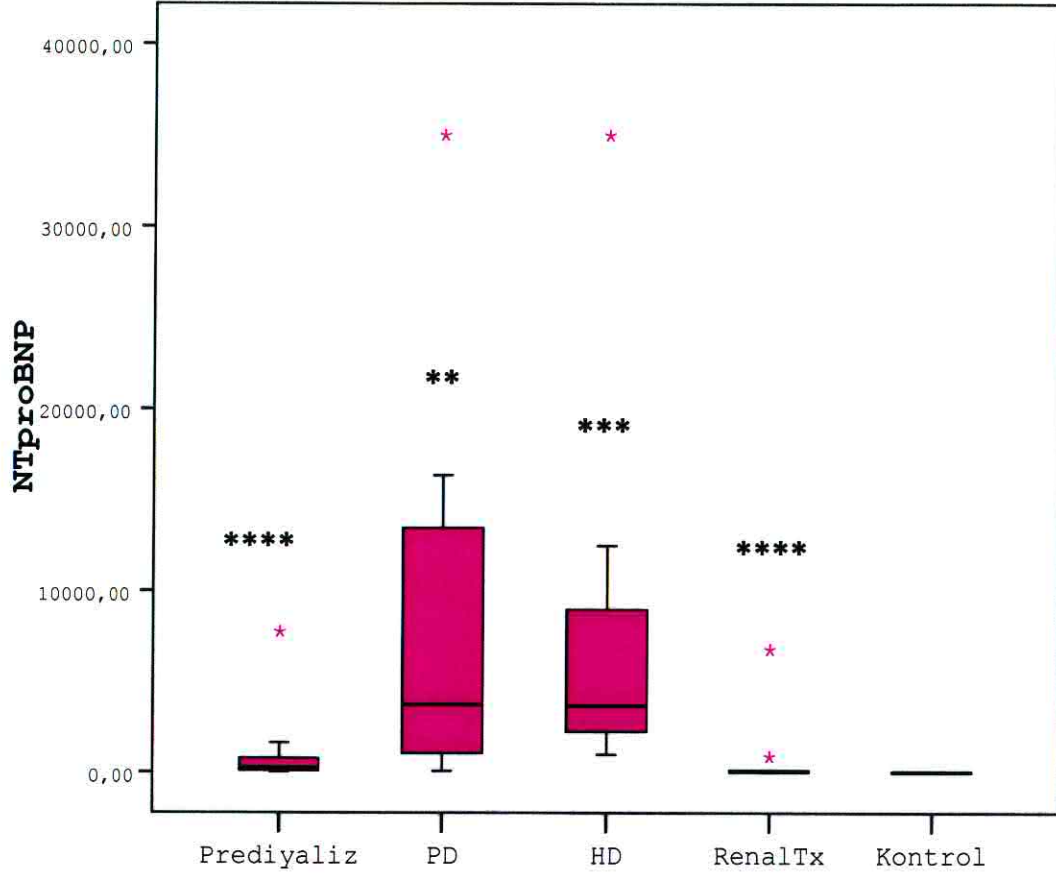
Tablo XXIV. Farklı tedavi programındaki hastalar ve kontrol grubun NTproBNP ve BNP düzeyleri

	NTproBNP	BNP
Prediyaliz	838.3 ± 1831.9 (31.3-7749) (248)	36.9 ± 46.7 (2.09-153.3) (19.7)
Periton diyaliz	9368.9 ± 12238.4 (80.9- 35000) (3738)	176.6 ± 325.7 (6.10-1292.3) (48.9)
Hemodiyaliz	9166.2 ± 11946.4 (1001-35000) (3672)	90.0 ± 60.7 (18.3-214.6) (63)
Renal Tx	809.9 ± 2111.6 (14.8-6774) (65.8)	16.2 ± 15.8 (2.66-58.4) (12.4)
Kontrol	35.2 ± 19.2 (5-75) (31.5)	12.2 ± 8.6 (0-36) (11.3)
p değeri	0.000	0.000

Veriler ortalama ± standart sapma (min-mak) (ortanca) olarak verilmiştir.

Gruplar kendi içerisinde NTproBNP düzeyleri açısından 2'li olarak karşılaştırıldığında grup I-IV ve II-III arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, I-II, I-III, II-IV ve III-IV arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (Tablo XXIX, p=0.000). Kontrol grup ile diğer hasta gruplarının 2'li karşılaştırmasında ise NTproBNP düzeyleri açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0.000).

Gruplar kendi içerisinde BNP düzeyleri açısından 2'li olarak karşılaştırıldığında grup I-II, I-IV, I-V, II-III ve IV-V arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, I-III, II-IV, II-V, III-IV ve III-V arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (Tablo XXV, p=0.000).



Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunda NTproBNP düzeyleri (*prediyaliz-kontrol p=0.000, **PD-kontrol p=0.000,*HD-kontrol p=0.000,****renal Tx-kontrol p=0.000)**

Diyaliz tedavisinde olan hastaların Kt/V oranı ile NTproBNP ve BNP arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $r=0.017$ ve $p=0.921$, $r=0.189$ ve $p=0.256$).

Tablo XXV. Hasta ve kontrol grubunda BNP ve NTproBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	I-II	I-III	I-IV	I-V	II-III	II-IV	II-V	III-IV	III-V	IV-V
NTproBNP	0.000	0.000	0.071	0.000	0.907	0.000	0.001	0.000	0.000	0.001
BNP	0.039	0.009	0.187	0.033	0.501	0.003	0.000	0.000	0.000	0.677

Tablo XXVI. Hastaların M-mod eko bulguları ve NTproBNP, BNP ve PTH düzeyleri

	NTproBNP	BNP	PTH
EF			
≥ %56	322.3 ± 3598.5 (50.8-12505) (2541)	69.4 ± 64.6 (6.62-214.6) (54.5)	724.5 ± 892 (28.6-3380) (402)
<%56	6547.6 ± 11271.7 (14.8-35000) (1053)	106.4 ± 240.8 (2.8-1292) (27.7)	458.4 ± 478.3 (26.8-1868) (252.5)
p değeri	0.720	0.570	0.334
SVKİ			
<38 gr	559.8 ± 1133.6 (54.2-3738) (148.9)	29.1 ± 45.1 (3.61-153.3) (11.1)	293.1 ± 555.6 (75-1868) (105)
≥38 gr	6729.7 ± 10715.7 (14.8-35000) (2541)	110.4 ± 229.4 (2.6-1292.3) (42.3)	560.8 ± 605.4 (26.8-3380) (346.7)
p değeri	0.005	0.04	0.03

Em/Am ≤1 olanlar ile Em/Am >1 olanlar arasında NTproBNP ve BNP düzeyleri açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (p<0.05). Em/Am ≤1 olan hastalarda natriüretik peptidler daha yüksek idi (Tablo XXVII).

E/Em oranına göre NTproBNP ve BNP düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi. E/Em'si 15 ve üzeri olan hastalarda BNP ve NTproBNP düzeyi belirgin olarak yüksek idi (Tablo XXVII, p<0.01).

Sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalar ile kardiyak fonksiyonları normal olan hastalar arasında serum PTH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi (Tablo XXVI ve XXVII).

Tablo XXVII. Hastaların TDI bulguları ve NTproBNP, BNP ve PTH düzeyleri

	NTproBNP	BNP	PTH
Em/Am			
≤1	10737.1 ± 12956.3 (363-35000) (3672)	196.9 ± 370.3 (6.62-1292.3) (93.2)	647.3 ± 589.2 (26.8-1824) (402)
>1	4770.8 ± 9245.5 (14.8-35000) (891.2)	77.7 ± 163.4 (2.6-870.5) (26.7)	493.6 ± 606.4 (28.6-3380) (252.5)
P değeri	0.013	0.04	0.762
E/Em			
≤8	1072.2 ± 1911.9 (16-7749) (317.4)	37.4 ± 44.2 (2.6-153.3) (21.8)	445.2 ± 469.9 (41-1868) (255)
8-15	6734.7 ± 11493.7 (14.8-35000) (1953)	102.6 ± 244.9 (2.6-1292.3) (27.2)	525.5 ± 671.2 (28.6-3380) (261)
≥15	11168 ± 10544.3 (1045-35000) (9011)	199 ± 251.2 (13.3-852.8) (127.6)	643.7 ± 560.2 (26.8-1321) (252)
P değeri	0.001	0.008	0.608

E/Em için $p < 0.01$, diğerleri için ise $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

4.9. KBY'li Hastaların M-mod, Konvansiyonel eko ve TDI ölçümleri ile NTproBNP ve BNP ilişkisi

4.9.1. M-Mod ekokardiyografi bulguları ve BNP, NTproBNP ilişkisi

Hastaların NTproBNP ve BNP düzeyleri ile sistolik fonksiyon göstergesi olan EF ve FS değerleri arasında negatif yönde ilişki vardı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo XXVIII, NTproBNP için sırayla $r = -0.202$ ve $p = 0.106$, $r = -0.188$ ve $p = 0.134$, BNP için sırasıyla $r = -0.209$ ve $p = 0.095$, $r = -0.159$ ve $p = 0.205$).

Hastaların NTproBNP düzeyleri ile IVSTd/VYA, IVSTs/VYA, LVPWtd/VYA, LVPWTs/VYA ve SVKİ arasında anlamlı pozitif yönde kuvvetli ilişki, LVIDd/VYA, LVIDs/VYA ve RWT ile pozitif yönde orta derecede anlamlı ilişki olduğu saptandı (Tablo XXVIII).

Hastaların BNP düzeyleri ile IVSTd/VYA ve SVKİ arasında pozitif yönde güçlü derecede anlamlı bir korelasyon olduğu tesbit edildi (sırayla $r=0.492$ ve $p=0.000$, $r=0.497$ ve $p=0.000$, Tablo XXVIII). IVSTs/VYA, LVPWTd/VYA, LVPWTs/VYA, LVIDd/VYA, LVIDs/VYA ölçümleri ile serum BNP düzeyi arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı bir ilişki vardı. Ancak korelasyon katsayılarının güçlü derecede ilişkiye yakın olması dikkat çekiciydi (Tablo XXVIII).

Tablo XXVIII. KBY’li grupta M-Mode eko bulguları ile BNP ve ProBNP ilişkisi

M-Mod ölçümler	NTproBNP		BNP	
	r	p	r	p
IVSTd/VYA	0.550	0.000	0.492	0.000
IVSTs/VYA	0.556	0.000	0.460	0.000
LVPTWd/VYA	0.527	0.000	0.411	0.001
LVPTWs/VYA	0.662	0.000	0.474	0.000
LVIDd/VYA	0.357	0.004	0.387	0.001
LVIDs/VYA	0.326	0.008	0.422	0.000
RWT	0.232	0.063	0.080	0.525
SVKİ	0.528	0.000	0.497	0.000
EF	-0.202	0.106	-0.209	0.095
FS	-0.188	0.134	-0.159	0.205

4.9.2. KBY’li grupta konvansiyonel eko veTDI bulguları ile NTproBNP ve BNP ilişkisi

Hastaların BNP düzeyleri ile E, A, E/Em ve IVRZ arasında pozitif yönde orta derecede ilişki vardı (sırasıyla $r= 0.333$ ve $p=0.007$, $r=0.338$ ve $p=0.006$, $r=0.325$ ve $p=0.008$, $r=0.331$ ve $p=0.007$). BNP düzeyleri ile E/A, Em, Am ve Em/Am arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon vardı (Tablo XXIX).

Hastaların NTProBNP düzeyleri ile A değeri ve IVRZ arasında pozitif yönde orta derecede ilişki saptandı (sırasıyla $r=0.273$ ve $p=0.028$, $r=0.354$ ve $p=0.004$). Em/Am ile NTProBNP arasında negatif yönde orta derecede ilişki olduğu tesbit edildi ($r= - 0.458$ ve $p=0.000$).

NTProBNP ile Em değerleri arasında negatif yönde, E/Em değerleri arasında ise pozitif yönde kuvvetli ilişki olduğu tesbit edildi (sırayla $r = -0.563$ ve $p=0.000$, $r =0.546$ ve $p=0.000$).

MPI ile BNP ve Pro BNP arasında BNP ile orta derecede, NTproBNP ile ise kuvvetli derecede ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.386$ ve $p=0.004$, $r=0.494$ ve $p=0.000$) (Tablo XXIX).

Tablo XXIX. KBY'li grupta konvansiyonel eko ve TDI bulguları ile NTproBNP ve BNP ilişkisi

cPWD ve TDI ölçümleri	NTproBNP		BNP	
	r	p	r	p
E	0.149	0.235	0.333	0.007
A	0.273	0.028	0.338	0.006
E/A	-0.203	0.105	-0.320	0.0.05
Em	-0.563	0.000	-0.326	0.008
Am	-0.013	0.917	-0.039	0.758
Em/Am	-0.458	0.000	-0.317	0.006
E/Em	0.546	0.000	0.325	0.008
IVRZ	0.354	0.004	0.331	0.007
MPI	0.494	0.000	0.386	0.004

4.10. Ayaktan Kan Basıncı İzlemi (AKBİ)

4.10.1. AKBİ parametreleri ve Ekokardiyografik ölçümler

AKB'ı izleminde kalp hızı açısından hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi (sırasıyla 90.0 ± 9.8 vuru/dk, min-mak:70-113 ve 87.4 ± 10.7 vuru/dk, min-mak: 65-114, $p>0.05$). SKB (MAP, gündüz,gece), DKB (MAP, gündüz ve gece), SKB ve DKB yükü, sistolik ve diastolik dipping, 24 saat MAP, SKB, DKB açısından hasta ve kontrol grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi (Tablo XXX, $p=0.000$). Hasta ve kontrol grubun AKBİ sonuçları Tablo XXX'da özetlenmiştir.

Tablo XXX. KBY ve kontrol grubun AKBİ sonuçları

	Hasta	Kontrol	p
24 saat MAP (mmHg)	91.8±15.9 (52-133) (92)	75.0±6.9 (63-89) (75)	0.000
24 saat SKB (mmHg)	128.7±15.9 (85-169) (128)	114.2±10 (98-141) (113)	0.000
24 saat DKB (mmHg)	83.2±15.9 (43-122) (84)	64.4±6.7 (53-80) (64)	0.000
Gündüz MAP (mmHg)	95.2±15.7 (52-137) (97)	78.4±8.5 (65-105) (79)	0.000
Gündüz SKB (mmHg)	132±16 (92-172) (132)	119 ±11.3 (102 149) (118)	0.000
Gündüz DKB (mmHg)	86.4±16.3 (41 -126) (88)	68.6±8,2 (54-95) (67.5)	0.000
Gece MAP (mmHg)	88.3±16.2 (52-131) (89)	69.9±7.2 (58-87) (69)	0.000
Gece SKB (mmHg)	123.8±16.2 (83-162) (125)	106.4±21,0 (68-133) (109)	0.000
Gece DKB (mmHg)	79.5±16.5 (43-121) (82)	60.3±7.0 (49-76) (59)	0.000
Sistolik Dipping (%)	6.4±4.9 (-1.40-22.5) (4.9)	9.1±4.4 (2.5-19.7) (8.7)	0.000
Diastolik Dipping (%)	8.8±6.8 (1-30) (8.3)	13.4±6.3 (1.3-30.9) (14)	0.000
24 saat SKB yükü(%)	58.9±28.8 (7.6-100) (55.5)	20.7±6.5 (8.5-33.5) (21.7)	0.000
24 saat DKB yükü (%)	55.3±305.5 (5.8-100) (61.9)	15.4±5.25 (6.3-24.3) (15)	0.000

Veriler ortalama \pm standart sapma (min-mak) ve ortanca olarak verilmiştir.

KBY'li hastalarda kan basıncı sirkadien ritmine baktığımızda hastaların 18'i (27.7) 'dipper', 36'sı (%54.4) 'nondipper', 11'i (%16.9) 'reverse dipper' özellik gösteriyordu. Hastaların kan basıncı sirkadien ritim özellikleri Tablo XXXI'de gösterilmiştir.

Tablo XXXI. KBY'li hastalarda kan basıncı sirkadien ritim özellikleri

	Prediyaliz	PD	HD	Renal Tx	Toplam
Dipper	8 (%47.1)	2 (%8)	1 (%7.1)	7 (%77.8)	18(%27.7)
Nondipper	8 (%47.1)	16 (%64)	10 (%71.4)	2 (%22.2)	36 (%54.4)
Reverse dipper	1 (%5.9)	7 (%28.8)	3 (%21.4)	—	11 (%16.9)

Hasta grubunun AKBİ'de sol ventrikül kütle indeksi ile en güçlü ilişkisi olan parametrenin SKB olduğu görüldü. Özellikle gece SKB ile SVKİ arasında anlamlı pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu tesbit edildi ($r=0.491$ ve $p=0.000$). Genel olarak bakıldığında gece parametrelerinin gündüz parametrelerine göre SVKİ ile korelasyonu daha güçlü idi. SVKİ ile AKBİ parametreleri arasındaki korelasyon Tablo XXXII'de özetlenmiştir.

Tablo XXXII. SVKİ ile AKBİ parametreleri arasındaki korelasyon

AKBİ parametreleri	SVKİ	
	r	p
24 saat MAP	0.390	0.001
24 saat SKB	0.433	0.000
24 saat DKB	0.428	0.000
Gündüz MAP	0.408	0.001
Gündüz SKB	0.414	0.001
Gündüz DKB	0.387	0.001
Gece MAP	0.445	0.000
Gece SKB	0.491	0.000
Gece DKB	0.425	0.000
Sistolik Dipping	-0.179	0.153
Diastolik Dipping	-0.254	0.041
24 saat SKB yükü	0.447	0.000
24 saat DKB yükü	0.444	0.000

4.10.2. AKBİ parametreleri ve NTproBNP, BNP ve PTH düzeyleri

KBY'li hastalarda NTproBNP, BNP ve PTH düzeylerinin kan basıncı seyri 'nondipper' ve 'reverse dipper' olan grupta 'dipper' gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tesbit edildi ($p<0.05$). Özellikle NTproBNP düzeylerindeki yükseklik diğerlerine göre daha belirgin idi (Tablo XXXIII).

Tablo XXXIII. KBY'li hastalarda AKBİ sonuçları ve BNP, NTproBNP, PTH düzeyleri

	BNP	NTproBNP	PTH
Dipper (n=18)	18.1 ± 16.05 (2.66-54.4) (11.7)	682.9 ± 1561.9 (14.8-6774) (153)	215.1 ± 186.8 (31-635) (113)
Nondipper (n=36)	81.5 ± 148.2 (0.2-870) (39)	5156.2 ± 8380.7 (16-35000) (2575)	655.5 ± 701.9 (26.8-3380) (382)
Reverse dipper(n=11)	270.1 ± 411.9 (15-1292) (120)	16164.9 ± 153.8 (386-35000) (9011)	573.0 ± 545.3 (86-1824) (389)
P değeri	0.000	0.000	0.02

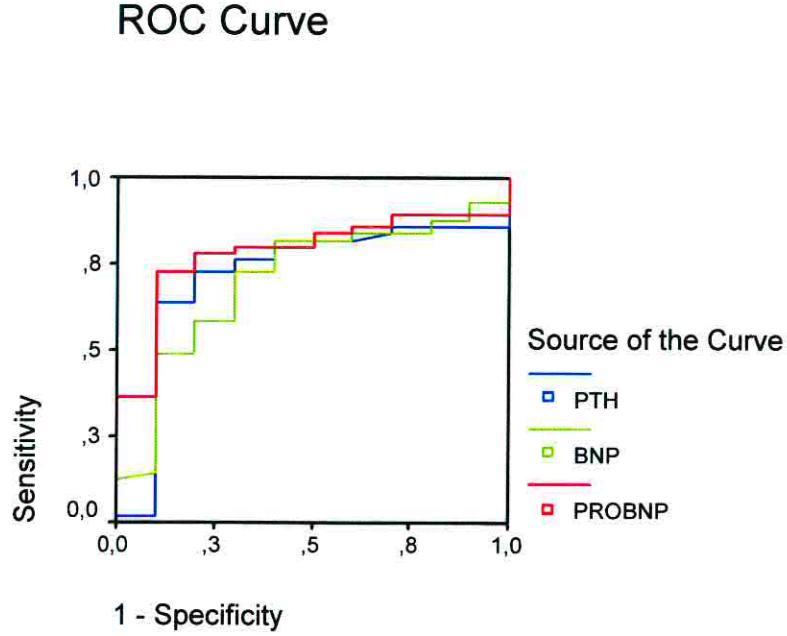
NTproBNP ile 24 saatlik SKB yükü, DKB yükü, gece MAP ve gece SKB arasında anlamlı pozitif yönde güçlü bir korelasyonun olduğu tesbit edildi (Tablo XXXIV). NTproBNP ile sistolik ve diastolik dipping arasında negatif yönde orta derecede korelasyon olduğu saptandı. BNP ve DKB yükü arasında pozitif yönde güçlü korelasyon vardı ($r=0.492$ ve $p=0.000$). Diğer AKBİ parametreleri ile BNP arasında orta derecede bir korelasyonun olduğu tesbit edildi (Tablo XXXIV).

Tablo XXXIV. AKBİ parametreleri ile BNP ve NTproBNP ilişkisi

	NTproBNP		BNP	
	r	p	r	p
24 saat MAP	0.452	0.000	0.358	0.003
24 saat SKB	0.342	0.005	0.248	0.047
24 saat DKB	0.441	0.000	0.369	0.002
Gündüz MAP	0.349	0.004	0.306	0.013
Gündüz SKB	0.271	0.029	0.231	0.065
Gündüz DKB	0.364	0.003	0.328	0.008
Gece MAP	0.522	0.000	0.421	0.000
Gece SKB	0.492	0.000	0.372	0.002
Gece DKB	0.464	0.000	0.375	0.002
Sistolik Dipping	-0.479	0.000	-0.380	0.002
Diastol.Dipping	-0.436	0.000	-0.370	0.002
24 saat SKB yük	0.582	0.000	0.412	0.001
24 saat DKB yük	0.607	0.000	0.492	0.000

4.11. KBY'li hastalarda kardiyak yapı ve fonksiyonel bozuklukları belirlemede

NTproBNP, BNP ve PTH için ROC analizi



Şekil 14. KBY'li hastalarda kalp hastalığını belirlemede NTproBNP, BNP ve PTH için ROC analizi

Tüm KBY'li hastalar içerisinde kardiyak yapısal ve fonksiyonel hastalığı olanlar ile olmayanları birbirinden ayırt edebilmek için BNP, NTproBNP ve PTH değişkenleri için ROC analizi yapıldı. Bu değişkenler için çizgi altında kalan alan, en iyi kesim noktası (cut-off level), duyarlılık (sensivite) ve özgüllük (spesifite) değerleri belirlendi. ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın NTproBNP için %78.4, BNP için %71 ve PTH için %71.7 olduğu saptandı. Bu analizde NTproBNP değeri 738.2 pg/ml "cut-off" olarak alındığında % 80 duyarlılık ve % 90 özgüllük ile, BNP değeri 14.67 pg/ml "cut-off" olarak alındığında % 73 duyarlılık ve % 70 özgüllük ile, PTH değeri 245.3 pg/ml "cut-off" olarak alındığında % 64 duyarlılık ve % 90 özgüllük ile KBY'li hastalardaki yapısal ve fonksiyonel kalp hastalığını

öngördüğü tespit edildi (Tablo XXXV). ProbBNP ‘ nin kalp hastalığını saptamadaki ayrıncılık gücünün diğerlerine göre daha iyi olduğu görüldü.

Tablo XXXV. KBY’li hastalarda kalp hastalığını belirlemede NT-proBNP, BNP ve PTH için ROC analizi

Test	Alan (%)	cut-off değeri (pg/ml)	Sensivite (%)	Spesifite (%)
NTproBNP	78.4	738.20	80	90
BNP	71.2	14.67	72	70
PTH	71.7	245.3	64	90

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetersizlikli erişkin hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni KVS hastalıklarıdır. Renal replasman tedavileri ile KBY'li hastaların sağ kalımını uzadığı için KVS hastalık prevalansı çocukluk ve erişkin dönemde giderek artmaktadır. Erişkin KBY'li hastalarda KVH bağlı ölüm sağlıklı kişilere göre 20 kat daha fazladır. Genç erişkin ve çocuk SDBY'li hastalarda ölümlerin %23'ünden KVH sorumludur (1,18,20).

KBY'li erişkin hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül fonksiyon bozuklukları, karotis intima media kalınlığı, arteriyel sertlik ve koroner kalsifikasyonlar kardiyak morbidite ve mortalitenin bağımsız göstergeleri olarak kabul edilmiştir. KBY'li çocuklarda KVS'e ait risk faktörleri ile ilgili bilgiler henüz yeterli değildir (2,18,66).

KBY'li hastalarda kardiyovasküler hasar diyaliz öncesi dönemde başlar. Diyalizde gözlenen komplikasyonlar süregiden bir olayın sonuçlarıdır. Diyaliz tedavisi alan çocukların %51'inde, transplantasyon yapılanların %37'sinde ölüm sebebi KVS hastalıklarıdır (1,18,56). Bu nedenle KBY'li çocuklarda kardiyovasküler sistem invazif olmayan ve hızlı tanı yöntemleri ile değerlendirilmelidir (1,30,139).

SDBY'de kardiyovasküler hastalık gelişiminde birbirine paralel 2 süreç vardır. Birincisi mekanik veya hemodinamik yüklenme nedeni ile oluşan sol ventrikül hipertrofisidir. İkincisi ateroskleroz, arteriyoskleroz ve kalsifikasyon şeklinde olabilen vasküler hastalıklardır (1,21).

Çalışmamızda SVKİ, sol ventrikül arka duvar ve septum kalınlıkları KBY'li hastalarımızda kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış olduğu tesbit edildi (Tablo XV, $p=0.00$). Sol ventrikül hipertrofisini SVKİ'ne göre değerlendirdiğimizde 65 hastanın 55'inde (%84.6) SVKİ'nin kontrol gruba göre artmış olduğunu saptadık. Farklı RRT alan hastalarda PD ve HD grubunda SVKİ, sol ventrikül arka duvar ve septum kalınlıklarının diğer gruplara göre daha fazla artmış olduğu bulundu. Prediyaliz ve renal Tx grubu arasında sol ventrikül duvar kalınlıkları ve kütlesi açısından belirgin fark saptanamadı (Tablo XV ve XVI, $p<0.01$). Postmortem çalışmalarda SDBY'li hastaların %50'sinden fazlasında SVH olduğu görülmüştür. Literatürde yapılan çalışmalarda KBY'li çocuklarda SVH'nin böbrek yetersizliğinin hafif ve orta olduğu dönemde başlayarak böbrek fonksiyonları azaldıkça ilerleme gösterdiği tesbit edilmiştir (1,20,32,58). Mitsnefes ve ark. evre II-IV KBY'li 25 çocukta (6-25 yaş) SVH'ni SVKİ'ne göre değerlendirmiş ve hastaların %24'ünde SVKİ'nin kontrol grubuna göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Evre-V KBY olan 29 çocuk hasta

(4-18 yaş) diyaliz başlangıcında değerlendirilmiş, 20 hastada (%69) SVH ve 24 hastada (%83) anormal sol ventrikül geometrisi olduğu tespit edilmiştir (56). KBY'li 31 çocuğun 2 yıl takip edildiği prospektif bir çalışmada, başlangıçta %19 bulunan SVH oranı takip sonunda %39'a yükselmiştir (60). Çalışmamızda böbrek yetersizliğinin evresi ile uyumlu olarak prediyaliz hastaların %58.8'inde PD'deki hastaların %92'sinde, HD'deki hastaların tamamında SVKİ'nin artmış olduğunu saptadık. Renal Tx'li hastalarda GFR 70.6 ± 12.2 ml/dk olmasına rağmen bu hastaların %88.9'da SVKİ'nin artmış olduğunu gördük. Bu sonuçlar KBY'li hastalarda SVH'nin prediyaliz dönemde başladığını, renal Tx sonrası dönemde de GFR normale dönmesine rağmen bu hasarlanmanın devam ettiğinin göstermektedir.

Çalışmamızda hastalardaki sol ventrikül sistol ve diastol sonu çaplarını kontrol grubundan farklı olarak saptamadık. Yapılmış bir çalışmada prediyaliz (GFR 15-70 ml/dk/1.73 m²) 20 çocukta hastada SVKİ'ndeki artışa ilaveten sol ventrikül diastol sonu boyutunda ve arka duvar kalınlığında anormallik tespit edilmiştir (140). Eko incelemelerimizin hastalar kuru ağırlıklarında iken yapılması ve hasta sayımızın daha fazla olması dolayısıyla sonuçlarımızın daha güvenilir olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu konuda hastaların völüm yükünün daha objektif olarak değerlendirildiği çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kardiyak geometriler incelendiğinde hastaların %60'unda konsantrik HCM, %18.5'da konsantrik remodelling (simetrik yeniden yapılanma), 12.3'inde eksantrik HCM olduğunu saptadık. Altı hastanın (%9.2) kardiyak geometrisi normal idi. Hemodiyaliz grubunda kardiyak geometrisi normal olan hiç hasta yoktu. Periton diyaliz grubunda sadece 1 hastanın kardiyak geometrisi normaldi. Konsantrik hipertofik kardiyomyopati PD ve HD grubunda, konsantrik remodelling ise prediyaliz grubunda en çok görülen kardiyak geometri olarak saptadık (Tablo XIV).

Genel olarak konsantrik hipertrofi basınç fazlalığı eksantrik hipertrofi ise volüm fazlalığı ile ilişkilidir. KBY'li hastalarda sol ventrikülde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin en önemli nedeni hipertansiyondur (26). Bazı çalışmalarda prediyaliz çocuklarda konsantrik hipertrofinin, diyaliz programındaki çocuklarda ise sıklıkla eksantrik sol ventrikül hipertrofisinin görüldüğü bildirilmiştir (21,57). Bazı araştırmacılar diyalizdeki hastalarda daha çok konsantrik hipertrofi gözlendiğini söyleyerek bunun aksini idda etmişlerdir (22,57). Bu çalışma ile uyumlu olarak bizde diyalizdeki hastalarda en çok konsantrik HCM olduğunu gördük.

Hastalarımızın AKBİ'de kan basıncının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Özellikle HD ve PD grubundaki hastalarda kan basıncının sirkadiyen ritminin bozuk olduğunu gördük. Ayrıca SKB yükünün SVKİ ile ilişkisinin pozitif yönde çok kuvvetli olduğunu bulduk. Literatürde hastaların AKBİ'de SVKİ'ni belirleyen en önemli etkenin SKB ve SKB yükü olduğu bildirilmiştir (25,146). Sonuç olarak bazı literatür bilgileri ile uyumlu olmasada, hastalarımızda olduğu gibi basınç yükü artmış KBY'li hastalarda daha çok konsantrik HCM görüleceğini düşünmekteyiz.

Hastalarımızda NTproBNP ve BNP düzeylerini kontrol gruba göre belirgin olarak yüksek saptadık (Tablo XXIV, $p=0.00$). Natriüretik peptid düzeyinin HD ve PD grubunda prediyaliz ve renal Tx grubuna göre oldukça yüksek olduğunu tesbit ettik (Tablo XXV). Çalışmamızda BNP ve NTproBNP değerleri açısından SVKİ 38 ve üstü olanlar ile 38'in altında olan hastaları karşılaştırdığımızda SVKİ yüksek olan grupta BNP ve NTproBNP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu gördük ($p<0.05$). Ayrıca PTH düzeyinin SVKİ artmış hastalarda daha yüksek olması dikkat çekiciydi (Tablo XXVI). NTproBNP ve BNP düzeyini SVKİ açısından karşılaştırdığımızda SVKİ yüksek olanlarda NTproBNP'nin yaklaşık 12 kat, BNP'nin yaklaşık 3.7 kat daha fazla olduğunu gördük (Tablo XXIV).

Literatürde yapılan çalışmalarda SDBY olan hastalarda yüksek BNP düzeyleri ile SVH arasında anlamlı ilişkili bulunmuş, BNP'nin diyaliz hastalarında SVH için önemli bir biyomarker olabileceği ortaya konulmuştur (128,135). Araştırmalarla uyumlu olarak SVKİ'nin daha belirgin olarak arttığı HD ve PD gruplarında NTproBNP ve BNP düzeyinin daha yüksek olduğunu saptadık (Tablo XXIV). Sonuç olarak SDBY'li hastalarda özellikle NTproBNP'nin SVKİ'ni göstermede önemli bir parametre olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirildiğinde hastalarımızın EF ve FS değerleri kontrol gruba göre daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilemedi. Hastalarımızda genel olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal olduğunu saptadık (Tablo XV, $p>0.05$). Sadece HD'deki 1 hastada sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu vardı. Sistolik fonksiyonlar açısından gruplar arasında fark saptamadık.

Literatürde yapılan çalışmalarda; KBY'li erişkinlerde sistolik disfonksiyonun oldukça yüksek prevalansa sahip olduğu, bu hastalarda erken kalp yetersizliği ve azalmış sağ kalımı gösterdiği

bildirilmiştir (23,52). Genellikle sistolik fonksiyon bozukluğunun sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu başlamasından çok sonra ortaya çıktığı araştırmalarda gösterilmiştir. Kronik böbrek yetersizlikli çocuklarda sıklıkla sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunurken, kardiyak fonksiyon anormalliğinin başlangıç bulgusu olan diastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur (15,22,63). Atalay ve ark (142) hastalarında sol ventrikül hipertrofisine rağmen sistolik fonksiyonları normal olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda sol ventrikül hipertrofisinin belirgin olduğu PD ve HD grubunda bile sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlar içerisindeydi. Bulgularımız literatür ile uyumluydu. Erişkin hastalara göre sistolik fonksiyon bozukluğunu daha az görmemizin nedenini hastalarımızın çocukluk yaş grubunda olması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Sol ventrikül diastolik fonksiyonlarını klasik konvansiyonel eko ile değerlendirdiğimizde; sağlıklı çocuklara göre hasta grubunda E değerinde değişiklik yokken A değerinde artma, E/A oranında azalma, IVRZ ve DZ'de uzama olduğunu belirledik. Hemodiyaliz ve PD grubunda diğer hasta gruplarına göre E/A oranını daha düşük, A değerini ise daha yüksek saptadık (Tablo XVII ve XVIII).

Literatürde yapılan çalışmalarda; sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu kronik diyalizli erişkin hastalarda yüksek olarak tesbit edilmiştir. KBY'li çocuklarda sıklıkla sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunurken, kardiyak fonksiyon anormalliğinin başlangıç bulgusu olan diastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (15,63). KBY'li hastalarda diastolik fonksiyon bozukluklarının ilk ortaya çıkan ve çocukluk çağında da sık olarak gözlenen bulgu olduğu tesbit edilmiştir (1,24,66).

Goren ve ark (65), SDBY olan 25 çocuk hastada kontrol grubuna göre sol ventrikül relaksasyonunun (E/A oranı) bozulduğunu bildirmiştir. Johnstone ve ark (57), prediyaliz 32 hastanın ve kronik periton diyalizli 10 hastanın E/A oranında kontrol grubuna göre azalma tespit etmişlerdir. Bazı çalışmalarda diastolik fonksiyonların HD hastalarında PD hastalarına göre daha fazla bozulduğu bazılarında ise fark olmadığı bildirilmiştir. Weiss ve ark. (141) diastolik fonksiyonların HD hastalarında CAPD hastalarına göre daha fazla bozulduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalarda sol ventrikül diastolik fonksiyonları klasik konvansiyonel eko ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tüm hasta grubunda sistolik fonksiyonlar bozulmadan kontrol gruba göre diastolik fonksiyonların bozuk olduğunu saptadık. Bir çok çalışmanın aksine diastolik fonksiyonlar açısından HD ve PD grupları arasında fark saptamadık. Atalay ve ark. (142) A dalgasının çocuk HD hastalarında CAPD

hastalara göre daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Biz ventrikül diastolik doluşuna katkısı gösteren A dalgasını PD grubunda HD grubuna göre daha yüksek saptadık. Ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi (Tablo XX, $p>0.01$).

Çalışmamızda ek olarak sol ventrikül diastolik fonksiyonlarını septal mitral anulusdan doku Doppler görüntüleme (TDI) yaparak araştırdık. KBY'li çocuklarda kontrol gruba göre erken diastolik myokardiyal hızı (Em) anlamlı düzeyde düşük, geç diastolik myokardiyal hızı (Am) anlamlı düzeyde yüksek ve Em/Am oranını anlamlı düzeyde düşük saptadık. Em/Am oranı PD ve HD grubunda diğer gruplara göre daha düşüktü. Anormal myokardiyal relaksasyonun sensitif bir göstergesi olan IVRZ'yi kontrol gruba göre hasta grubunda belirgin olarak uzun saptadık ($p<0.001$, Tablo XIX). TDI'da sistolik fonksiyon (Sm değeri) açısından hasta ve kontrol grup arasında fark yoktu.

Hayashi ve ark (143) prediyaliz 40 erişkin hastada sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede TDI'nın klasik eko'ya göre daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Saygılı ve ark. (66) SDBY olan 24 pediatrik hastada TDI yapmışlar, lateral ve septal mitral annuler geç diastolik dalga hızını (Am) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, lateral ve septal Em/ Am oranını anlamlı olarak düşük tespit etmişlerdir. Evre II-IV KBY olan 33 çocuk hasta ve 17 SDBY'li çocuk hastada yapılan bir çalışmada; sol ventrikül diastolik fonksiyonları TDI ile incelenmiş, SDBY ve kronik diyaliz olan çocuklarda septal mitral anuler erken peak velosite (Em) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir. Bu çalışmada diyaliz hastalarının daha kötü diastolik fonksiyona sahip olduğu (KBY'ne göre daha düşük Em ve Em / Am oranı) bildirilmiştir (144). Civilibal ve ark. KBY'li (14 HD ve 24 PD) çocuklarda klasik Doppler eko ve TDI sonuçlarının birbiri ile korole olduğunu göstermişlerdir (78). Çalışmamızda konvansiyonel eko ve TDI bulgularının hasta grubunda genel olarak birbiri ile paralel olduğunu saptadık. Ancak tüm hasta grubunda konvansiyonel eko'ya göre diastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren E/A oranı 1 ve altında olan 17 hasta saptarken TDI'da Em/Am oranı 1 ve altında olan 9 hasta tesbit ettik. Bu farklılığın nedeninin konvansiyonel eko bulgularının völüm yükü ve kalp hızı gibi değişkenlerden etkilenebilir olmasına bağlı olduğunu düşündük. Konvansiyonel eko'da HD ve renal Tx grubu arasında fark saptamazken TDI'da bu iki hasta grubu arasında IVRZ değeri açısından fark olduğunu saptadık. Sonuç olarak TDI'nın konvansiyonel eko'ya göre diastolik fonksiyon bozukluklarını göstermek açısından daha sensitif bir teknik olduğunu düşünsek de 2 metod arasında çok

önemli bir fark saptamadık. KBY'li çocuk hastalarda bu 2 metodun birbirine üstünlüğünü karşılaştıran geniş seriler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarımızda TDI ile ölçtüğümüz ve diastolik disfonksiyonu yansıtan Em/Am oranı 1 ve altında olan hastalar ile 1'in üstünde olan hastaları BNP ve NTproBNP düzeyi açısından karşılaştırdık. Em/Am oranı 1 ve altında olan hastalarda BNP ve NTproBNP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu gördük ($p < 0.05$). Sistolik fonksiyon bozukluğu için hastaları EF'si %56'nın altında olanlar ve olmayanlar olarak 2'ye ayırdığımızda NTproBNP ve BNP düzeyleri açısından 2 grup arasında fark saptamadık (Tablo XXVI). Periton diyaliz ile HD grubu ve prediyaliz ile renal Tx grubu arasında BNP ve NT-proBNP düzeyi açısından anlamlı fark yoktu (Tablo XXV, $p > 0.05$). Ancak diyaliz grubundaki hastalarda bu iki NP'nin düzeyini oldukça yüksek saptadık.

Kronik hastalığı olan çocuklarda kalp yetersizliği acil tedavi edilmesi gereken klinik tablodur. Çocuklarda KKY'ne özgü semptomlar bulunmadığından dolayı semptomsuz SV fonksiyon bozukluğu olan hastalarının büyük çoğunluğu tanı konmadan atlanmaktadır. BNP düzeyleri, özellikle erişkinlerde, KKY'nin prognozu ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Buna karşılık KKY olan çocuk ve adolesanlarda NP'lerin kullanımı ve önemi yeni araştırılmaya başlanmıştır. Çocukluk yaş grubunda NTproBNP ve BNP ile ilgili çalışmalar genellikle konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda yapılmıştır. KBY'li çocuk hastalarda kalp yetersizliği ve kardiyak yapısal anomallikleri göstermede NP'ler ile ilgili çalışmaya literatürde rastlamadık.

Literatürde yapılan çalışmalarda KBY'li erişkin hastalarda akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde, verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin saptanmasında BNP ve ProBNP faydalı bir marker olarak tanımlanmaktadır. KBY'nde kardiyak fonksiyon ve volüm yükünün değerlendirilmesinde BNP ölçümünün yararlılığına ilişkin bu çalışmalarda kalp yetersizliği bulunan hastalardaki BNP düzeyleri, bulunmayanlara oranla daha yüksek saptanmıştır (6,18,111).

Yapılmış olan çalışmalarda erişkin SDBY'li hastalarda KKY'de tanısal değeri olan BNP düzeylerinin GFR değerinin $< 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olduğu durumlarda etkilendiği, bu gibi durumlarda daha yüksek cut-off değerleri kullanılması gerektiği, genellikle önerilen BNP değerinin 200 pg/ml olduğu, bu değer renal yetersizliğin ilerlemesiyle yükselebileceği bildirilmiştir (125-127). Çalışmamızda NTproBNP ve BNP düzeyi ortalamalarını kontrol

gruba göre oldukça yüksek saptadık Diyalizdeki hastalarda bu yüksekliğin daha belirgin olduğunu gördük (Tablo XXIV ve XXV, p=0.000). Bu farklılığı kardiyak fonksiyonlar açısından değerlendirdiğimizde SVK ve diastolik fonksiyon bozukluğu parametreleri arasında prediyaliz ve renal Tx grubu arasında anlamlı fark olmadığını gördük. Tüm bu sonuçlar hastalarımızdaki BNP ve NTpBNP yüksekliğinin kardiyak yapı ve fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olabileceğini bize gösteriyordu.

Araştırmalarda KBY'li hastalarda BNP ve NTproBNP yüksekliğinin artmış volüm ve basınç yükü ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ancak HD hastalarında yapılmış çalışmalarda diyaliz öncesi ve sonrası bu peptidlerin düzeyinin değişmediğini ve bu yüksekliğin völüm yükü ile değil daha çok SVH ve kardiyak fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Periton diyalizi olan hastalarda ise bu konudaki bilgiler kısıtlıdır. Lee ve ark'nın 30 periton diyaliz hastasında NT-proBNP'nin yüksekliğinin volüm yüklenmesi ile değil SVKİ ve EF ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada KVH olan ve olmayan diyalizdeki hastalar karşılaştırılmış ve KVH olanlarda BNP düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (134). Eko incelemelerimizi genel olarak hastalarda völüm yüklemesi olmadığını düşündüğümüz zamanda yaptığımızdan hastalarımızdaki NTProBNP ve BNP yüksekliğinin daha çok SVH ve diastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Mallamaci ve ark. (127) BNP'nin çeşitli eko değişkenleri ilişki gösterdiğini saptayarak erişkin diyaliz hastalarında BNP ölçümünün, SVH ve sol ventrikül disfonksiyonunda tanısal değerine dikkat çekmişlerdir. Bu çalışmada BNP'nin oda sıcaklığında 6 saat stabil kalabilmesi, diyaliz hastalarında SVH tanısında %87 pozitif ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun tanısında ise %96 negatif prediktif değere sahip olduğu bildirilerek bu biyomarkerin rutin kullanımdaki güvenilirliğine işaret edilmiştir.

Çalışmamızda MPI değerleri KBY'li grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.000). MPI renal Tx grubunda diğer KBY'li hasta gruplarına göre daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında fark yoktu. MPI ile diastolik fonksiyonları gösteren E/A, Em/Am değerleri arasında negatif yönde kuvvetli ilişki, sistolik parametrelerle orta düzeyde negatif yönde ilişki saptadık. NTproBNP ile MPI arasında kuvvetli, BNP ile orta derecede ilişki olduğunu tesbit ettik.

Literatürde yapılmış çalışmalarda MPI'nin KKY'nin erken teşhis ve takibinde kullanılan bir metod olarak kolayca uygulanabileceği, MPI'nin hem diastolik hem de sistolik fonksiyonlardan etkilenmesi, ön - ard yük, ventrikül geometrisi, yaş ve ritimden önemli derecede etkilenmeyişinin de önemini artırdığı bildirilmiştir (74,77). Bu indeksin sistolik ve diastolik kan basıncından bağımsız olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (74). Sol ventrikül global fonksiyonunu göstermede TDI ile hesaplanan MPI'nın klasik eko'da hesaplanan MPI'dan daha iyi olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar çocuklarda bu metodun kalp yetersizliğinin erken teşhisinde kullanılabileceğini göstermiştir (27,158). Çalışmamızda kontrol grubun göre MPI değerlerini hasta grubunda yüksek olarak saptadık. MPI değerlerinin daha çok diastolik fonksiyon parametreleri ile ilişkisinin iyi olmasını hastalarımızda sol ventrikül fonksiyonlarının normal olmasına bağlı olabileceğini düşündük. MPI değeri ile özellikle NTproBNP arasında kuvvetli ilişki olması KBY'li hastalarda kardiyak fonksiyon bozukluğu taramasında NTproBNP'nin klinik açıdan faydalı bir yöntem olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda EF ve FS değerleri ile plazma BNP ve NTproBNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadık (Tablo XVIII, sırasıyla $p=0.106$ ve $p=0.134$). Clure ve ark. (137), yüksek riskli kişilerde sol ventrikül sistolik disfonksiyon taramasında kardiyak NP'lerin ölçümünün klinik açıdan yararlı ve maliyet açısından ucuz bir yöntem olduğuna dair ortak bir sonuca vardıklarını bildirmektedirler. Bu nedenle diyaliz hastalarında BNP ölçümü, bu hastalardaki LVH varlığı ya da sistolik disfonksiyonun dışlanması açısından yarar sağlayabilir. Sonuçlarımızın literatürle benzer olmamasını hastalarımızda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal sınırlar içerisinde olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda E/Em değerleri ile NTproBNP düzeyi arasında anlamlı düzeyde güçlü pozitif bir ilişki olduğunu tesbit ettik (Tablo XXIX, $r=0.546$, $p=0.000$). Erişkinde yapılan çalışmalarda normal böbrek ve ventrikül fonksiyonu olan olgularda, E/Em oranının diastol sonu basıncını klasik mitral dolum parametrelerine göre daha iyi yansıttığı gösterilerek diastolik fonksiyonları değerlendirmek amacı ile kullanılan önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir. Artmış E/Em oranı belirli miktarda kanın sol ventriküle dolması için gerekli yüksek basınç gradiyentinin yani duvar geriliminin bir göstergesidir (138). Duvar gerilimi ise BNP sentezi için majör bir uyarıcı olduğundan, bizim çalışmamızda E/Em değerleri ile NTproBNP düzeyi arasında pozitif korelasyon izlenmiş olması bu hastalardaki diastolik fonksiyon bozukluğu ile uyumlu bir bulgudur.

Çalışmamızda AKBİ'de ortalama sistolik ve diastolik kan basınçlarını hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Hasta grubunun sistolik ve diastolik kan basıncı ile SVKİ arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit ettik (Tablo XXXII). SVKİ ile korelasyonu en fazla olan değişkenin gece SKB olarak bulduk ($r=0.491, p=0.00$). Hastalarımızın AKBİ'de kan basıncının diüurnal ritminin bozulduğunu gördük. Otuz altı hastada (%54.4) nondipper, 11 hastada (%16,9) reverse dipper varyasyon saptadık. Kan basıncı sirkadien ritmi reverse dipper ve nondipper özellik gösteren hastaların çoğunlukla HD ve PD grubunda olduğunu gördük. Reverse dipper ve nondipper özellik gösteren gruplarda BNP ve NTproBNP düzeylerini belirgin olarak yüksek bulduk (Tablo XXXI). Özellikle NTproBNP düzeylerinin reverse dipper özellik gösteren hasta grubunda daha yüksek idi (Tablo XXXIII). Bu gruplarda SVH ve diastolik fonksiyon bozukluğu oranı diğer gruplara göre daha fazla idi.

Hipertansiyon KBY'li hastalarda SVH ve fonksiyon bozuklukları için önemli bir risk faktörüdür (13,28). Kronik diyaliz tedavisi alan çocuklarda SVH ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (28,32,49). Matteuchi ve ark (53) KBY'li evre II-IV 156 çocukta SVH ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir. Çocukluk çağı prediyaliz ve diyaliz hastalarının dahil edildiği başka bir çalışmada SVKİ ile kan basıncı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (145). Literatürde KBY'li hastalarda gece artan SKB değerleri ile SVKİ arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak özellikle gece SKB değerleri ile SVKİ arasındaki ilişkinin daha önemli olduğunu gördük. HT'un erken dönem KBY olan çocuklarda SVH patogenezinde çok küçük bir rolü olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Bu durum hastaların antihipertansif tedavi kullanmaları ve kan basınçlarının normal düzeylerde seyretmesine bağlanmıştır. Literatürde KBY'li hastalarda gece artan SKB değerleri ile SVKİ arasında anlamlı ilişki olduğu dikkate alınırsa (60), bu konu ile ilgili KBY'li çocuklarda daha geniş kapsamlı ve uzun süreli araştırmalara ihtiyaç vardır.

KBY'li hastalarda kan basıncının normal sirkadien ritmi bozuk olabilir. Birkaç kesitsel çalışmada, gece SKB düşüşü yeterli düzeyde olmayan "nondipper" ve "reverse dipper" hasta gruplarında, "dipper" gruba kıyasla daha fazla klinik ve subklinik kardiyak hasar olduğu saptanmıştır. Yapılmış araştırmalarda nondipper'lı hastalarda NTproBNP düzeyinin belirgin yüksek olduğu, bu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon gibi hedef organ hasarının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (26,30). Bu bulgular

bizim bulgularımızı desteklemektedir. Hastalarımızda HT ile SVKİ arasındaki korelasyonun fazla olması ve hastalarda NTproBNP düzeyinin artmış olmasından dolayı bulgularımızın daha güvenilir olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda SVKİ ile konvansiyonel eko'daki E/A oranı ve TDI'daki Em/Am oranı arasında anlamlı negatif yönde güçlü bir ilişki tespit edildi (sırasıyla $r = -0.588$ ve $p = 0.000$, $r = -0.619$ ve $p = 0.000$). SVKİ ve sistolik fonksiyonlar arasındaki ilişkinin ise oldukça zayıf olduğu görüldü (TabloXXII).

Mitsnefes ve ark (145), KBY'li prediyaliz ve diyaliz tedavisi alan 60 çocuk hastada diastolik disfonksiyon tespit etmiş ve bunun SVKİ ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Buna karşı Atalay ve ark (142) prediyaliz ve diyaliz tedavisi alan 39 çocuk hastada sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ile SVKİ arasında anlamlı ilişki tespit etmemiştir. Prediyaliz KBY olan çocuklarda yapılan başka bir çalışmada SVKİ ile diastolik disfonksiyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (144). Çalışmamızda sol ventrikül diastolik fonksiyonları göstermede daha hassa olan TDI sonuçları ile SVKİ arasında korelasyon güçlü olduğundan dolayı bu hastalardaki diastolik disfonksiyonun SVKİ ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda KBY'li hastalarda ortalama hemoglobin düzeyi 10.7 g/dl idi. SVKİ ile hemoglobin düzeyi arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon tespit edildi ($p = 0.00$).

KBY'li hastalarda anemi önemli bir sorundur. SDBY olan çocuk ve erişkinlerde hemoglobin düzeyinin 11-12 g/dl arasında tutulması tavsiye edilmektedir (11). Çocukluklarda yapılan çalışmalarda, prediyaliz, diyaliz ve transplant hastalarında düşük hemoglobin düzeyi ile SVKİ arasında ilişki olduğu bulunmuştur (64). Mitsnefes ve ark (61) diyaliz tedavisi alan 64 hastada SVH oranını %75 olarak bulmuş ve SVH ile düşük hemoglobin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Evre II-IV KBY olan hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, düşük hemoglobin düzeyi SVKİ'ni etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (53). Literatüre benzer olan bulgularımızla bu hastalarda SVH gelişmesinde düşük hemoglobin düzeyinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hemoglobin düzeyi ile sol ventrikül diastolik disfonksiyonu arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ancak sistolik fonksiyonlar ile hemoglobin ve hematokrit düzeyi arasında anlamlı orta derecede pozitif korelasyon saptandık.

Anemi ile sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki diyaliz tedavisi alan hastalarda bildirilmiştir (179). Çocukluk çağında SDBY tanısı almış genç erişkinlerde sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ile uzun süreli anemi arasında anlamlı ilişki olduğu

saptanmıştır. Çocukluk çağı prediyaliz ve diyaliz tedavisi alan hastalarda yapılan çalışmada, kronik diyaliz hastalarında diastolik fonksiyonların daha kötü olduğu ve bunun düşük hemoglobin düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,144). Evre II-IV KBY olan çocuklardaki çalışmada sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ile hemoglobin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (1,20). Biz sonuçlarımızı hastalarımızdaki hemoglobin düzeyinin uzun süreli ve çok düşük olmamasına bağladık.

Çalışmamızda ferritin düzeyi ile SVKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon, TDI'da diastolik disfonksiyonu gösteren Em/Am oranı arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptadık (sırası ile $r=0.483$ ve $p=0.000$, $r=-0.490$ ve $p=0.00$). Tekrarlayan kan transfüzyonları ve demir tedavisiyle oluşan sekonder hemosideroz üremik hastalarda sık görülür. Ancak çoğunlukla fark edilmez. Demir yüklenmesi, restriktif kardiyomyopatiye neden olarak sistolik disfonksiyon gelişmeden diastolik disfonksiyona neden olur. His ve purkinje sistemindeki demir birikimi kardiyak ölümlere sebep olan aritmiler yapar. Diyaliz hastalarında yüksek ferritin değerlerinin ateroskleroz insidansında artışa yol açtığı bildirilmiştir. Bu bulgular KBY'li hastalarda kardiyak hemosiderozis açısından dikkatli olmamızı gösteriyordu.

Çalışmamızda SVKİ ile serum PTH düzeyi arasında anlamlı orta derecede pozitif korelasyon saptadık. SVKİ ile GFR arasında ise negatif orta derecede korelasyon mevcuttu ($r=-0.355$ ve $p=0.004$). KBY'ne bağlı gelişen hiperfosfatemi, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı (CaxP) ve sekonder hiperparatiroidizm üremiye bağlı kardiyovasküler risk faktörleri arasında önemli bir yer tutar (12-14). Mitsnefes ve ark.'nın (145) prediyaliz ve diyaliz tedavisi alan çocuklarda SVKİ ile serum P, CaxP çarpımı ve PTH arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Evre I-IV KBY'li çocukların iki yıl takip edildiği çalışmada, SVH tespit edilen hastalarda ortalama PTH düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (60). Matteuchi ve ark. (53) erken dönem KBY olan 156 çocukta SVKİ ile GFR arasında negatif, serum fosfat düzeyi ile pozitif korelasyon tespit etmiştir. Biz PTH düzeyini renal Tx grubu hariç diğer hasta gruplarında daha yüksek bulduk. Bulgular KBY'li hastalarda hiperparatiroidizmin SVH gelişiminde risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak KBY'li çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik fonksiyon bozuklukları diyaliz hastalarında daha fazla görülmekle birlikte hastalığın erken evrelerinde başlayabilir. Erişkinlerin aksine çocuklarda sistolik fonksiyonlar çoğunlukla korunmuştur. Bu hastaların morbidite ve mortalitesinde kardiyovasküler hastalıklar ön plandadır. Bundan

dolayı kardiyak muayeneleri düzenli ve dikkatli yapılmalıdır. KBY'li hastalarda yüksek BNP ve NTproBNP düzeyi ile hipertansiyonun komplikasyonları ve kardiyovasküler morbidite arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Biz çocukluk yaş grubundaki KBY'li hastalarımızda NTproBNP değeri 738.2 pg/ml "cut-off" olarak alındığında SVKİ ve KKY'ni %80 duyarlılık ve %90 özgüllük ile öngördüğünü saptadık. Bu veriler ışığında KBY'li hastalarda SVH ve kardiyak fonksiyonları öngörmede ekokardiyografi dışında NTproBNP ve BNP düzeyleri başvurulabilecek bir yöntem olarak düşünülebilir. Bu testler KBY'li renal replasman tedavisi alan hastalarda beraberindeki kardiyak yapısal ve fonksiyonel anormalliği dışlamakta önemli tanısal değer taşımaktadır. NTproBNP'nin kardiyak hastalıklarda BNP'ye oranla daha hızlı ve daha fazla yükselmesi, yüksek stabilite göstermesi, yarılanma ömrünün daha uzun olması nedeniyle kardiyak hastalık göstergesi olarak BNP'den daha güçlü ve özgül bir belirteç olduğu görünmektedir. Ancak çocukluk yaş grubundaki KBY'li hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve konjestif kalp yetersizliği tanısında NTproBNP'nin eşik değerinin kesinleştirilmesi ve bu hastalarda kardiyak bozuklukların öneminin saptanması için daha fazla sayıda hasta katılımının olacağı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Kronik böbrek yetersizlikli çocuklarda;

- 1.Çocuklarda sol ventrikül kitle indeksi ve rölatif duvar kalınlığında artış tespit edildi.
2. Sol ventrikül geometrisinin sıklıkla bozulmuş olduğu görüldü. Konsantrik sol ventrikül hipertrofinin bu hastalarda en sık görülen kardiyak yapısal bozukluk olduğu saptandı.
3. Sol ventrikül geometrisi ve sol ventrikül kütle indeksi ile sistolik kan basıncı arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı.
4. Sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu sık olarak saptanmasına rağmen sistolik fonksiyonların genellikle korunduğu görüldü.
5. Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ile sol ventrikül kütle indeksi arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı.
6. Sol ventrikül diastolik disfonksiyonunu saptamada doku Doppler görüntülemenin konvansiyonel eko'ya göre daha duyarlı olduğu görüldü.
7. Diyaliz ile renal replasman tedavisi alan hastalarda sol ventrikül kitle indeksinde artış ve diastolik fonksiyon bozuklukları daha fazla idi.
8. Kardiyak bozuklukların renal Tx tedavisine rağmen devam ettiği görüldü.
9. Kardiyak fonksiyon bozukluğunu saptamada serum Natriüretik peptid düzeyi ölçümünün klinik açıdan önemli olduğu saptandı.
10. Serum NTproBNP düzeyinin doku Doppler görüntüleme ile diastolik disfonksiyon gösteren hastalarda daha yüksek olduğu saptandı.
11. Sol ventrikül kitle indeksi artmış hastalarda serum NTproBNP düzeyinin yüksek olduğunu görüldü. Bundan dolayı sol ventrikül hipertrofisi için önemli bir biyomarkır olabileceği düşünüldü.
12. NTproBNP değeri 738,2 pg/ml ‘‘cut-off’’ olarak alındığında %80 duyarlılık ve %90 özgüllük ile KBY’li çocuklardaki yapısal ve fonksiyonel kalp hastalığını öngördüğünü saptadık. Ayrıca kardiyak bozukluğu saptamada NTproBNP’nin BNP’ye daha duyarlı olduğunu gördük.

7. KAYNAKLAR

1. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2006; 23:27-39.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 3): 112-119
3. Flynn JT. Cardiovascular disease in children with chronic renal failure. *Growth Horm IGF Res* 2006;16:84-90.
4. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:849-853
5. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:295-300.
6. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray J. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003;89:879-81.
7. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure .Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005 ; 26(11):1115-40.
8. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:1587-93.
9. ESC GUIDELINES: Authors/Task Force Members, Karl Swedberg Writing Committee: John Cleland, Henry Dargie, Helmut Drexler, Ferenc Follath, Michel Komajda, Luigi Tavazzi, Otto A. Smiseth Other Contributors, Antonello Gavazzi, Axel Haverich, Arno Hoes, Tiny Jaarsma, Jerzy Korewicki, Samuel Levy, Cecilia Linde, Jose-Luis Lopez-Sendon, Markku S. Nieminen, Luc Pierard, and Willem J. Remme Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26: 1115-1140.
10. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-21.
11. Fogo AB, Kon V. Pathophysiology of progressive renal disease. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology* (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co 2004: 1269-1290
12. Türkiye' de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2008. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul

13. Pediatric Nephrology (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co 2004: 1395-1410.
14. Sherrard DJ, Ott SM, Maloney NA, et al. Uremic osteodystrophy: classification, cause and treatment. In: Frame B, Potts J (eds). Clinical disorders of bone and mineral metabolism. Amsterdam: Excerpta Medica 1983: 254-259
15. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:27-39.
16. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1055-62.
17. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1426-33.
18. Parekh RS, Carrol CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002;141:191-7.
19. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106:100-5.
20. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:849-53.
21. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol* 2001;16:318-23.
22. Chavers BM, Herzog CA. The spectrum of cardiovascular disease in children with predialysis chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:319-27.
23. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Gomez-Campdera F, Luno J. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 93): S35-38
24. Groothoff JW, Lilien MR, van der Kar NCAJ, Wolff ED, Davin JC. Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 374-379
25. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SA, Khoury P, Meyer RA, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000;14:898-902.
26. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1489-1493
27. Ozkahya M, Toz H, Ozerkan F, et al. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15: 655-660
28. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291-297
29. Rahman M, Dixit A, Donley V, et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 498-506

30. Mitsnefes M, Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 309-315
31. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children: European study group of nutritional treatment of chronic renal failure in childhood. *Lancet* 1997;349:1117-23.
32. Semizel E, Çil E. Kronik Böbrek Yetersizliği Olan Hastalarda Kardiyak Tutulum. *Güncel Pediatri* 2004;2:32-8
33. Charra B, Chazot C. Volume control, blood pressure and cardiovascular function. *Nephron Physiol* 2003; 93: 94-101
34. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-34.
35. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
36. Zieske AW, Malcom GR, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis children and young: The PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21:213-37.
37. Chavers BM, Hardstedt M, Gillingham KJ: Hyperlipidemia in pediatric kidney transplant recipients treated with cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2003;18:565-9.
38. Querfeld U, Lang M, Friedrich JB, Kohl B, Fiehn W, Schärer K. Lipoprotein (a) serum levels and apolipoprotein (a) phenotypes in children with chronic renal disease. *Pediatr Res* 1993;34:772-6.
39. Berger M, James GP, Davis ER, Jasper PM, Brouhard BH, Travis LB et al. Hyperlipidemia in uremic children: Response to peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol* 1978;9:19-24.
40. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998;97:138-41.
41. Lilien M, Duran M, Hoeck KV, Poll-The BT, Schroder C. Hyperhomocysteinemia in children with renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:366-8.
42. Massry S, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin in Nephrol* 1994;14:219-31.
43. Pecoits-Filho R, Sylvestre LC, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground. *Pediatr Nephrol* 2005;20:714-20.
44. Demir M, Tonbul HZ. Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Malnütrisyon İnflamasyon-Ateroskleroz (MIA Sendromu). *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2005;14:160-5.
45. Lai HL, Kartal J, Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: the role of tumor necrosis factor-alpha. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1751-6.
46. Swynghedauw B. Molecular mechanism of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215-62.

47. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace* 1997;4:194-211.
48. Guerin AP, Adda H, London GM, Marchais SJ. Cardiovascular disease in renal failure. *Minerva Urol Nephrol* 2004;56:279-88.
49. Türkmen F, Aydın M, Ersan C. Hemodiyaliz Seminerleri. 1.baskı. 2002,İstanbul; 339-53.
50. Jaradat IM, Molitoris AB. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology*. 2002; Vol. 22, No. 6, 459-73.
51. London MG. Cardiovascular disease in chronic renal failure pathophysiologic aspects. *Seminars in dialysis*. 2003; Vol 16, No 2, pp.85-94.
52. Parfrey PS, Foley RN, Harnet JD. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial. Transplant*. 1996; 11, 1277-85.
53. Matteucci MC, Wühl E, Picca S et al.ESCAPE trial group. Left ventricular geometry in children with mild to moderate choronic renal insufficiency. *J. Am. Soc.Nepherol*. 2006;17: 218-26
54. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, Inenaga T, Nishikimi T, Takishita S, Kawano Y. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriüretik peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:51-6.
55. Loirat C, Ehrich IMH, Geerlings W, et al Report on managementof renal failure in children in Europe XXII, 1992. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 12:1557–60.
56. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation* 2003;107:864-8.
57. Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, Wilkinson JL, Walker RG, Powell HR. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 1996;50:998-1006.
58. Litwin M, Grenda R, Prokurat S, Abuauba M, Latoszynska J, Jobs K et al. Patient survival and causes of death on hemodialysis and peritoneal dialysis-single-center study. *Pediatr Nephrol* 2001;16:996-1001.
59. Ulinski T, Genty J, Viau C, Tillous-Borde I, Descheous E. Reduction of left ventricular hypertrophy in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1171-8.
60. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006;149:671-5.
61. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SA, Khoury P, Meyer RA, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalance and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000;14:898-902.
62. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barré PE, Campbell P, Cartier P et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58:1325-35.
63. Palcoux JB, Palcoux MC, Jonuan JP, Gourgand JM, Cassagnes J, Malpuech G. Echocardiographic patterns in infants and children with chronic renal failure. *J Pediatr Nephrol* 1982;3:311-4.

64. Morris KP, Skinner JR, Hunter S, Couldthard MG. Cardiovascular abnormalities in end stage renal failure: the effect of anemia or uraemia? *Arch Dis Child* 1994;71:119-22.
65. Goren A, Glaser J, Drukker A. Diastolic function in children and adolescents on dialysis and after kidney transplantation: an echocardiographic assessment. *Pediatr Nephrol* 1993;7:725-8.
66. Saygılı A, Yıldırım SV, Cengiz N, Uslu Y, Tokel K, Saatci U. Assessment of left ventricular diastolic function by Doppler tissue imaging in children with end-stage renal disease. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1055-1059
67. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR et al. Abnormal cardiac function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:721-6.
68. Koçak G, Atalay S, Bakkaloglu S, Ekim M, Tutar HE, Imamoglu A. QT/corrected QT (QTc) intervals and QT/QTc dispersions in children with chronic renal failure. *Int J Cardiol* 1999;70:63-7.
69. Bosch A, Ulmer HE, Keller HE, Bonzel KE, Schärer K. Electrocardiographic monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:140-4.
70. Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ, Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. *Thromb Haemost* 1997;78:247-55.
71. Milliner DS, Morgenstern BZ, Murphy M, Gonyea J, Sterioff S. Lipid levels following renal transplantation in pediatric recipients. *Transplant Proc* 1994;26:112-4.
72. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:305-9.
73. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1426-33.
74. Abd El Rahman MY, Hui W, Dsebissowa F, Schubert S, Hübler M, Hetzer R. Comparison of the tissue Doppler-derived left ventricular Tei index to that obtained by pulse Doppler in patients with congenital and acquired heart disease. *Ped Cardiol* 2005;26:391-395.
75. Bircan Z, Duzova A, Çkar N, Bayazıt AK, Elhan A, Tutar E et al. Predictors of left ventricular hypertrophy in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1311-18.
76. Erol Ç, Özkan M. Klinik ekokardiyografi. *Erzengin F.1. baskı*, 2007 MN Medikal Nobel.
77. Eidem BW, Tei C. Nongeometric assessment of right and left ventricular function: Myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 849-856.
78. Civilibal M, Çalışkan S, Oflaz H, Sever L, Cengizhan C, Canpolat N, Kasapcopur, Arısoy N. Left ventricular function by conventional and tissue Doppler echocardiography in pediatric dialysis patients. *Nephrology* 2009;14:636-642.
79. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:865-875.
80. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail* 2005 ;11:76-80.
81. Baxter GF. The natriuretic peptides. *Basic Res Cardiol* 2004;99:71-5.

82. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29:707-69.
83. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24:341-56.
84. Chen HH, Burnett JC, Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(Suppl. 3):S22-8.
85. Leowattana W, Sirithunyanont C, Sukumalchantra Y, et al. Serum N terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003;86: 46-51.
86. Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A, et al. Biological variation of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* 2003 ;49:1554-1555.
87. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:132-42.
88. Bay M, Kirk V, Parner J, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003 ;89:150-4.
89. Nasser N, Perles Z, Rein AJ, Nir A. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:87-90.
90. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci* 2005;108:23-36.
91. Lainchbury JG, Burnett JC Jr, Meyer D, Redfield MM. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:33-40.
92. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL Jr. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta*. 2008 Jun;392(1-2):41-5. Epub 2008 Mar 13.
93. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89:875-8.
94. Raymond I, Groenning BA, Hilderant PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-51.
95. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:431-6.
96. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:293-321.
97. Peacock WF. The B-type natriuretic peptide assay: A rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002 ;69:243-51.
98. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004 ;25:341-6.

99. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, et al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003;57:191-7.
100. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int* 2003;45:249-54.
101. Gerber IL, Stewart RA, Leggett ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107: 1884- 90.
102. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93:603-7.
103. Muta H, Ishii M, Maeno Y, Akagi T, Kato H. Quantitative evaluation of the changes in plasma concentrations of cardiac natriuretic peptide before and after transcatheter closure of atrial septal defect. *Acta Paediatr* 2002;91:649-52.
104. Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, Singer DR. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:79–80.
105. Jefferies JL, Denfield SW, Price JF, et al. A prospective evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:402-7.
106. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–7.
107. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-8.
108. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in clinical routine (rew). *Heart* 2006;92:843-9.
109. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J* 2002;143:923-9.
110. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Müller S, et al. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310:193-7.
111. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
112. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and N terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728–735.
113. Mir TS, Marohn S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002;110:76.
114. Tan LH, Jefferies JL, Liang JF, Denfield SW, Dreyer WJ, Mott AR et al. Concentrations of brain natriuretic peptide in the plasma predicts outcomes of treatment of children with decompensated heart failure admitted to the intensive care unit. *Cardiol Young* 2007;17:397-406.

115. Westerlind A, Wahlander H, Lindstedt G, Lundberg PA, Holmgren D. Clinical signs of heart failure are associated with increased levels of natriuretic peptide types B and A in children with congenital heart defects or cardiomyopathy. *Acta Paediatr* 2004;93:340-5.
116. Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJT, Argaman Z et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* 2005;115:1347-50.
117. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006;27:861-6.
118. Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, Fujiwara M. Abnormal tissue Doppler images are associated with elevated plasma brain natriuretic peptide and increased oxidative stress in acute Kawasaki disease. *Circ J* 2007;71:357-62.
119. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114:1297-304.
120. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr* 2006;148: 372-6.
121. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med.* 2001; 110 Suppl 7A:14S-36S
122. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1997; 96:509-16.
123. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, Bergler-Klein J, Moser P, Bojic A, Hartter E, Pacher R. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:436-42.
124. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1014–1021.
125. Haug C, Metzeler A, Steffgen J, Grunert A. Changes in brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations during hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Horm Metab Res* 1994;26:246–9.
126. Dastoor H, Bernier B, Boobes Y et al. Plasma BNP in patients on maintenance hemodialysis: A guide to management? *J of Hypertension* 2005;23:23-8.
127. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. CREED Investigators. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1559–1566.
128. Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic haemodialysis patients: influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1201–1208.
129. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *JACC* 2007; 25 (18):2357-68.
130. Fried I, Bar-Oz B, Perles Z, Rein AJ, Zonis Z, Nir A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in acute versus chronic left ventricular dysfunction. *J Pediatr* 2006;149:28-31.

131. Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J et al. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents and young adults: effects of age and gender. *Pediatr Cardiol* 2006;27:73-7.
132. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L et al. NT-Pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: Reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009;30:3-8.
133. Albers S, Mir TS, Haddad M, Laer S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:80-5.
134. Lee AJ, Kim H, Yoo SJ, Oh DJ, Yu SH, Kang ET. Association Between serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International* 2005;26:360-65.
135. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccoli C, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodelling. *Mayo Clin Proc*. Nov 2001;76:1111-9.
136. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, Inenaga T, Nishikimi T, Takishita S, Kawano Y. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:5.
137. McClure SJ, Caruana L, Davie AP, et al. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care. *Br Med J* 1998;317:516-519.
138. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-2550.
139. Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Yikilmaz A, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 109-116.
140. Lipshultz SE, Somers MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Jabs K, Rifai N. Serum cardiac troponin and subclinical cardiac status in pediatric chronic renal failure. *Pediatrics* 2003;112:79-86.
141. Weiss G, Lhotka K, Reibnegger G, König P, Knapp E. Divergent effects of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on cardiac diastolic function. *Perit Dial Int* 1997; 17: 353-59
142. Atalay S, Ekim M, Tutar HE, Kocak G, Bakkaloglu S, Tümer N. Systolic and diastolic function in children with chronic renal failure. *Pediatr Int* 2002; 44: 18-23.
143. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, Brodin LA, Lind B, Barany P et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:125-32.
144. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 1461-1466.
145. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2796-803
146. Jonathan M. Sorof, Gina Cardwell, Kathy Franco and Ronald J. Children Ambulatory Blood Pressure and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Hypertension 2002;39:903-8

