

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ İLE TEDAVİ EDİLEN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN
HASTALARDA SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK VE DİYASTOLİK
FONKSİYONLARININ BİR YILLIK DEĞİŞİMİNİN EKOKARDİYOĞRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeydin ACAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özcan YIMAZ

SAMSUN

2008

TEŞEKKÜR

Bugünümün mimarları olan başta sevgili anneme ve babama, sabrı, fedakarlığı ile desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşime, tez çalışmalarım sırasındaki katkı ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Özcan Yılmaz' a, yetişmemde emeği geçen, Prof. Dr. Cahit Kocakavak, Prof. Dr. Mahmut Şahin, Prof. Dr. Osman Yeşildağ, Yrd. Doç.Dr. Mustafa Yazıcı, Yrd. Doç. Dr. Kenan Durna, Yrd. Doç. Dr. Okan Gülel'e ve asistanlık eğitimim boyunca, hem bir ağabey hem de hoca olarak desteğini hep yanımda hissettiğim, Yrd. Doç. Dr. Sabri Demircan' a, tez çalışmama hasta alırken, katkılarını esirgemeyen, Prof. Dr. Tekin Akpolat ve Dr. Melda Dilek' e, beraber çalışmaktan onur duyduğum Dr. Fırat Ural ve tüm asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji servis, poliklinik ve koroner anjiyografi ünitesinin tüm çalışanlarına, bu tez vesilesiyle, minnet duyguları içinde sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kapak	I
Teşekkür	II
İçindekiler	III - V
Tablo Dizini	VI
Şekil Dizini	VII
Özet	VIII
Anahtar Sözcükler	IX
Abstract	X
Key Words	XI
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri	4
2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	5
2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi	5
2.4.1. Hemodinamik Faktörler	6
2.4.2. Hemodinamik Olmayan Faktörler	7
2.4.2.1. Transforming Growth Factor Beta	7
2.4.2.2. Angiyotensin II	7
2.4.2.3. Hipertrofi	8
2.4.2.4. Proteinüri	8
2.4.2.5. Günlük Protein Alımı	9
2.4.2.6. Kalsiyum ve Fosfor Etkisi	9
2.4.2.7. Hipertansiyon	10
2.4.2.8. Anemi	10
2.4.2.9. Sigara	11
2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi	11
2.5.1. Hipertansiyon ve Proteinüri Tedavisi	11
2.5.2. Sigaranın Bırakılması	12

2.5.3. Protein Kısıtlaması	12
2.5.4. Hiperlipidemi Tedavisi	13
2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Komplikasyonların Tedavisi	14
2.6.1. Anemi	14
2.6.2. Kemik Metabolizma Bozukluğu	14
2.6.3. Hemostaz Bozuklukları	14
2.6.4. Renal Replasman Tedavisi	15
2.7. Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Kronik Böbrek Hastalığı	15
2.8. Kalp yetmezliği ve Kronik Böbrek Hastalığı	18
2.9. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyak Fonksiyon Değişiklikleri	19
2.9.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi	19
2.9.2. Kronik Böbrek Hastalarında Volüm Yüklenmesi	20
2.9.3. Kronik Böbrek Hastalığında Basınç Yüklenmesi	21
2.9.4. Kronik Böbrek Hastalığında Sol Ventrikül Fonksiyonları	21
2.10. Kronik Böbrek Hastalığında Kalp Yetmezliği Tedavisi	22
2.11. Ekokardiyografi	24
2.11.1. Transmitral Pulse Wave Doppler İnceleme	25
2.11.1.1. Normal Diyastolik Doluşun Özellikleri	25
2.11.1.2. Anormal Diyastolik Doluş Özellikleri	26
2.11.2. Pulse Wave Doku Doppler Ekokardiyografi	27
2.11.2.1. Pulse wave doku doppler (PWDD)	28
2.11.2.2. Renkli doku Doppler	31
2.12. Myokard Performans İndeksi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Hasta Seçimi	35
3.2. Ekokardiyografik Çalışmalar	36
3.2.1. Doppler Ölçümleri	36
3.2.2. Doku Doppler Ekokardiyografi	37

3.2.3Renkli Doku Doppler Ekokardiyografi	38
3.3.İstatiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1.Konvansiyonel Doppler Sonuçları	40
4.2.Mitral Anulus Septal Duvar Doku Doppler Sonuçları	41
4.3.Mitral Anulus Lateral Duvar Doku Doppler Sonuçları	42
4.4.Renkli Doku Doppler Ekokardiyografik Parametreleri Sonuçları	43
4.5.Myokard Performans İndeksi (MPI) Sonuçları	44
5.TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	53

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo I: Kronik Bb hastalığının evrelemesi	5
Tablo II: KBH da protein kısıtlaması	13
Tablo III: Çalışma gurubunun özellikleri	35
Tablo IV: Konvansiyonel eko ile değerlendirilen parametrelerin başlangıç ve kontrol değerleri	40
Tablo V: Konvansiyonel Doppler başlangıç ve kontrol değerleri	41
Tablo VI: Mitral anulus septal kısım başlangıç ve kontrol doku Doppler parametreleri	41 42
Tablo VII: Mitral anulus lateral kısım doku Doppler başlangıç ve kontrol değerleri	59
Tablo VIII: Renkli doku Doppler ile ölçülen parametrelerin başlangıç, kontrol ve p değerleri	43
Tablo IX: Konvansiyonel ve doku Dopplerle ölçülen myokard performans indeksi (mpi) nin başlangıç ve kontrol değerleri	44

ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Angiyotensin II nin glomerüloskleroz patogenezindeki rolü	8
Resim 1: Apikal pencereden elde edilen, posteriyor septum bazal segmentine ait olan normal bir PWDD kaydı	29
Şekil 2: Strain' in şematik olarak hesaplanması	32
Resim 2: Strain elde edilmesi	32
Şekil 3: Pulse wave doppler ekokardiyografi ile myokardiyal performans indeksinin elde edilmesi	37
Şekil 4: Pulse wave doku doppler ekokardiyografi ile elde edilen parametrelerin şematik görüntülenmesi ve myokardiyal performans indeksinin elde edilmesi.	38
Şekil 5: Pulse doppler ile ölçülen renkli doku doppler parametrelerinin elde edilmesi	39
Şekil 6: Doku Doppler ile nitral anulus septal ve lateral duvarlardan elde edilen E've A' dalga velosite ortalamalarının başlangıç kontrol ve p değerleri	42
Şekil 7: Doku Doppler yöntemi ile mitral anulus septal ve lateral bölgelerden elde edilen IVRT (isovolümetrik relaksasyon zamanı)nin başlangıç, kontrol değerleri	43
Şekil 8: Renkli doku Dopplerle doku velosite ortalama ölçümlerinin başlangıç ve kontrol değerleri	44
Şekil 9: Konvansiyonel ve doku Doppler ile ölçülen mpi ortalama değerlerinin başlangıç ve kontrol değerleri	44

ÖZET

Amaç

Kronik böbrek hastalığı önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Kronik böbrek hastalığında en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu grup hatalarda zaman içinde birçok nedene bağlı olarak, sol ventrikül diyastolik veya sistolik fonksiyonlarında bozulma olduğu bilinmesine rağmen, bir zaman diliminde bunu kantitatif ortaya koyan bir çalışma yoktur. Bu çalışmada, bir yıllık süreçte, sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametrelerinde, varsa meydana gelen değişiklikleri ortaya koymayı amaçladık.

Metod

Haftada üç gün hemodiyaliz tedavisi alan, bilinen koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu olmayan 46 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalara başlangıçta ve bir yıl sonra, konvansiyonel ekokardiyografi, pulse Doppler, doku Doppler(PWDD), Renkli PWDD parametreleri bakıldı ve myokard performans indeksi(MPI) hesaplandı.

Bulgular

Konvansiyonel ekokardiyografi ile bakılan parametrelerde(EF, LVEDD, LVESD, IVS) başlangıçla karşılaştırıldığında, kontrol değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Pulse Doppler ile bakılan E ve A dalga velositelerinde azalma olmakla beraber, istatistiksel anlama ulaşmadı. IVRT süresinde belirgin uzama gözlemlendi ($P<0,05$).

Doku Doppler ekokardiyografi ile mitral anulus ve lateral anulustan hesaplanan parametreler arasında korelasyon mevcuttu. E', A' dalga velositelerinde azalma mevcuttu($p<0,05$).E/A oranında her iki bölgede azalma olmakla beraber lateral bölgede istatistiksel anlama ulaştı($p<0,05$). IVRT de belirgin artış görüldü($p<0,05$)

Renkli PWDD ile ölçülen TV-E , TV-S dalga velositesinde ve SR-S te azalma gözlemlendi($p<0,05$).

Gerek pulse Doppler gerekse Doku Doppler ile ölçülen myokard performans indeksinde artma gözlemlendi($p<0,05$).

Sonuç

Kronik böbrek hastaları gerek sistolik ve gerekse diastolik parametrelerde zaman içinde bozulma olmaktadır. Günlük pratikte sol ventrikül fonksiyonlarının göstermede en çok kullandığımız EF ve puls Doppler parametreleri yetersiz kalmaktadır. Doku Doppler ve renkli doku Doppler ölçümleri erken teşhis için yardımcı olabilir. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi için renkli PWDD, global (sistolik+diastolik) fonksiyonların değerlendirilmesinde MPI ek yarar sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, sol ventrikül fonksiyonları, ekokardiyografi, doku Doppler, renkli doku Doppler, myokard performans indeksi (MPI).

ABSTRACT

Aim:

Chronic renal disease is an important cardiovascular risk factor and Cardiovascular disease is main reason of mortality in chronic renal disease. Despite it is known that left ventricle systolic and diastolic functions impairs in the course of time because of many reasons in this group patients, there are no study to elicit this deterioration in certain time frame of disease process. Therefore we aims to detect whether an alteration in LV systolic and diastolic functions within one years in this study.

Methods:

Forty-six patient who have no LV dysfunction and no known coronary artery disease and taking hemodialysis treatment three day in a weeks were included to study. Conventional echocardiography, pulsed doppler, tissue doppler (PWDD), coloured PWDD echocardiographic examination was performed baseline and after one year and additionally myocardial performance index (MPI) was estimated.

Results:

When the parameters evaluated by conventional echocardiography (LVEF, LVEDD, LVESD and IVS) were compared with baseline, there was no discrepancy between control values. Also E and A wave velocities estimated via pulsed doppler echocardiography were decreased insignificantly. Marked prolongation was observed in IVRT time ($p<0,05$).

A correlation between the parameters estimated mitral and lateral annulus by tissue doppler echocardiography and was occurred. Beside a reduction in E' and A' wave velocities were observed ($p<0,05$).

Also E/A ratio decreased in both of two region, especially significant in lateral region ($p<0,05$). IVRT time was observed prolong too ($p<0,05$). A reduction in TV-E, TV-S wave velocities and SR-S was obtained in coloured PWDD echocardiographic examination ($p<0,05$). MPI estimated by both pulsed doppler and tissue doppler was observed increase ($p<0,05$).

Conclusion:

Deterioration is seen in the course of time both systolic and diastolic parameters in chronic renal disease. In daily practice, the most applied parameters to monitoring left ventricle functions such as LVEF and pulsed doppler become insufficient. Tissue doppler and coloured PWDD may be helpful in early diagnosis. Coloured PWDD and MPI may provide additional benefit to evaluate systolic and global (systolic and diastolic) functions respectively.

Key words:

Chronic renal disease, left ventricle functions, echocardiography, tissue doppler, coloured PWDD, myocardial performance index (MPI).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetersizliği kardiyovasküler olay riskini arttıran önemli bir risk faktörüdür. Hafif derecede böbrek yetersizliği bile tüm nedenlere bağlı ölüm ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay insidansını diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak arttırmaktadır (39, 58). Kronik böbrek yetersizlikli hastalarda, kardiyovasküler mortalite genel toplumun 10-20 katıdır (51). Diyalize bağımlı son dönem böbrek yetersizliğinde yıllık ölüm oranı % 20 dolayındadır. Kardiyovasküler olaylar ölüm nedenlerinin % 40-50 sini oluşturur(10).

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalıklar, kardiyak yapı ve fonksiyon bozuklukları (sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomiyopati) ile vasküler sistem hastalıklarından (ateroskleroz, arteriyoskleroz) oluşmaktadır. İskemik kalp hastalıklarına ve aşırı yüklenmeye bağlı gelişen kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği (KY) kardiyak mortalitenin en sık iki nedenidir. Artmış kardiyovasküler risk ve mortalite, kronik böbrek yetmezliğinin erken döneminde de gösterilmiş ve gençlerde daha yüksek bildirilmiştir (24, 110). Kalp yetmezliği son dönem böbrek hastalarında sık görülür ve kötü prognoz göstergesidir. Diyaliz tedavisi uygulanan olguların %38'inde kalp yetersizliği vardır ve her yıl %7 oranında artış gösterir (98). Bu tanının ne kadarının böbrek yetmezliğine bağlı volüm yüklenmesinden olduğu, ne kadarının sistolik yada diyastolik kalp yetmezliğine ait olduğu bilinmemektedir. Kalp yetmezliği, diyaliz hastalarında önemli bir kardiyak ölüm nedenidir (98).

Bütün renal replasman tedavileri kalp yetmezliği semptomlarını düzelttiği halde kardiyovasküler mortalite üzerine olan etkileri tam olarak değerlendirilmemiştir. İlaç tedavilerinden özellikle anjiyotensin reseptör inhibitörleri, beta blokerler son dönem böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği bulunan olgularda gereğinden daha az kullanılmaktadır.

Kronik böbrek yetersizliği sürecinde gerek diyastolik ve gerekse de sistolik fonksiyonlarda bozulmanın olduğu bilinmesine rağmen, belirli bir zaman diliminde bunu kantitatif olarak ortaya koyan bir çalışma yoktur. Biz çalışmamızda hemodiyaliz programındaki kronik böbrek yetersizliği hastalarında, bir yıllık süreçte sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarında bir yılda meydana gelen değişikliği,

konvansiyonel ekokardiyografi, doku Doppler ve rekli doku Doppler yöntemleriye ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) belirgin morbiditesi ve mortalitesi olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Son dönem böbrek yetmezliği geliştikten sonra uygulanan medikal tedaviler ve renal replasman tedavileri her zaman istenilen sonuçları sağlamadığı gibi topluma ciddi bir ekonomik yük getirmektedir. 20 yıl öncesinde yapılan çalışmalar kronik böbrek hastalığı gelişen hastalarda, neden olan hastalığa bağlı olmaksızın glomerüler filtrasyon hızında kişiye bağlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar KBH'nın benzer patofizyolojik değişiklikler nedeni ile ilerlediğini düşündürmüştür. Bu nedenle kronik böbrek hastalığının patofizyolojisini anlamak; hem yüksek riskli durumlarda böbrek hastalığı gelişimini engellemek, hem de böbrek hastalığı geliştikten sonra ilerleyişini yavaşlatacak önlemlerin alınması açısından önem taşımaktadır.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ilerleyen nefron kaybı olarak tanımlanır. KBH'daki ilerleyici böbrek hasarı, değişik nedenlere bağlı olarak başlayabilir. Nefron hasarı bir kez başladıktan sonra ilk uyarı sonlansa bile renal parankim hasarı devam eder. Hastalıklara bağlı olarak veya cerrahi sonucunda oluşan nefron kaybı, kalan nefronlarda fizyolojik değişikliklere neden olur. Kaybedilen böbrek fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için nefronlarda hipertrofi ve fonksiyonlarda artış görülür. Başlangıçta nefronlarda glomerüler filtrasyon hızının (GFH) artmasına bağlı olarak toplam böbrek klirensi korunmakla birlikte zaman içerisinde glomerüloskleroza ve tübüler atrofiye bağlı olarak nefron kaybı artar. Sonuç olarak hastalarda toplam böbrek GFH azalır ve son dönem böbrek hastalığı gelişir. Son dönem böbrek hastalığı geliştikten sonra uygulanan medikal tedaviler ve renal replasman tedavileri her zaman istenilen sonuçları sağlamadığı gibi topluma ciddi bir ekonomik yük getirmektedir. Üstelik bu hasta grubunda kardiyovasküler mortalite riski katlanarak artmaktadır. Bu nedenle kronik böbrek hastalığının patofizyolojisini anlamak ve tedavi etmek böbrek hastalığının gelişimini ve ilerlemesini durdurmak açısından önem taşımaktadır.

2.2.Kronik Böbrek Hastalığının Nedenleri

Kronik böbrek hastalığının en sık nedeleri diyabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklardır.

Glomerulopatiler

igA Nefropatisi
Fokal Segmental Glomeruloskleroz
Membranoproliferatif Glomerulonefrit
Membranöz Nefropati
Diyabetik Nefropati
Amiloidoz
Postinfeksiyöz Glomerulonefrit
HiV ilişkili Nefropati
Kollajen Vasküler Hastalıklar
Orak Hücreli Anemi
Hafif Zincir Hastalığı
Hemolitik Üremik Sendrom
Obstruktif Nefropatiler
Prostat Hastalıkları
Nefrolitiasis
Retroperitoneal Fibroz
Konjenital Nedenler

Hereditör Hastalıklar

Polikistik Böbrek Hastalığı
Alport Sendromu
Medüller Kistik Hastalık
Nail Patella Sendromu
Vasküler Hastalıklar
Hipertansif Nefroskleroz
Renal Arter Stenozu
Ateroembolik Böbrek Hastalığı

Tubulointerstisiyal Nefrit

İlaç Hipersensitivitesi
Ağır Metaller
Analjezik Nefropatisi
Vezikoureteral Reflü
Kronik Pyelonefrit
Myelom Böbreği

2.3.Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

Kronik böbrek hastalığı evrelemesi GFH ve yapısal böbrek hasarına göre yapılmaktadır. Bu sisteme göre KBH beş evreye ayrılmış ve her evre için farklı tedavi önerileri bulunmaktadır (Tablo 1) (45).

Tablo I: Kronik Bb hastalığının evrelemesi.

Evre	Tanımlama	GFH (ml/dak/1.73mm ²)	Tedavi
1	Normal veya artmış GFH ile beraber böbrek hasarı	> 90	Tanı ve tedavi. Eşlik eden nedenlerin tedavisi. Progresyonun yavaşlatılması. Kardiyovasküler riskin azaltılması
2	Hafif azalmışGFH ile beraber böbrek hasarı	60-89	Progresyonun tahmini
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59	Komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi
4	Ciddi derecede azalmış GFH	15-29	Renal replasman tedavisi için hazırlık
5	Böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz	Üremi varsa renal replasman tedavileri

2.4.Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

Deneysel olarak kısmi nefrektomi yapılan hayvanlarda hipertansiyon, albuminüri, kalan böbrekte hipertrofi ve azotemi gözlenmiştir. Histopatolojik çalışmalarda, nefrektomi yapılan hayvanların böbreklerinde mezangiyal bölgede hyalin birikimi olduğu, kapiller lümenlerde hyalin madde depolandığı, bowman aralığının yok olduğu sonuçta glomerülosklerozun olduğu saptanmıştır (57). Farklı nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan hastaların histopatolojik sonuçları ile deneysel bulgular benzerlik göstermektedir. Primer hastalıktan bağımsız olarak glomerüloskleroz kronik böbrek hastalığı olanlarda hiperfiltrasyona bağlı olarak gelişebilir.

2.4.1.Hemodinamik Faktörler

Böbrek ablasyonu yapılan hayvan çalışmalarında glomerüler filtrasyon hızında artış ve glomerüler kapiller yumakta hipertansiyon saptanmıştır. Hiperfiltrasyon ve glomerüller kapiller yatakta basınç artışı, visseral epitel hücre sitoplazmalarında daralma, protein damlacıkları, ayaksı çıkıntılarda birleşme mezangiyal genişleme ve endotel hücrelerinin bazal membrandan ayrılması benzeri morfolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bu sonuçlar kronik böbrek hastalığı olanlarda hemodinamik değişiklikler sonucunda hastalığın ilerlediğini ve glomerülosklerozun geliştiğini düşündürmektedir. Parsiyel nefrektomize olan sıçanlarda böbrek nakli yapılması ile glomerülosklerozun engellendiği gösterilmiştir. Benzer şekilde ACE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB) ile glomerüler kapiller yatakta basıncın düşürülmesi glomerüloskerozu engellemekte, proteinüriyi azaltmakta hastalık ilerlemesini durdurmaktadır (86). Bu çalışmalar glomerüler kapiller basınç artışının patogenezdaki yerini doğrulamaktadır. Glomerüler hiperfiltrasyonun gelişiminden sorumlu faktörlerin içinde, glomerüler kapiller basınç artışı, glomerülosklerozun gelişiminde ve hastalığın ilerlemesinde en önemli faktördür.

Glomerüler kapiller yatakta basınç artışı kapiller duvarda gerilime yol açmakta ve glomerüllerin üç önemli hücresine zarar vermektedir. Endotel hücrelerinde mekanik gerilme sonucunda bazal membrandan ayrılma gerçekleşir. Bu tablo fibrin depolanmasına, trombosit aggregasyonuna, mikrotrombüs gelişimine neden olur. Aynı zamanda glomerüler hiperperfüzyon, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin (İCAM-1 vb), anjiyotensin II, endotelin ve sitokinlerin (TNF-alfa, İL-1 vb) salınmasında artışa sebep olmaktadır. Hiperperfüzyonun oluşturduğu gerilim mezangiyal hücrelerde proliferasyona ve kollajenden oluşan matrikste artışa neden olmaktadır. Mezangiyal hücrelerden gerilim sonucunda fibrozis yapıcı etkileri bilinen TGF-beta salınımı artmaktadır. Angiotensin II ve mezangiyal hücrelerden sitokin sentezini artırdığı bilinen büyüme faktörlerinin de (Plateletderived growth factor, PDGF, MCP-1 vb) mezangiyal hücrelerde sentezinin arttığı gözlenmiştir. Nefron kaybı olan böbrekte glomerüler hücrel infiltrasyon, glomerülosklerozun gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Endotel hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisi ile glomerüllere taşınan makrofajlar ve lenfositler sitokinlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin etkisini arttırmaktadır (8).

2.4.2.Hemodinamik Olmayan Faktörler

2.4.2.1.Transforming Growth Factor Beta

TGF- β ile fibrozis arasındaki ilişki birçok hastalıkta gösterilmiştir. Diyabetik nefropati, glomerülonefritler ve kronik allograft nefropatisi benzeri sebeplerle gelişen kronik böbrek hastalığında mezangiyal hücrelerden TGF- β 'nın yüksek düzeyde salındığı görülmüştür. Artan TGF- β ile hücre dışı matriks yapımında artış arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Kısmi nefrektomi yapılan hayvanların böbreklerinde de benzer şekilde bulunmuştur. ACE inhibitörleri ve ARB' leri mezangiyal hücrelerden TGF- β salınmasını engellemektedir. Bu gruptan verilen ilaçlarla yapılan tedavi böbrekte fibrozis gelişimini engellemektedir. ACE inhibitörleri ve ARB' lerin böbrek koruyucu etkilerinin bir ayağını da TGF- β üzerindeki etkileri oluşturmaktadır.

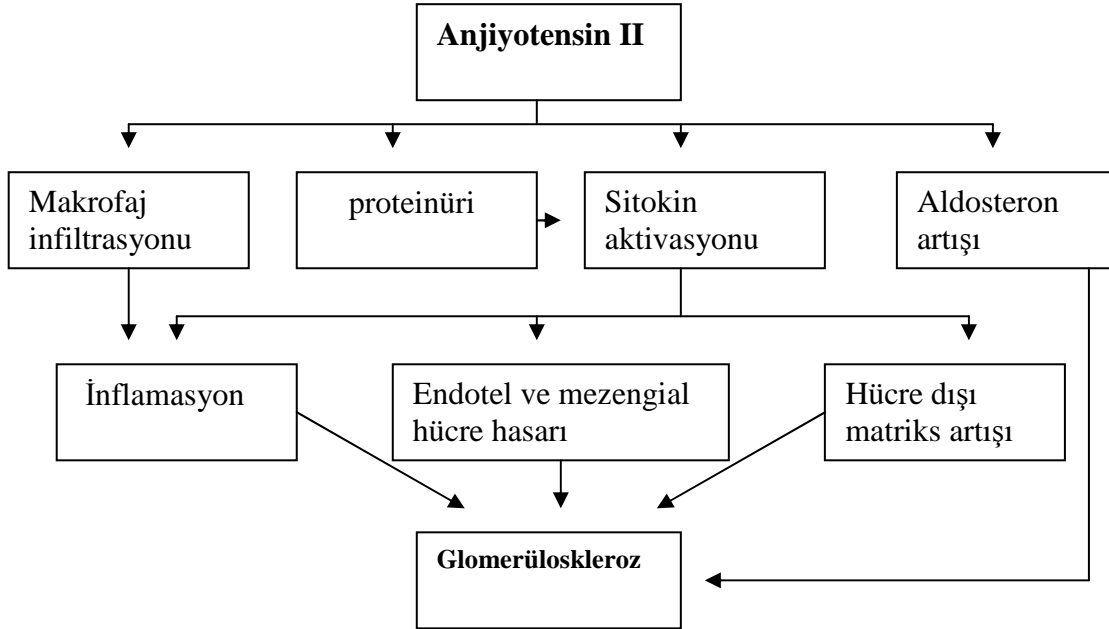
2.4.2.2.Angiyotensin II

Angiyotensin II'nin nefron kaybı sonrasında glomerüler hemodinamik değişikliklerin merkezinde yer aldığı bilinmektedir. Hemodinamik etkilerine ilave olarak angiyotensin II, endotel hücreleri, mezangiyal hücreler ve glomerüler geçirgenlik üzerindeki etkileri nedeni ile de kronik böbrek hastalığı ilerlemesinde rol oynamaktadır. Angiyotensin II'nin direk infüzyon ile verildiği böbreklerde glomerüler kapiller basıncı artırmalarına ek olarak direk proteinüriye yol açtıkları saptanmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda angiotensin II, mezangiyal hücre artışına ve TGF- β salınımının da artışa neden olmaktadır. Endotel ve düz kas hücrelerinde, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-I) yapımını artırmaktadır. PAI-I hücre-dışı matriks yıkımını sağlayan matriks metalloproteinazın aktive olmasını engellemektedir. Sonuç olarak hücre dışı matriks artışı oluşmaktadır. Angiotensin II aynı zamanda aldosteron üzerinden fibrojenik özellik göstermektedir. Aldosteron ve RAS blokörleri kombinasyonu, böbrekte ACE inhibitörlerinin ve ARB' nin koruyucu etkisini kötü yönde etkilemektedir (12) (Şekil 1).

2.4.2.3.Hipertrofi

Kronik böbrek hastalığında ilerleyen böbrek basarında glomerüler hipertrofinin rolü olabileceği yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Glomerüler hipertrofi kapiller duvar gerginliğinde artışa yol açar. Artan duvar gerilimi epitelyal, mezangiyal ve endotelial hücrelerde hasra yol açmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda glomerüler hipertrofi ve glomerüler hemodinamik değışiklikler arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte glomerüloskleroz gelişimi ile hipertrofi arasında direk ilişki olmadığını öne süren çalışmalarda da vardır. Glomerüloskleroza neden olan hemodinamik değışikliklerin en önemlisi glomerüler kapiller duvardaki basınç artışıdır. Hipertrofi ve kapiller duvar gerilimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok deneysel çalışma bildirilmiştir. Sonuç olarak hipertrofinin direk glomerüloskleroz etkisi gösterilememiş olmakla birlikte hemodinamik etkiler ile kronik böbrek hastalığında ilerlemeye neden olduğu söylenebilir.

Şekil 1: Anjiyotensin II nin glomerüloskleroz patogenezindeki rolü.



2.4.2.4.Proteinüri

Proteinüri glomerüler hasarın belirteci olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır.

Deneysel çalışmalar, proteinürinin kendisinin de böbrek hasarına yol açtığını göstermektedir. Proteinürisi olan hayvan çalışmalarında interstisiyel bölgede makrofaj ve lenfositlerin infiltrasyonunda ve inflammatuvar sitokinlerin (TNF- α , TGF- β vb) salınımında artış saptanmıştır. Bu tablo tübülointersitisiyel bölgede kronik inflamasyona ve fibroze neden olmaktadır. İdrar proteinlerinden albumin, immunoglobulin ve komplemanlar (C3,C5b-9) tübüler dejenerasyon, interstisiyel lökosit infiltrasyonu ve böbrek hasarının ilerlemesinden sorumlu tutulan başlıca proteinlerdir. ACE inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalarda proteinürideki azalma ile kan basıncı düşüşünden bağımsız olarak glomerüler filtrasyon hızında iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Proteinürinin azaltılması, kronik böbrek hastalığı ilerlemesini engellemek için hedeflenecek tedavi parametresi olmalıdır (26,74).

2.4.2.5.Günlük Protein Alımı

Yüksek miktarda protein alımı, böbrek kan akımında, glomerüler filtrasyon hızında uzun dönemde böbrek kitlesinde artışa neden olmaktadır. Deneysel çalışmalar tek nefron glomerüler filtrasyon hızında ve glomerüler kapiller yatakta basınç artışı olduğunu göstermiştir. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde yüksek protein alımının uzun dönemde hasara yol açtığı ve glomerüler filtrasyon hızında düşüşü artırdığı gözlemlenmiştir. Protein bu etkisi angiotensin II ve endotelin benzeri mediyatörlerin üzerinden yapmaktadır. Meta analiz sonuçları yüksek protein alan kronik böbrek hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastalarda diyet ayarlanırken malnütrisyon riskini mutlaka akılda tutmak gereklidir. Malnütrisyon bu hasta grubunda mortaliteyi daha fazla etkilemektedir (63).

2.4.2.6.Kalsiyum ve Fosfor Etkisi

Kronik böbrek hastalarında böbrek parankimine kalsiyum fosfat depoları normal popülasyona göre yüksek düzeyde saptanmaktadır. Kalsiyum fosfat bileşiği böbrek parankiminde, tübüllerde ve bazal membranda birikerek fibroze neden olmaktadır. Fosfor düzeyinin düşük olması kalsiyum fosfat oluşumu azaltarak böbrek hasarının ilerlemesini engeller (82).

2.4.2.7.Hipertansiyon

Hipertansiyonun böbrek hasarını başlatıcı etkisi ve hastalığın ilerlemesindeki rolü son dönem yapılan çalışmalarda kesin olarak ortaya konulmuştur. Alttaki hastalık hangi nedenle olursa olsun yüksek kan basıncı, glomerüler kapiller hipertansiyona neden olarak nefron kaybına ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesine sebep olmaktadır. Diyabetik ve diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı olan hastalardaki çalışmalar, GFH' daki düşüşle yüksek kan basıncı arasında ters orantılı bir ilişki var olduğunu göstermektedir. Meta-analiz sonuçlarına göre proteinürisi olan (>1 gr/gün) kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hedef kan basıncı 125/75 mmHg, proteinürisi<1 gr/gün olan hastalarda ise hedef kan basıncı 130/80 mmHg olarak önerilmektedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda RAS' ni bloke eden ajanlar öncelikli olmak üzere anti-hipertansif tedavi ile kan basıncı kontrolünün GFH' daki düşüşü belirgin yavaşlattığı saptanmıştır. Bu sonuçlar kan basıncının KBH patogenezindeki rolünü desteklemektedir (80).

2.4.2.8.Anemi

Kronik böbrek hastalığı sürecinde demir eksikliği ve eritropoietin yetersizliğine bağlı anemi, sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Hematokrit düzeyine bağlı glomerüllerde hemodinamik değişiklikler oluşmaktadır. Artan hematokrit düzeyi filtrasyon fraksiyonunun artmasına neden olmaktadır. Bu etkiler, aneminin KBH üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Deneysel çalışmalarda aneminin glomerüler kapiller basıncı azaltarak glomerüloskleroz gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir. Eritropoietin verilen kısmi nefrektomize hayvanlarda glomerülosklerozun hızlandığı bildirilmektedir. Öte yandan aneminin hipoksi nedeni ile böbrek hasarını artırdığını, sempatik aktivasyona neden olduğunu, serbest oksijen radikallerinin gelişimine neden olarak glomerüloskleroza katkıda bulunduğunu bildiren çalışmalarda vardır (52). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, evre 2-4 kronik böbrek hastalarında aneminin düzeltilmesinin böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı, çalışma kapasitesini ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır. Üstelik aneminin düzeltilmesi kardiyak fonksiyonları olumlu etkileyerek mortalite üzerinde azaltıcı etki göstermektedir (30).

2.4.2.9.Sigara

Kronik böbrek hastalarında, sigara hastalığın ilerlemesine, proteinüride artışa neden olmaktadır. Bu etkisinin sempatik sinir sistemi aktivasyonu, glomerüller kapiller hipertansiyon, endotelial hücre hasarı ve direk tübülötoksik etki nedeni ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerle sigaranın bırakılması KBH ilerlemesini durdurmak amaçlı tedavi yöntemlerinden bir tanesi olarak kabul edilmektedir (76).

2.5.Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi

KBH tedavisi patofizyolojik değişiklikler göz önünde tutularak yapılmalıdır. Yaşam ve diyet değişiklikleri ve ilaç tedavisi hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için etyolojiye bakılmaksızın tüm hastalara önerilmelidir. GFR da beklenenden daha hızlı ve ani bir düşme olması durumunda kronik böbrek hastalarında eklenen akut bir olayın araştırılmasını gerektirmektedir. Bu olay hipovolemi, akselere ve kontrolsüz hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, obstruktif nefropati, nefrotoksik ilaçlar ve kontrast maddeler ve altta yatan ve KBH' na sebep olan hastalığın alevlenmesi olabilir. Bu durumda altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

2.5.1.Hipertansiyon ve Proteinüri Tedavisi

Hipertansiyon ve proteinüri KBH progresyonun en önemli nedenidir (43). Proteinüri aynı zamanda kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Anjiyotensin II hem hipertansiyon hem de proteinüride kilit rol oynamaktadır. Anjiyotensin II sadece hemodinamik değişikliklerin mediatörü değildir aynı zamanda profibrotik ve proinflamatuvar özellikleri vardır. ACE inhibitörleri ve ARB'ler antihipertansif özelliklerinin yanında, proteinüriyi azaltıcı ve KBH progresyonunu yavaşlatıcı özellik gösterirler. ACE inhibitörü ve ARB kombinasyonu ek antihipertansif etkinlik sağlamadan artmış antiproteinürik etki gösterir (7). ACE inhibitörü veya ARB başladığında başlangıçta GFR'da azalma serum kreatininde ve potasyumda yükselme olabilir. Bu nedenle tedavi başladıktan sonra 1-2 hafta içinde serum kreatinin ve potasyum düzeyine bakılmalıdır. ACE inhibitörü veya ARB tedavisine

kontraendikasyonu olan hastalarda diltiazem ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri de antiproteinürik etki için kullanılabilirler. Başlangıçtaki renal fonksiyonlardan bağımsız olarak kan basıncının 120 mmHg 'nin altına düşürülmesini renal protektif etkisi olduğu gösterilmiştir (52). Kan basıncının ne kadar düşürüldüğü hangi antihipertansif ilacın seçildiğinden daha önemlidir. Kan basıncı kontrolü böbrek hastalarında çok zordur. Yapılan çalışmalar böbrek hastalarında gelişen hipertansiyonda sempatik sinir sisteminin aktivasyonundaki artışın da sorumlu olduğunu göstermektedir (54). ACE inhibitörleri ve ARB tedavisi sempatik aktiviteyi azaltmasına rağmen tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Selektif imidazolin II reseptör agonisti olan moxonidine sempatik aktiviteyi azaltarak kan basıncını düşürür. Moxonidinin kan basıncı düşürücü etkisinden öte bir renoprotektif etkisi olduğu belirtilmektedir. Kan basıncını düşürmenin olumlu etkileri proteinürisi fazla olan hastalarda daha belirgindir bu nedenle bu hastalarda daha düşük kan basıncı hedeflenir (71).

2.5.2.Sigaranın Bırakılması

Sigara içilmesi nefropati progresyonu ile yakından ilişkilidir. Sigaranın bırakılması KBH progresyonunu engellemede en önemli yollardan biridir (75).

2.5.3.Protein Kısıtlaması

Protein kısıtlaması üremik komplikasyonları azalttığı gibi nefron hasarının ilerlemesini, hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastalarda yavaşlatır. Protein kısıtlamasının glomerüler skar gelişimini azalttığı gösterilmiştir (116). Bu etki glomerül içi basınçta ve glomerüler hipertrofide gerileme ile sağlanır. Protein kısıtlaması aynı zamanda inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda azalma sağlayarak renal skarlaşmayı azaltır (67). Protein kısıtlaması yaparken malnütrisyon yaratmamaya dikkat etmek gerekir. Endojen proteinlerin katabolizmasını engellemek için yeterli kalori (35 kcal/kg/gün) desteği verilmelidir. Kronik böbrek hastalarında protein kısıtlamasına ihtiyaç vardır fakat KBH olanlarda, diyetteki proteinin esansiyel aminoasitlerden zengin olması gerekir. KBH evresine göre protein kısıtlaması tablo 2'de gösterilmiştir. KBY

hastalarında protein kısıtlaması dışında uygulanması gereken diğer yaklaşımlar diyetteki fosforun ve potasyumun kısıtlanmasıdır.

Tablo II: KBH da protein kısıtlaması

KBH Evresi	Protein (gr/kg/gün)
Evre1	Protein kısıtlaması önerilmez
Evre2	Protein kısıtlaması önerilmez
Evre3	0,6 gr/kg/gün
Evre4	0.6gr/kg/gün veya 0.3gr/kg/gün ve esansiyel aminoasit ve ya ketoanalog takviyesi
Evre5	0.6gr/kg/gün veya 0.3gr/kg/gün ve esansiyel aminoasit veya ketoanalog takviyesi

2.5.4.Hiperlipidemi Tedavisi

KBH hastalarında ateroskleroz riski artmıştır ve statinler koroner arter hastalığının sekonder profilaksisinde yararlıdır ve giderek artan şekilde primer korumada da kullanılmaktadır. Hiperlipidemi diyaliz hastalarında normal popülasyona göre yaklaşık olarak 10-20 kat fazla olan kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunur (22). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde kan lipid düzeyinin düşürülmesinin GFR deki azalmayı ve proteinüriyi yavaşlattığı gösterilmiştir. NKF K/DOQI kılavuzu kronik böbrek hastalarında agresif lipid tedavisini önermektedir ve hedef LDL <100 mg/dL ve hedef TG <200 mg/dL dir. Fibrat tedavisi trigliserid düzeyini düşürmesine rağmen böbrek hastalarında artmış rabdomiyoliz riski vardır. Statin tedavisinin KBH hastalarında kolesterolü güvenle düşürdüğü bilinmesine karşın mortaliteyi azalttığı henüz gösterilememiştir.

2.6.Kronik Böbrek Hastalığında Komplikasyonların Tedavisi

2.6.1.Anemi

Evre 3 den başlayıp evre 4 hastalarının neredeyse tamamında görülen normositik normokromik anemi önemli fizyolojik bozukluklara yol açar. Kronik böbrek hastalarında anemi artmış kardiyovasküler mortaliteye yol açar (36). Bazı çalışmalarda aneminin düzeltilmesinin böbrek hastalığının ilerleyişini ve olasılıkla mortaliteyi azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir (83). KBH' daki aneminin en sık nedeni eritropoetin eksikliği olmakla beraber demir eksikliği, folat eksikliği, hiperparatiroidi, inflamasyon, alüminyum toksisitesi ve hemoliz gibi nedenler de anemiye de katkıda bulunur. Rekombinant eritropoetin keşfi renal aneminin tedavisinde çok önemli bir dönüm noktası olmakla birlikte demir, folik asit ve vitamin B12 gibi substrat ve kofaktörlerin de eksikliklerinin yerine konması gerekir. Kronik böbrek hastalarında demir ve eritropoetin tedavisi ile hedef hemoglobin düzeyi olan 11-12 g/dL ye ulaşılmaya çalışılır (69).

2.6.2.Kemik Metabolizma Bozukluğu

Renal osteodistrofi hiperfosfatemi, hipokalsemi, paratiroid hipertrofisi, parathormona kemikte direnç olması, böbrekte 1-25 dihidroksi vitamin D üretiminde azalma sonucunda meydana gelen sekonder hiperparatiroidi ile karakterizedir. Adinamik kemik hastalığı azalmış kemik döngüsünden kaynaklanır ve tanı için kemik biyopsisi gerektirir. Tedavide fosfor kısıtlaması, fosfat bağlayıcı ajanlar, vitamin D replasmanı uygulanır (102). Hastalarda tedavi ile serum paratiroid düzeyinin normalin 2-3 katında tutulmasına çalışılır. İstenen yanıt alınmadığı takdirde cerrahi gerekir.

2.6.3.Hemostaz Bozuklukları

KBH hastalarında kanama zamanı uzamıştır ve kanama riski artmıştır. Spontan kanama riski arttığı gibi, cerrahi işlemler sırasında da beklenmedik kanamalar olabilir. Bunun yanında özellikle altta yatan nefrotik sendrom gibi bir durumda tromboemboli

riskinde de artış olur. KBH hastalarında artmış kanama eğilimi desmopressin, kriyopresipitat, östrojen ve kan transfüzyonlarıyla düzeltilebilir. Artmış tromboemboli riski nedeniyle gerekli durumlarda doz ayarlaması yapılarak antikoagülan profilaksi yapılmalıdır. İlaç dozlarının ayarlanması renal yetmezliği olan hastalarda çoğu ilacın dozunun ayarlanması gerekirken aralarında meperidine, metformin ve renal atılımı olan oral anti diyabetiklerin de olduğu bazı ilaçlar ise bu hastalarda hiç kullanılmamalıdır.

2.6.4.Renal Replasman Tedavisi

Renal replasman tedavisinin endikasyonları perikardit, üremiye bağlı progresif nöropati, üremik ensefalopati, protein enerji malnutrisyonu, koruyucu tedaviye yanıtız sıvı elektrolit bozukluklarıdır (diüretik tedavisine yanıtız hipervolemi, medikal tedaviye yanıtız hiperkalemi ve metabolik asidoz). Diyaliz tedavisine başlamak için standart bir kreatinin, üre veya GFR değeri yoktur. Diyaliz tedavisi normal renal fonksiyonların sadece %10-15' ini sağlayabileceği için en ideal renal replasman tedavisi transplantasyondur.

Son yıllarda kronik böbrek hastalığı patofizyolojisindeki risk faktörlerinin daha iyi tespit edilmesi ve bu risk faktörlerine karşı geliştirilen RAS bloke eden medikal ajanlar KBH tedavisinde ümit verici gelişmelerdir. Tüm bu gelişmelere rağmen KBH ilerlemesinin tedavisi tam olarak olası görünmemektedir. Böbrek hasarının gerilemesini ve hasarın ilerlemesini durduracak yeni ilaçlara gereksinim vardır.

2.7.Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek yetersizliği hem genel toplumda ve hem de kalp hastalarında kardiyovasküler olay riskini artıran önemli bir risk faktörüdür. Hafif derecede böbrek yetersizliği dahi tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay insidansını diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artırmaktadır.

Kronik böbrek yetersizliği en az 3 ay veya daha uzun süredir devam eden böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızında azalma olarak tanımlanır. Kronik böbrek yetersizliği hastalarında kardiyovasküler mortalite genel toplumun 10-20 katıdır (51). Diyalize bağımlı son dönem böbrek yetersizliğinde yıllık ölüm oranı %20 civarındadır ve kardiyovasküler olaylar ölüm nedenlerinin %40-50'sini oluşturur (10). Diyaliz

hastalarında kardiyovasküler hastalık oranının yüksekliği, kronik böbrek yetersizliğinde aterosklerozun hastalığın erken dönemlerinden itibaren hızlandığını düşündürmektedir. Nitekim ciddi böbrek yetersizliği olan (serum kreatinini 3.0 mg/dL veya üzerinde) ancak diyaliz gerektirmeyen hastalarda sağ kalım oranı diyaliz hastalarına benzerdir (106). Ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan gözlemsel bir araştırmada koroner arter hastalığı prevalansı %46 olarak saptanmış, bir başka çalışmada ise bu olgularda miyokard infarktüsü insidansının genel topluma göre 1.5-4.0 kat arttığı gösterilmiştir (53). Ancak toplumda ciddi böbrek yetersizliğinden çok hafif-orta dereceli böbrek yetersizliği daha sık karşılaşılan bir durumdur. Birçok epidemiyolojik çalışmada, hafif orta derecede azalmış böbrek işlevleri ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm riskinde artış arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur (39, 58). Ancak böbrek yetersizliği ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olmadığını öne süren çalışmalar da vardır. Örneğin, Framingham Kalp Çalışmasında hafif böbrek yetersizliği (serum kreatinini erkeklerde 1.4-3.0 mg/dL, kadınlarda 1.5-3.0 mg/dL) erkeklerde tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamlı olarak artırmış, ancak kadınlarda ölüm ile böbrek yetersizliği arasında diğer risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki saptanamamıştır (17). Her iki cinsiyette kardiyovasküler olaylar ile böbrek yetersizliği ilişkisi diğer risk faktörlerinden bağımsız bulunmamıştır. NHANES-1 epidemiyolojik izlem çalışmasında da genel popülasyonda orta dereceli böbrek yetersizliği ile kardiyovasküler olaylar arasında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki gözlenmemiştir (28). Diyaliz gerektirmeyen kronik böbrek yetersizliği ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm arasındaki ilişkiyi ele alan sistematik bir derlemede 39 araştırma incelenmiş ve böbrek yetersizliğinin derecesi ile mortalite arasında katlanarak artan bir ilişki izlenmiştir (108). Araştırmaların 14'ünde kronik böbrek yetersizliği ile mortalite arasındaki ilişki yaş cinsiyet, kan basıncı ve diyabet gibi eşlik eden risk faktörlerinin varlığına göre ayarlanarak değerlendirilmiş ve tümünde ayarlanmış risk oranı ayarlanmamış risk oranından düşük bulunmuştur. Bu durum kronik böbrek yetersizliğinin sıklıkla diyabet ve hipertansiyon gibi sağ kalımı olumsuz etkileyen hastalıklarla birlikte seyretmesine bağlanmıştır.

Kronik böbrek yetersizliğinde ölüm riskinin yüksek olması çeşitli nedenlere bağlanabilir. Öncelikle, kronik böbrek yetersizliği yukarıda da belirtildiği gibi

dislipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabetes mellitus ve sol ventrikül işlevlerinde bozulma gibi diğer majör kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte bulunur. İkincisi, azalmış böbrek işlevleri ilerlemiş vasküler hasarın ve eşlik eden koroner arter hastalığının bir göstergesi olabilir. Diyaliz hastalarının ardışık olarak kalp kateterizasyonu ile incelendiği bir çalışmada olguların %60'tan fazlasında en az bir major koroner arterde %75'ten fazla daralmaya yol açan anlamlı koroner arter hastalığı bulunmuş ve ortalama lezyon sayısının hasta başına 3.3 olduğu görülmüştür (44). Bir diğer neden, böbrek yetersizliğinin inflamasyon ve diğer geleneksel olmayan risk faktörleri ile ilişkili olması ve bu risk faktörlerinin de doğrudan olumsuz kardiyovasküler olayları artırmasıdır (47). Örneğin, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasında yüksek C-reaktif protein düzeyinin (3.0mg/L veya üzerinde) kardiyovasküler ölümün bağımsız bir öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir.(62). Son olarak böbrek yetersizlikli hastalarda klinik kardiyovasküler olay gelişmesi durumunda olumlu etkisi kanıtlanmış tedavi yöntemleri böbrek işlevleri normal olgulara göre daha az uygulanmaktadır (93, 107). Bu teoriyi destekleyen bir çalışmada, diyaliz hastalarında akut miyokard infarktüsü sırasında reperfüzyon tedavisi uygulanma oranının %1'den az olduğu görülmüştür (40).

Kalp hastalarında böbrek yetersizliği ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki daha kesindir. Böbrek işlevlerinde hafif orta derecede bozulma sol ventrikül disfonksiyonu olan (2), akut miyokard infarktüsü geçiren (49).ve koroner anjiyografi yapılan hastalarda (9) kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde yapılan bir çalışmada azalmış kreatinin klirensinin uzun süreli mortalite ve yeni kardiyovasküler morbidite ile anlamlı derecede ilişkili olduğu ve bu ilişkinin yaş, cins, sigara, kan basıncı, lipidler gibi diğer etkenlerden bağımsız olduğu belirlenmiştir(29). Anılan çalışmada hesaplanmış kreatinin klirensi 45—59 ml/dak/1.73 m² olan olgularda tüm nedenlere bağlı ölüm için tehlike oranı 1.63 (%95 CI 1.01-2.63) iken, kreatinin klirensinin 30 ml/ dak/1.73 m²'nin altına düşmesi ile birlikte hazard oranının 5.74'e (%95 CI 2.40—13.77) yükseldiği görülmüştür. Kreatinin klerinsinde her 10 ml/dak azalma göreceli ölüm oranını %33 arttırmaktadır.

Kalp hastalarında azalmış böbrek işlevleri ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki kısmen geleneksel risk faktörlerinin her iki hastalıkta da sık olması ile

açıklanabilir. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon ve sol ventrikül hipertrofisi hem kalp hem de böbrek hastalıkları için risk oluşturur (15). Ek olarak daha yakın zamanda tanımlanan lipoprotein (a), hiperhomosisteinemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, oksidatif stres, inflamasyon ve yüksek trombojenik faktörler düzeyi gibi risk faktörleri de kalp hastalığı için olduğu kadar kronik böbrek hastalığı için de önemlidir (55, 90). Kronik böbrek yetersizliği ilerledikten ve kreatinin klirensi 60 mL/dk/m²'nin altına düştükten sonra böbrek yetersizliğine has, kalsiyum/fosfat homeostazisi, sekonder hiperparatiroidi (16) ve anemi (99) gibi ek risk faktörleri kardiyovasküler riski daha da artırır.

2.8.Kalp yetmezliği ve Kronik Böbrek Hastalığı

Son dönem böbrek hastalarında kalp yetmezliği oldukça sık görülür ve en önemli ölüm nedenidir. Hipertansiyon, anemi ve koroner arter hastalığı gibi komorbid durumlar bu grup olgularda kalp yetmezliği için en önemli risk faktörleridir. Bütün renal replasman tedavileri kalp yetmezliği semptomlarını düzelttiği halde kardiyovasküler mortalite üzerine olan etkileri tam olarak değerlendirilmemiştir. İskemik kalp hastalıklarına ve aşırı yüklenmeye bağlı gelişen kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği (KY) kardiyak mortalitenin en sık iki nedenidir. KY son dönem böbrek hastalarında sık görülür ve kötü prognoz göstergesidir. Diyaliz tedavisi uygulanan olguların %38'inde kalp yetersizliği vardır ve her yıl %7 oranında artış gösterir. Bu tanının ne kadarının böbrek yetmezliğine bağlı volüm yüklenmesinden olduğu ne kadarının sistolik yada diyastolik kalp yetmezliğinden ait olduğu bilinmemektedir. Diyaliz olgularında iskemik kalp hastalıklarına bağlı sağ kalımdaki azalma eşlik eden KY ile ilişkilidir. Diyaliz başlangıcında KY ile ilişkili bulunan faktörler genel popülasyona benzerdir, bunlar; ileri yaş, kadın cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve yapısal kardiyak anomalilerdir. Geniş prospektif bir çalışmada diyalize giren KY olan olgularda ortalama sağ kalım süresi 36 ay iken KY olmayan olgularda 62 ay olarak bulunmuştur (35).

2.9.Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyak Fonksiyon Değişiklikleri

2.9.1.Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi, volüm yada basınç yüklenmesine bağlı kardiyak işi artıran adaptif bir yanıttır. Kalbin her ventriküler atımındaki iş yükü, sol ventrikül basınç ve atım volümünün bir sonucudur. Atım işlevi, atım volümünde ve/veya basıncındaki artışla artırılabilir. Sol ventrikülün basınç ve volümündeki artışlar; kardiyomiyositlerde artışa ve kardiyak intersisyumda genişlemeye neden olan nörotransmitter, hormon ve vazoaaktif maddelerin salınmasına neden olur (18). Sol ventrikül hipertrofisinin yararlı ve zararlı etkileri vardır. Sol ventrikül hipertrofisi, gerilimin daha fazla sarkomere dağılması ile her kas lifinin yükünü azaltır ve kardiyak etkinlik ile oksijen tüketimini düzenler. Bütün bu patofizyolojik süreç, sol ventrikül çalışma kapasitesini artırır. Yararlı etki, kompanse adaptif hipertrofi fazında, normal sistolik fonksiyonların devam etmesine olanak tanır. Aşırı yüklenmenin ilk aşamalarında; sol ventrikül hipertrofisinin yararlı etkileri belirgin iken, uzamış yüklenme progresif olarak kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği gelişimine neden olan zararlı, kötü adaptif hipertrofik bir yanıtla dönüşür. Hipertrofinin kötü adaptif fazında, aktif miyokard hücrelerinin enerji tüketimi artmış olduğundan kronik olarak enerji eksikliği meydana çıkar ve miyosit ölümü ile sonuçlanır. Aşırı yüklenmiş ventriküldeki hücre ölümü, canlı kalan miyositler üzerinde de aşırı yük oluşturarak progresif kardiyoskleroz ve kalp yetersizliğinden oluşan kısır bir döngü yaratır. Kronik enerji eksikliğinin patogenezi, azalmış koroner rezerv ve iskemiye kapsayan karmaşık bir olaydır. Protoonkogenlerin anormal ekspresyonu, hücre proliferasyonunu ve miyosit dışı hücrelerin, özellikle de kardiyak fibroblastların diferansiyasyonunu düzenler. Bu hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonu, kollajen oluşumu ve ekstrasellüler matriksin düzensiz artışına neden olur. Ekstrasellüler matriks ve kollajen içeriğindeki artış, kalbin azalmış diyastolik doluş işlevini bozar. Miyokardiyal fibrozisteki artış, volüm yüklenmesine göre basınç yüklenmesinde daha fazladır ve iskemi, katekolaminler, anjiyotensin II, aldosteron ve “Transforming Growth Faktör”den etkilenir. Diyastolik fonksiyonun azalması, sarkoplazmik retikulumun yavaş kalsiyum geri alımına bağlı gecikmiş gevşemesi sonucu da oluşmaktadır. Gecikmiş ard

depolarizasyon ve fibroze bağlı iletim anomalileri görülebilir. Kardiyak hipertrofi, başlatıcı mekanik strese özđü bir şekilde gelişir. Aşırı basınç yükü, ventrikül yarıçapı normal kalmak koşuluyla duvarda orantısız olarak kalınlaşmaya neden olan yeni sarkomerlerin gelişimine neden olur ve duvar kalınlığı sol ventrikül yarıçapı oranı artar. Aşırı volüm yükü, temel olarak yeni sarkomer serilerinin artmasına, yarıçaptaki artışı dengelemek için ventrikül boşluğunun ve duvar kalınlığının artmasına neden olur. Sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarındaki değişikliklerin iki önemli nedeni, volüm ve basınç yüklenmesidir.

2.9.2.Kronik Böbrek Hastalarında Volüm Yüklenmesi

Bu grup hastalarda sol ventrikül enddiastolik çapı artmış olup genellikle normalin üstündedir. Gerçek dilatasyon olguların %32-38'inde görülür. Ventrikül genişlemesi, su ve tuz retansiyonuna, arteriyovenöz şantlara ve anemiye bağlı olarak gelişir (56). Sol ventrikül iç çapları, atım hacmi ve diastol sonu basınç doğrudan olarak dolaşan kan volümü ile ilişkilidir. Volüm yüklenmesi sol ventrikül hipertrofisi oluşumunu hızlandırır. Yüksek akımlı AV şantlar uzun dönemde kardiyak fonksiyonları bozar. Yüksek debili KY ve kardiyomegali, yüksek akımlı AV şantların komplikasyonudur. Bununla birlikte sadece AV şantlara bağlı gelişen semptomatik KY nadiren görülür; genellikle nedeni altta yatan diğer kardiyak hastalıklardır. Anemi, glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk/1.73 m² altına düştüğünde eritropoetin alfa düzeyindeki azalma nedeniyle oluşur ve bu durum sol ventrikül hipertrofisini ve kalpteki olumsuz yeniden şekillenmeyi tetikler. Anemide görülen en tipik hemodinamik değişiklik, yüksek atım volümü ve yüksek kalp hızına bağlı gelişen kardiyak debi artışıdır. Hemogloblin düzeyi ile sol ventrikül hipertrofisi prediktörleri arasında ilişki bulunmaktadır. Diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ortalama hemogloblin düzeylerindeki azalma ile sol ventrikül dilatasyonu arasında ilişki olduğu ve bu durumun da KY ve ölüme neden olduğu gösterilmiştir (23).

2.9.3.Kronik Böbrek Hastalığında Basınç Yüklenmesi

Sistolik kan basıncında artış, sol ventrikül hipertrofisinin öngördürücüsüdür. Sistolik basınç ve nabız basıncı artışı basınç yüklenmesinin bulgularındandır. Periferik direnç ve ortalama diyastolik basınç erken dönem kronik böbrek hastalığında genellikle yükselmiştir. Son dönem böbrek hastalığında ise aneminin ilerlemesine, kan viskozitesinin azalmasına ve AV şantların oluşumuna bağlı olarak periferik direnç normal ya da azalmıştır. Son yapılan prospektif çalışmalarda aortik sertleşme ve erken dalga yansımaları son dönem böbrek hastalarında kardiyovasküler mortalitenin en önemli belirteçleri olarak bildirilmiştir. İntersitisyel fibrozis üremik kalp hastalığının en belirgin bulgusudur ve benzer sol ventrikül kitlesine sahip hastalar arasında diyabetik ve esansiyel hipertansiyonu olanlarda daha belirgindir. Miyokardiyal fibrozis yetersiz sol ventrikül hipertrofisi oluşturarak hiperparatiroidide de görülen yüksek basınç kardiyomyopatisine neden olur (55).

2.9.4.Kronik Böbrek Hastalığında Sol Ventrikül Fonksiyonları

Sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerindeki yüklenme bulguları ve hümorale değişiklikler, sol ventrikülün değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu durum, diyaliz hastalarında kısmen doğrudur çünkü diyaliz sırasında volüm durumu ve hümorale parametreler (iyonize kalsiyum ve onun inotropik etkisi, sempatik stimülasyon vb.) değişmektedir. Azalmış sistolik fonksiyon ve konjestif KY, daha önceden kardiyak bir hastalığı ve belirgin hemodinamik yüklenmesi olan son dönem böbrek hastalığı olan olgularda sıklıkla gözlenir. Son dönem böbrek hastalığı olgularında, konjestif KY'ni volüm yüklenmesine bağlı intrinsek miyokardiyal fonksiyon bozukluğundan ayırt etmek güçtür. Pulmoner konjesyon ve akut akciğer ödemi bulguları sistolik fonksiyonları normal ancak diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görülebilir. Ekokardiyografi ve ventrikül fonksiyonlarını değerlendiren radyonüklid yöntemlerin yanı sıra atriyal natriüretik peptid (volüm yüklenmesi ile ilişkili) ve beyin natriüretik peptidi (ventriküler disfonksiyon ile ilişkili) intrinsek konjestif KY'ni değerlendirmede yardımcı olur. Aşırı yüklenme sonucunda oluşan ve miyokardiyal kontraktilitede azalmanın eşlik ettiği kardiyomyopati, sol ventrikül hipertrofisi ya da normal sistolik

fonksiyonlu dilatasyona göre daha kötü prognoza sahiptir. Daha önceden kardiyak problemi olmayan son dönem böbrek hastalığı olan olgularda, sistolik fonksiyon göstergeleri genellikle normal, hatta artmıştır. Sistolik fonksiyon genellikle normal düzeylerde tutulur ya da sol ventrikülün doluş basıncında artış, sempatik aktivitede artış, sodyum pompasının inhibisyonu, miyosit kontraksiyon artışı gibi birçok mekanizmaya bağlı olarak artmıştır. Bu olaylar, miyosit gevşemesi ve diyastolik dolumu azaltan miyosit kalsiyum konsantrasyonunun toparlanmasını azaltır (79). Diyaliz olgularında, diyastolik dolum sıklıkla değişmiştir. Artmış sol ventrikül sertliği, sol ventrikül dolum basıncı ve sol ventrikül volümü üzerinde belirgin etki gösterir. Volüm azalması da dolum basıncındaki azalmayı, sistemik hipotansiyonu ve hemodinamik instabiliteyi tetiklerken, pulmoner konjesyona neden olur (1). Sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu mortalite için bağımsız risk faktörleridir. Tedavi yapılmazsa sol ventrikül değişiklikleri özellikle sol ventrikül dilatasyonu zamanla olguların çoğunda ilerleme eğilimindedir (28).

2.10.Kronik Böbrek Hastalığında Kalp Yetmezliği Tedavisi

ACC/AHA kılavuzlarının KY tedavi önerileri, semptomatik ve asemptomatik olguları kapsamaktadır. Konjestif KY tanısı almış asemptomatik olgulara, egzersiz ve tuz kısıtlamasının yanısıra ACE inhibitörleri, B-Blokerler ve digoksin önerilmektedir. Benzer tedaviler semptomatik olgular için de geçerlidir. Konjestif kalp yetmezliği tanısı almış diyaliz olgularında ACE inhibitörlerinin yeri tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu güne kadar ACE inhibitörlerinin sistolik konjestif KY'deki klinik ve ekokardiyografik etkilerini gösteren bir çalışma yayınlanmamıştır. Hemodiyaliz olgularında antioksidan etkide artış gibi dolaylı olumlu etkiler gösterilmiş olmasına karşın bu konuda daha fazla veriye gereksinim vardır. Ayrıca, bu olgularda ACE inhibitörlerine bağlı yan etki fazla olabileceğinden dikkatli kullanım gereklidir. Bazı çalışmalarda, ACE inhibitörlerinin EPO tedavisine direnç oluşturduğu bildirilmektedir. Hemodiyaliz uygulanan olgularda, bir yıllık yüksek doz enalapril tedavisi ile stabil hematokrit değeri sağlanabilmesi için haftalık EPO gereksinimi belirgin olarak artmıştır (13). Benzer şekilde, hemodiyaliz olgularında ACE inhibitörlerinin kesilmesinden sonra EPO gereksinimi azalmıştır. Bazı çalışmalarda ise, 12 haftadan 4 aya kadar süre ile geniş doz aralığında lisinopril

kullanımı ile (25 mg/gün dozuna kadar), EPO gereksiniminde artış olmadığı bildirilmektedir (33). Diyaliz uygulanmayan ancak ACE inhibitörleri kullanan olgularda, böbrek fonksiyonlarının kötüleştiği ve serum potasyum düzeylerinin arttığı AHA tarafından bildirilmiştir. Ek olarak diyaliz olgularında ACE inhibitörü kullanımı ile diyaliz sırasında sık görülen hipotansiyon, bu grup ilaçların çoğu zaman erken kesilmesine neden olmaktadır.

Beta blokerler, diyaliz uygulanmayan olgularda tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Beta bloker kullanımının etkilerini araştıran büyük bir çalışmada, NYHA'a göre II veya III konjestif kalp yetmezliği tanısı alan hemodiyaliz olgularında, 12 aylık tedavi sonrasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı iyileşme, sistolik ve diyastolik volümlerde ise azalma saptanmıştır. Klinik iyileşme ise, NYHA(Newyork Kalp Cemiyeti) sınıflamasına göre yorumlanmıştır. Metoprolol uygulanan bir başka çalışmada, sol ventrikül sistolik ve diyastolik boyutlarında anlamlı değişikliğin yanı sıra plazma norepinefrin, atriyal ve beyin natriüretik peptidlerde anlamlı azalmalar saptanmıştır(32). ACE inhibitörlerinde olduğu gibi, diyaliz olgularında da B-Bloker kullanımı sonucu, bu popülasyona özgün komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Selektif olmayan B-bloker kullanımı, hiperkalemi ve lipid anormalliklerine neden olur. (48). Diyabetik hemodiyaliz olgularında lipoprotein profilleri değişmezken, sürekli periton diyalizi uygulanan ve β -Bloker kullanan olgularda VLDL'de yükselme, HDL kolesterolde azalma saptanmıştır. Böbreklerden atıldığı için, atenolol kullanımında toksik düzeyler oluşabilir ve doz ayarlaması gerekir. Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), konjestif KY olan ve diyaliz uygulanan olgularda, sık kullanılmasına rağmen, bu grup ilaçların da ACE inhibitörleri gibi diyaliz popülasyonunda etkinliğini değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda, ARB'lerin de bu olgularda kullanımı ACE inhibitörler kullanımına benzerdir. Çalışmalar daha çok, diyaliz uygulanmayan olgularda yapılmıştır. ARB kullanımı sonucu, diyaliz olgularında hiperkalemi bildirilmiştir. Diyaliz uygulanmayan olgularda, konjestif KY'nde sık kullanılan bir diğer grup ilaç da dijital glikozidleridir. Diyaliz uygulanan konjestif KY olgularında, dijital kullanımı konusu da tartışmalıdır (84). Bir çalışmada, dijital kullanan hemodiyaliz olgularında 4-6 hafta süre ile bu tedavileri kesilmiş, atrial fibrilasyonda, pulmoner ödem bulgularında ve kardiyak genişlemede artış saptanmıştır ve bu olguların %29'unda dijital kullanımının gerekli

olduğu bildirilmiştir (46). Hemodiyaliz olgularında dijital kullanımı sonucu, sık ve kompleks ventriküler erken vurular bildirilmiştir (64). Dijital entoksikasyonunda hiperkaleminin de kötüleştiği bilinmektedir. Dijitoksin kullanımında, supraventriküler aritmiler daha düşük bulunmuştur. Daha nadir bir konvansiyonel tedavi olarak Levokarnitin uygulamasının etkinliği ve çeşitli parametreler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Levokarnitin, uzun zincirli yađ asitlerinin miyokardiyal hücrelere transportu ve mitokondriyal matriksten fazla ačil gruplarının eliminasyonu için gereklidir. Yađ asidi oksidasyonunda eksiklik ve ačil gruplarının fazla birikiminin iskemik hasar, aritmojenik ve kardiyak disfonksiyon etkisi bulunmaktadır. Levokarnitin, sağlıklı bireylerde serbest halde ve ačil gruplarına bağlı bulunmaktadır. Hemodiyaliz, plazma karnitin düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. En az 6 ay süre ile hemodiyaliz uygulanan olgularda, özellikle diyaliz sırasında olmak üzere plazma Levokarnitin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Bu düzey, levokarnitin rutin olarak verildiği diğer metabolik hastalıklardaki düzeyi ile benzerdir (14). Ortalama ejeksiyon fraksiyonu %30 olan olgularda levokarnitin uygulanması ile ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı artış gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar az sayıda olgu ve çođu plasebo kontrollü çalışmalar olmadığından, Amerikan Böbrek Hastalıkları Uzman paneli yaptıkları derlemede, diyaliz olgularında levokarnitin tedavisini sadece kardiyomiyopati gelişen olgulara önermiştir. Bu öneriye rağmen, önemli toksisiteleri nedeniyle bu tedavi ancak küçük olgu gruplarına uygulanabilmektedir(72).

2.11.Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan, noninvazif, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Son zamanlarda diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiştir, yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku Doppler ekokardiyografide son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılmasa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir.

2.11.1. Transmitral Pulse Wave Doppler İnceleme

2.11.1.1. Normal Diyastolik Doluşun Özellikleri

1982 yılında sol ventrikülün doluşunun değerlendirilmesi için Doppler ekokardiyografi ile kaydedilen transmitral akımlar kullanılmaya başlanmıştır. Geçtiğimiz yıllar içerisinde bu yöntem geliştirilmiş, pulmoner ven akımları ve mitral annulusun doku doppler kayıtları ile birleştirilerek diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır. Normal diyastolik fonksiyon sol ventrikülün gerek istirahatte, gerekse egzersiz sırasında, diyastol sonu basıncında artış olmaksızın yeterli doluşun sağlanması anlamına gelir. Normal doluş, sol ventrikülden Frank Starling mekanizması ile normal atım hacminin pompalanmasını sağlar. Sol ventrikül doluşu, kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenen hemodinamik olaylar dizisinden oluşur. Gevşeme aktif, enerjiye bağımlı bir süreçtir ve kasılmanın sonunda erken diyastolde sol ventrikül basıncının hızla düşmesini sağlar. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve sol ventrikülün hızlı erken diyastolik doluşu (E akımı) başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, sol ventrikülün gevşeme hızıdır. Sol atriyum basıncı daha az önemlidir. Normalde sol ventrikül doluşunun %80'i diyastolik doluşun bu fazında tamamlanır. Hızlı doluşun sonucunda sol ventrikül basıncı yükselir ve bir an için sol atriyum ve sol ventrikül basınçları eşitlenerek transmitral akım durur. Geç diyastolde atriyumun kasılması sol atriyum basıncının yeniden sol ventrikül basıncını geçmesini ve geç diyastolik ikinci akımın oluşmasına (A akımı) neden olur. Normal kişilerde geç doluş, toplam sol ventrikül doluşunun % 15-20'sini oluşturur (19).

Normal Mitral Akımlar

Doppler yöntemi ile diyastolik doluş öncelikle, zirve erken diyastolik E akım hızı, zirve geç atriyal kontraksiyonun oluşturduğu zirve A akım hızı ile E/A oranlarının ölçülmesi ile değerlendirilir. Zirve E ve A akımlarının oranları 30-50 yaş arasındaki normal kişilerde 1'in üstünde olmalıdır. Doppler kayıtlarında E ve A akım hızlarının ölçülebilmesi için kayıtların yeterli olması gerekmektedir. Taşikardi ve birinci derece AV blok A ve E akımlarının birbirine çok yaklaşmasına hatta birleşerek tek akım

halinde kaydedilmesine neden olur. Bu koşullarda zirve akım hızları ile E/A oranları ölçülemez. Erken diyastolik doluşun deselerasyon zamanı (DT) sol ventrikül gevşeme hızını yansıtır. E akımının zirve yaptığı noktadan akımının bazal çizgiye eriştiğı noktaya kadar olan zaman aralığıdır. Normal diyastolik doluşu olan kişilerde ve 50 yaşın altında, DT 220 msn' den daha kısadır. DT özellikle diyastolik disfonksiyonun sol ventrikül gevşemesindeki kusurdan kaynaklandığı hasta grubunda uzar. Bu hastalarda sol ventrikül gevşemesi yavaş olduğu için, sol ventrikül içindeki basınç düşüşü yavaş olacak ve basıncın sol atriyum basıncına eşitlenmesi, dolayısı ile de transmitral akımın durması daha uzun zaman alacak ve diyastolün ortalarına hatta geç diyastole kadar uzayacaktır. DT kalbi hızlı çalışan genç erişkinde ve hiperdinamik kalbi olanlarda, sol ventrikül basıncının erken diyastolde hızla azalamaması nedeniyle daha kısa kaydedilir. Sol ventrikül kompliyansının azaldığı veya diyastol sonu basıncının çok artmış olduğu koşullarda da kısalmış olarak kaydedilir. İzovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zaman aralığıdır. Genellikle uzunluğu DT ile paralel seyrederek. Gevşeme yavaşladıkça uzar, hızlandığında ve sol atriyum basıncı arttıkça kısalır. Uzamış değerler 30 yaşın altında >90 msn, 30-50 yaş arasında >100 msn, 50 yaşın üzerinde >105 msn'dir. Bu parametreyi kullanırken, sol atriyum basıncındaki yükselmenin mitral kapağın açılmasını geciktireceğı, bu koşullarda izovolümetrik gevşeme uzun olduğu halde normal sınırlar içerisinde bulunabileceğı göz önünde tutulmalıdır (19).

2.11.1.2. Anormal Diyastolik Doluş Özellikleri

Myokardın gevşemesinin azalması

Genellikle kalp hastalıklarında oluşan ilk diyastolik bozukluk myokard gevşemesinin bozulması veya yavaşlamasıdır. Bu hastalarda IVRT uzamış, mitral E akım hızı azalmış, A akım hızı artmış, E/A oranı birden küçük ve DT uzamıştır (19).

Yalancı-Normal (Pseudo- Normal) doluş

Diyastolik fonksiyon bozuldukça, azalmış gevşemeden restriktif doluşa geçiş olur. Bu geçiş sırasında transmitral akım normal doluşa benzer bir görüntü çizer. DT

normal (160-200), E/A oranı 1-1.5 arasındadır. Bu fazda gevşeme bozukluğuna ek olarak sol atriyum basıncı orta derecede artmıştır. Yalancı-normal doluşu normal doluştan ayırt etmek için; iki boyutlu ekokardiyografi bulguları, pulmoner ven akımları, ön yük azaltma manevraları, mitral doluş akımlarının renkli M-rnod kayıtları ve mitral annulusun lateralinden kaydedilen doku doppler kayıtları kullanılır (19).

Restriküf doluş (veya azalmış kompliyans)

Restriktif diyastolik doluş sol ventrikül kompliyansının azaldığı ve sol atriyum basıncının belirgin olarak yükseldiği kalp hastalıklarında gelişir. Dekompanse konjestif kalp yetersizliği, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği, konstriktif perikardit ve restriktif kardiomyopati bu hastalıklardan bazılarıdır. E akımı hızlı, DT ve IVRT kısa, A akımı yavaş ve kısadır. E/A oranı 2'den fazladır (19).

2.11.2.Pulse Wave Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku Doppler (DD) ekokardiyografi de son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılmasa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed Dopplerin konvansiyonel pulsed Doppler' in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk olarak 1989'da tarif edilmiştir (42). Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (100).

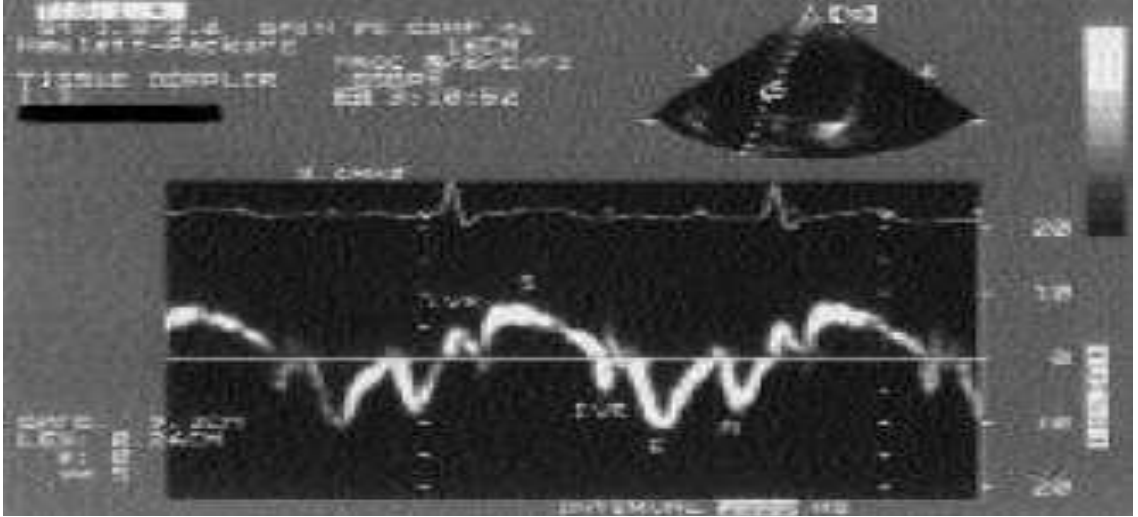
Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

1. Pulse wave doku Doppler
2. Renkli doku Doppler

2.11.2.1.Pulse wave doku doppler (PWDD)

Sample volüm miyokardda incelenen segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için sample volüm genişliği 2 ile 5mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri -20 cm/sn ile $+20$ cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızınının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (112).

Pulsed wave doku Doppler tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Pulsed wave doku Doppler tekniği de konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDD ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anteriyor septum ve posteriyor duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (27).



Resim 1: Apikal pencereden elde edilen, posteriyor septum bazal segmentine ait olan normal bir PWDD kaydı.

Pulsed wave doku Doppler ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

1- İzovolümetik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümetik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (105). İzovolümetik kontraksiyon PWDD ile bölgesel olarak değerlendirildiği için “Bölgesel İVK” olarak ifade edilir.

2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (S) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise PWDD ile üç dalga kaydedilir;

1- İzovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. PWDD ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı “Bölgesel İVR” olarak isimlendirilir. Bölgesel İVR zamanı (İVRT), mitral akımdan ölçülen global İVRT’den daha kısadır (21).Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümetik relaksasyonu takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken

akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel İVRT, global İVRT'den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel İVRT farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (21).

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E') apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonra isabet eder. E' dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E' dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır (66, 97).

Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonundan dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde PWDD ile kaydedilen E' dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilemez.

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A') oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (27). A' dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu sebeple PWDD ile elde edilen A' dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar.

Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen S hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda 10.6 ± 2.3 cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda 9.2 ± 1.8 cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak S değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. E' hızı ise bazal segmentlerde 14.3 ± 3.6 cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve 11.5 ± 2.6 cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. A' hızı bazal segmentlerde 11.6 ± 2.6 cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve 9.5 ± 2.4 cm/sn ile

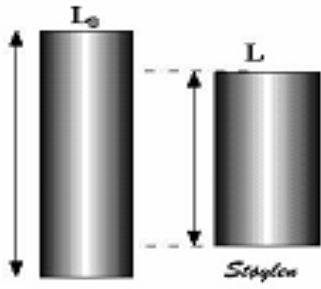
septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür.

2.11.2.2.Renkli doku Doppler

İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (61). Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur. Parametrik görüntüleme teknikleri, özellikle sol ventrikül bölgesel sistolik fonksiyonunun ve canlılığının objektif olarak belirlenmesi, asenkron sol ventrikül kontraksiyonunun belirlenmesi ve resenkronizasyon sonrası tedavi optimizasyonu, değişik nedenlerle gelişebilen kalp kası hipertrofilerinde etiyolojinin belirlenmesi, restriktif ve konstriktif fizyoloji ayırımının yapılabilmesi gibi pratikte konvansiyonel ekokardiyografi yöntemlerinin yetersiz kaldığı birçok klinik problemin çözümüne katkılarda bulunmayı vaat etmektedir (20).

Ölçme ve sonucu sayısal olarak ifade edebilme doğru değerlendirmenin birinci şartıdır. Konvansiyonel 2D görüntüler üzerinden yapılan segmenter duvar hareketi değerlendirilmesinin operatör bağımlı, subjektif ve yarı kantitatif oluşundan kaynaklanan kısıtlamalar parametrik görüntüleme teknikleriyle hız, hareket, deformasyon veya deformasyon hızı gibi ölçümleri sayısal olarak ifade ederek gidermek amaçlanmaktadır.

Strain, günlük dilde gerilme anlamında kullanılmaktadır. Fizik terimi olarak strain; elastik bir cisme uygulanan bir yük neticesi cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir.(şekil 3,4).



$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

ε : deformasyon miktarı

L_0 : cismin başlangıç uzunluğu

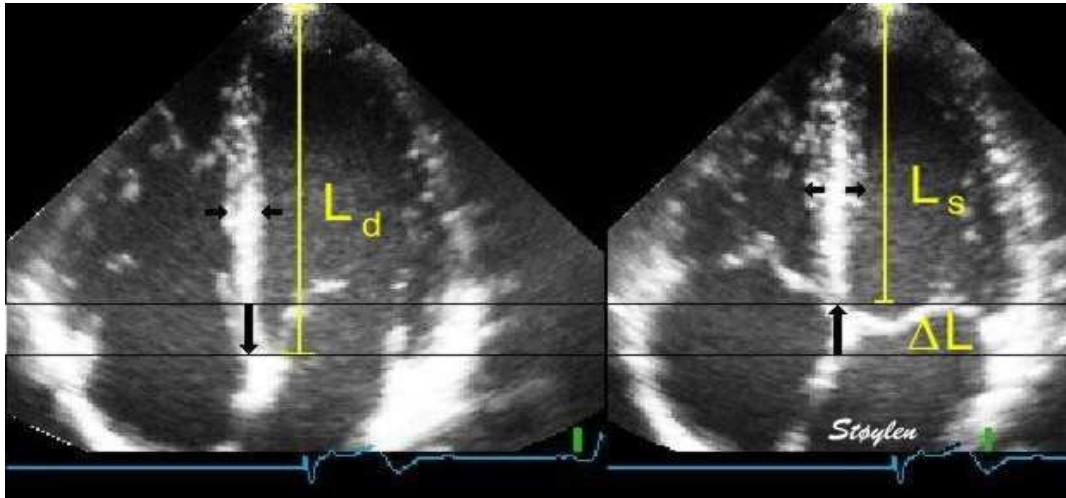
L : yüklenme sonrası uzunluk

Şekil 2: Strain şematik olarak hesaplanması.

Strain rate ($\dot{\varepsilon}$) (sr) deformasyon hızı olup birim zamanda oluşan strain değişimine eşittir ve cm/sn/cm olarak ifade edilir.

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

$$\dot{\varepsilon} = \frac{\Delta \varepsilon}{\Delta t}$$



Resim 2: Strain elde edilmesi.

Her biri aynı renkli doku Doppler veriden türetilmiş olsa bile hız, hareket, SR ve strain görüntüleme modaliteleri hareketin farklı şekilde ifadeleridir. Bu nedenle, normal kasılma paterni gösteren bir sol ventrikülün uzun eksen boyunca apikal, mid ve bazal segmentlerindeki hız, hareket, SR ve strain eğrileri birbirinden farklıdır. Sistol boyunca sol ventrikül apeksi göreceli olarak sabit kaldığı, bazaldan apekse doğru uzun eksenle myokard segmentleri kısalarak deforme olduğu için bazaldan apekse doğru myokard

segmentlerinin hız ve hareket miktarları azalırken deformasyon hızları (sr) ve miktarları (strain) ise göreceli olarak sabittir. Bu farklılık sayesinde SR yöntemi daha objektif bölgesel analiz imkanı sunarak klinik kullanımda doku Dopplere göre önemli bir avantaj sağlar. Daha açık bir ifade ile doku Doppler görüntü bize doku hareket hızlarını gösterirken, SR görüntü deformasyon hızlarını gösterir.

Tekniğin başarısı büyük ölçüde frame hızı ve lateral rezolüsyonu iyi olmasına bağlıdır. Lateral rezolüsyon, derinlik ve frame hızı arttıkça azalmaktadır. Lateral rezolüsyonu arttırmak için düşük frame hızları kullanıldığında ise özellikle yüksek kalp hızlarında frame geçişleri arasında ilgi alanı fazla miktarda yer değiştirdiğinden doğru takibi mümkün olmamaktadır.

Hızla devam etmekte olan teknik gelişme ve iyileşmelere rağmen strain-SR yöntemlerinin klinik kullanım alanı hala konvansiyonel 2D ekokardiyografiye, hareket, senkroni, hipokinezinin varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığı hakkında ek bilgi sağlamakla sınırlıdır. SR tekniği temelde bölgesel disfoksiyonu görüntülemeyle ilgili olduğu için başlıca kullanım alanı iskemik kalp hastalığıdır. Ayrıca kardiyak resenkronizasyon tedavisinin yönlendirilmesinde araştırma konusu olmaya devam etmekte ve kardiyomyopatiler gibi myokard hastalıklarında fonksiyonel heterojenitenin belirlenmesinde ek bilgi sağlamaktadır.

Diyastolik Fonksiyon ve Strain Rate

SR temelde bölgesel deformasyonu gösterdiği için global fonksiyon göstergesi olarak ve diyastolik fonksiyon belirlenmesinde nadir kullanılır. Sol ventrikül doluşu erken doluş E ve atriyal sistol A olmak üzere iki fazda gerçekleşir. erken doluş fazının önceleri pasif bir olay olduğu düşünüldüğünden pasif doluş denilmiştir. Ancak aktif myokard relaksasyonu bu erken fazda gerçekleşirken atriyal katkı sırasında ventrikül tamamen pasiftir. Dolayısıyla diyastolik ventrikül fonksiyonu, E fazı parametreleri ile ölçülür. Diyastol sırasında mitral anüler planın uzunlamasına hareket miktarı ve bunun total harekete yüzdesi aktif relaksasyonun ve atriyal sistolün atım hacmine katkılarını belirleyebilir. Ancak mitral anulus hareket hızı ve amplitüdü ventrikül relaksasyonu ile ilgili her şeyi göstermez. Bazalden apekse doğru uzama ve incelme şeklindeki

deformasyonun ilerleme hızı(SR propagasyon velositesi) normalde 60 cm/sn dolayında olup relaksasyon uzaması durumunda azalmaktadır (111).

Sonuç olarak SR görüntüleme kısıtlamaları ve çeşitli hata kaynakları olabilen bir tekniktir. Bununla birlikte yöntemin temel prensipleri ve muhtemel hata kaynaklarını iyi bilen tecrübeli bir el tarafından uygulanması birçok durumda klinik kararlara katkıda bulunabilir. SR tekniğinin kantitatif değerlendirme olanağı sağlaması özellikle ekokardiyografide daha az tecrübesi olanların subjektif değerlendirme kaynaklı, hata oranlarını azaltmalarını sağlayacağı düşünülebilir. Ancak SR görüntüleme yeterli kalitede görüntü elde edilemeyen hastalarda hiçbir zaman kompensasyon sağlayan bir teknik olarak kabul edilmemelidir.

2.12. Myokard Performans İndeksi

Miyokardiyal performans indeksi (MPI) izovolumetrik relaksasyon zamanı ve izovolumetrik kontraksiyon zamanı toplamının ejeksivon zamanına bölünmesi ile elde edilen ve Doppler ekokardiyografi ile kolaylıkla ölçülebilen bir parametredir. Bu indeks, miyokard performansı ile ters ilişki gösterir. Geleneksel ekokardiyografik yöntemlerle elde edilen ejeksiyon fraksiyonu ölçümünde, yöntemlerin hepsinin oturduğu temel, kalbin anatomik şekli üzerinedir. Hem sol ventrikül hem de sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplanırken kullanılan tüm yöntemlerde ventrikül anatomik yapısı hesaplamının temel geometrisidir. Özellikle sağ ventrikülün anatomisinin sol ventrikül kadar düzenli silindirik yapıda olmaması, bunun yanında transtorasik olarak ulaşım pencerelerinin yetersiz olması, ölçümlerde zorluk yaratmaktadır. MPI, Doppler ekokardiyografik yöntemle elde edilen, kantitatif olarak ventrikül fonksiyonunu gösteren basit ve aynı zamanda ventrikül geometrisinden etkilenmeyen bir yöntemdir (103). Bu yöntemin en büyük eksikliği atriyal fibrilasyondaki hastalarda kullanılamamasıdır. Atriyal fibrilasyonda atriyal A dalgası mevcut olmadığı için kalbin diyastol sonrası izovolumetrik kontraksiyon zamanına geçişi henüz tespit edilememektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya Kasım 2006 ile Ocak 2008 tarihleri arasında kronik böbrek yetmezliği nedeni ile haftada üç gün hemodiyaliz programında olan, bilinen sol ventrikül disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı öyküsü bulunmayan 52 hastayı (24 kadın %46, 28 erkek %54) aldık. Hastaların ortalama yaşı 45 ± 7 idi. Kontrolde 1 hasta exitus (KY), 2 hasta ileri sol ventrikül disfonksiyonu, 1 hasta kontrol ekokardiyografiyi kabul etmediğinden, 2 hasta da ulaşamadığından çalışmadan çıkarıldı. Çalışmayı 22 kadın (% 47,8) ve 24 erkek (% 52,2) olmak üzere toplam 46 hastayla tamamladık. Çalışma hastalarının klinik karakteristikleri tablo3'te belirtilmiştir.

Tablo III: Çalışma gurubunun özellikleri.

Vaka (N)	46
Yaş	45 ± 7
Cins	
Bay	24(%52,2)
Bayan	22(%47,8)
SKB	$134 \pm 4,4$
DKB	$84 \pm 1,01$
LVH	24(%52,2)
DM	8 (% 17,4)
HT	25(%54,3)
Sigara	0
H.diyaliz süresi	$5 \pm 4,48$
İlaçlar	
ACEI / ARB	26(% 56,5)
Beta bloker	5 (% 10,9)
KKB	17(% 37)

ACEI/ARB, anjiyotensin converting enzim inhibitörü/a. reseptör blokeri; KKB, kalsiyum kanal blokeri; SKB/DKB,sistolik ve diyastolik kan basıncı; LVH,sol ventrikül hipertrofi; DM,diyabetes mellitus; HT,hipertansiyon.

Hastalar çalışmaya ilk alındığında ve bir yıl sonra kontrolde, konvansiyonel ekokardiyografi, doku Doppler ve renkli doku Doppler parametreleri bakıldı. Alınan kayıtlar daha önceden hazırlanan formlara kaydedildi.

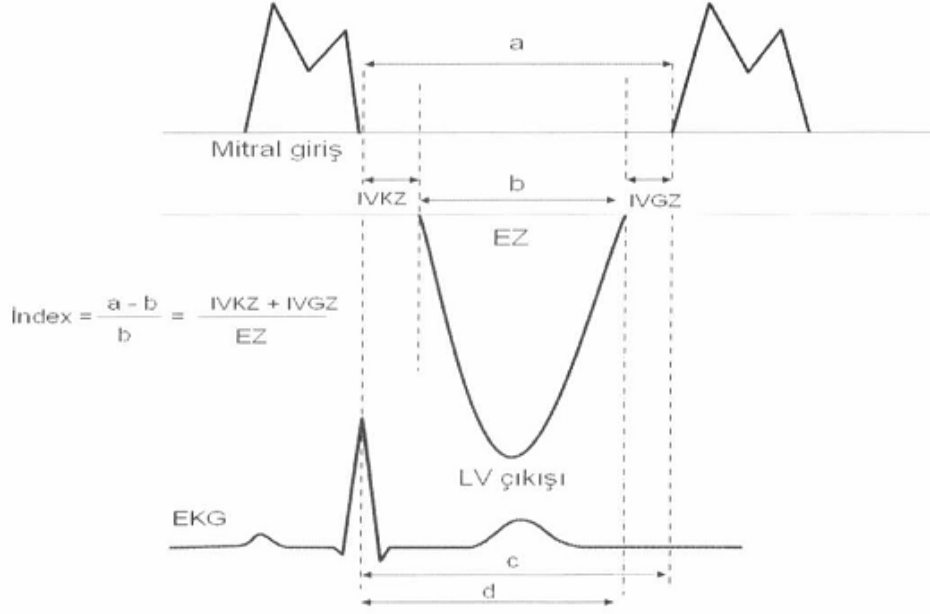
3.2.Ekokardiyografik Çalışmalar

Çalışmamızda “General Electric Vingmed Sistem 5”ekokardiyografi aleti ile 1,7 MHz’ lik phased array kardiyak transducer kullanıldı. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği’nin önerilerine göre yapıldı (91). Sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) teikoz metoduyla hesaplandı. Sistol ve diyastol sonu hacimler Simpson yöntemi ile ölçüldü. Doppler kayıtları 100 mm/sn hızda yapıldı. Pulse Doppler kayıtları apikal 4 boşluk penceresinden örnek volüm genişliği 4 mm olarak ayarlandı. Kazanç ayarları spektral görüntü ve endokardiyal sınırlar net görülecek sınırlar ayarlandı. Renkli doku doppler analizleri Echopac 6.3.4 çevrimdışı kullanılarak yapıldı.

3.2.1.Doppler Ölçümleri

Pulse wave Doppler kullanılarak örnek volum apikal 4 boşluk görüntülemeye mitral uçlarına yerleştirildi. Sol ventrikül giriş akımları kaydedildi. Elde edilen kayıtlardan diyastolik mitral akım (E), geç diyastolik mitral akım (A) hızları ve E deselerasyonu (DT) ölçüldü ve E/A oranı hesaplandı. Mitral giriş ve sol ventrikül çıkış yolundan doppler yöntemleri ile IVRT, IVCT ve ET ölçüldü (Şekil 3). ‘a’ olarak gösterilen interval, sol ventrikül doluşunun bitişinden yeniden başlangıcına kadar geçen süredir (geç diyastolik akımın bitişi ile erken diyastolik akımın başlangıcı arasındaki zaman aralığı), bu da IVCT, IVRT ve ET ‘nin toplamına eşittir.(a=IVRT+IVCT+ET). Sol ventrikül ejeksiyon zamanı ‘ b’, sol ventrikül çıkış yolu velositesinde aort kapağın açılmasından kapanmasına kadar geçen süre olarak ölçüldü. Sonuçta a’ dan b’ nin çıkartılması IVRT+IVCT toplamını yansıtır. MPİ ise (a-b)/b formülünden hesaplandı. IVRT’ yı R dalgasının başlangıcından mitral akımın başlangıcına kadar geçen süreyi yansıtan c süresinden, yine R dalgasının başlangıcından sol ventrikül çıkış akımının bittiği noktaya kadar geçen süreyi yansıtan d’ yi çıkartarak hesapladık. (IVRT=c-d).

IVCT ise yukarıdaki zaman aralıkları kullanılarak hesaplandı [IVCT=(a-b)-IVRT]. Bütün parametreler üç kez ölçüldü ve ortalamaları alındı (Şekil3).



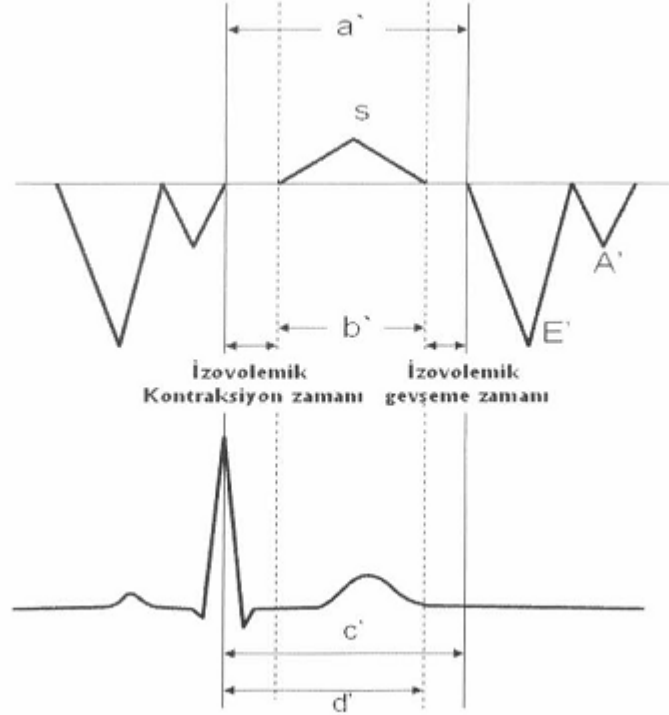
Şekil 3: Pulse wave doppler ekokardiyografi ile myokardiyal performans indeksinin elde edilmesi.

3.2.2.Doku Doppler Ekokardiyografi

Aynı ekokardiyografi makinesinin doku Doppler fonksiyonunu kullanarak pulse wave Doppler ekokardiyografi yapıldı. Pulse wave doku doppler ile elde edilen MPI' ni hesaplamak amacıyla IVCT, IVRT ve ET apikal 4 boşluk görüntüden mitral anulusun dört farklı bölgesinden (septum, lateral, anterior, inferior) alındı. MPI her bir bölgeden ölçülen IVCT ve IVRT toplamının ET 'ye bölünmesi ile hesaplandı. Ortalama MPI değeri hesaplanan MPI değerlerinin dörde bölünmesi ile elde edildi. Pulse dalga doku doppler eko traseleri 100mm/sn akış hızında 5 kardiyak siklus boyunca ölçüldü ve bunlardan 3 tanesi hesaplama yapmak için kullanıldı.

Doku doppler eko velosite zaman intervalleri mitral anulustan şekil 4'te gösterildiği gibi ölçüldü. (a') intervali R dalgasından diyastolik velositenin başlangıcına kadar geçen süredir. (geç diyastolik dalga bitişi ile erken diyastolik dalga başlangıcı arası geçen zaman) ve IVCT, IVRT ve ET' nin toplamına eşittir. (a'=IVCT+ET+IVRT). Sol ventrikül ejeksiyon zamanı (b') sistolik velosite profil zamanıdır. IVCT ve IVRT toplamı (a') den (b') nin çıkartılması ile hesaplanmıştır. MPI (a'-b')/ b' formülü ile

hesaplanmıştır. IVRT' yi R dalgasının başlangıcından diyastolik velositenin başlangıcına kadar geçen süreyi yansıtan c' süresinden, yine R dalgasının başlangıcından sistolik velositenin bittiği noktaya kadar geçen süreyi yansıtan d yi çıkartarak hesapladık. ($IVGZ=c'-d'$). IVKZ ise yukardaki zaman aralıkları kullanılarak hesaplandı [$IVKZ=(a'-b')$]-IVGZ]. Bütün parametreler üç kez ölçüldü ve ortalamaları alındı (Şekil 4).

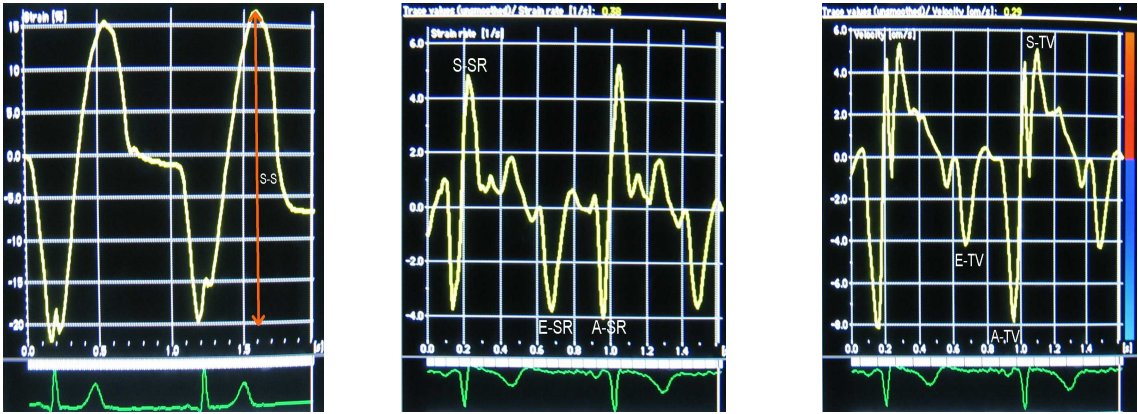


Şekil 4: Pulse wave doku doppler ekokardiyografi ile elde edilen parametrelerin şematik görüntülenmesi ve myokardiyal performans indeksinin elde edilmesi.

3.2.3Renkli Doku Doppler Ekokardiyografi

Sol ventrikül renkli doku Doppler görüntülemesi için, aynı cihaz kullanıldı. Apikal dört boşluk görüntülemesinde sol ventrikülün dört duvarına (septum, lateral, inferiyor, anterior) ait veriler alındı. Elde edilen renkli dijital ham veriler ekokardiyografi cihazına yüklenmiş olan program (Echopac 6.4.3, GE Vingmed Ultrasound) ile off-line analiz edildi. Pik sistolik strain (S-S), pik sistolik strain rate (S-SR), pik erken diastolik strain rate (E-SR), pik geç diyastolik strain rate (A-SR), pik sistolik doku velositesi (S-TV), pik erken diastolik doku velositesi (E-TV) ve pik geç diastolik doku velositesi (A-TV)

değerleri ölçüldü. Her bir değişken için önce her duvarın bazal ve orta segmentlerinin ölçülen değerlerinin ortalaması alındı. Bu ölçümlerde ardışık üç kardiyak vurunun ortalaması alındı ve farklı duvarlardaki aynı parametrelerin toplamının ortalama değerleri hesaplandı. (dört duvar için hesaplanan değerlerin toplanıp dörde bölünmesi ile elde edildi. Örneğin E SR ortalama : (E SR septum+ E SR lateral+ E SR inf+ E SR ant)/4. (Şekil 5).



Şekil 5: Pulse doppler ile ölçülen renkli doku doppler parametrelerinin elde edilmesi.

3.3.İstatiksel Analiz

Ekokardiyografik verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirov testi ile değerlendirildi. Ölçülen parametreler normal dağılıma uyduğu için veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan veriler ortanca olarak sunuldu. Verilerin değerlendirilmesinde bağımlı değişkenler için bağımlı guruplardan iki ortalama arasında farkın önemlilik testi (Paired -T Testi) kullanıldı. Bağımsız guruplar arasında farkın değerlendirilmesinde Kruskal- Wallis Varyans Analizi kullanıldı. İstatiksel analiz, SPSS, V.16.0 programı ile yapıldı. İstatiksel anlamlılık için p değeri $< 0,05$ alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan ve kontrolü de tamamlayan 46 hastanın (22 kadın % 47,8 ve 26 erkek % 52,2) klinik özellikleri tablo 3'te belirtilmiştir. Hastaların tümüne başlangıçta ve bir yıl sonra kontrolde konvansiyonel ekokardiyografik parametreler ve Doppler, mitral anulus septal, lateral, anterior ve inferior kısımdan doku Doppler ve renkli doku Doppler kayıtları alındı. Tüm hastaların işlem öncesi ve kontrolde konvansiyonel ve doku Doppler yöntemi ile ölçülen değerlerden MPI hesaplandı.

Hastaların kalp hızı, ekokardiyografi monitörünün, ölçümler esnasındaki EKG kaydı esas alındı. Başlangıç değerleri ve kontroldeki kalp hızı arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,15$). Hastaların başlangıç ve kontrol gurubu değerleri arasında (EF, LVEDD, LVESD, SKB, DKB, IVS) istatistiksel anlama ulaşan fark yoktu (Tablo 4).

	Başlangıç	1. Yıl	P
Kalp hızı	71±5	72±5	AD(0,15)
EF	62,2±0,9	61,1±0,8	AD(0,23)
LVEDD(mm)	49,6±0,7	48,4±0,7	AD(0,42)
LVESD(mm)	32,5±0,7	32±0,75	AD(0,4)
SKB(mmHg)	134±14	133±15	AD(0,21)
DKB(mmHg)	84±10	82±10	AD(0,23)
IVS(mm)	12,4±2,4	12,8±2,7	AD(0,47)

Tablo IV: Konvansiyonel eko ile değerlendirilen parametrelerin başlangıç ve kontrol değerleri. EF= ejeksiyon fraksiyonu, LVEDD= sol ventrikül diyastol sonu çap, LVESD= sol ventrikül sistol sonu çap, SKB= sistolik kan basıncı, DKB= diyastolik kan basıncı, IVS= interventriküler septum kalınlığı

4.1. Konvansiyonel Doppler Sonuçları

Konvansiyonel pulse Doppler yöntemi ile ölçülen başlangıç ve kontrol değerleri arasında ; E dalgası velositesinde azalma olmakla beraber istatistiksel anlama ulaşmadı ($80±3$ cm/sn ve $77± 3$ cm/sn, $p=0,11$). E/A oranı ve IVRT oranında istatistiksel anlamlılığa ulaşan azalma, sırasıyla ($1,04±0,05$ ve $0,94±0,17$ $p<0,05$) saptandı. Diğer ekokardiyografik parametreler de (DT, IVCT, LVET, S) arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Eko Parametreleri	Başlangıç	1. Yıl	P
E	80±13	77±12	AD
A	82±12	99±17	AD
E/A	1,04±15	0,99±14	<0,05
DT	202±42	219±49	AD
IVCT	94±14	98±14	AD
IVRT	98±15	127±14	<0,05
LVET	270±37	277±32	AD
S	98±10	110±15	AD

Tablo V: Konvansiyonel Doppler başlangıç ve kontrol değerleri. E= erken diyastolik dalga velositesi, A= geç diyastolik dalga velositesi , DT= deselerasyon zamanı, IVCT= izovolümetrik relaksasyon zamanı, IVCT= isovolümetrik kontraksiyon zamanı, S= sistolik dalga velositesi

4.2.Mitral Anulus Septal Duvar Doku Doppler Sonuçları

Mitral anulus septal bölgeden ölçülen doku Doppler parametreleri; E' dalga velositesi 7,2±2 cm/sn den 5,6±1,6 cm/sn ye (p<0,05), A' dalga velositesi 7,6±2 cm/sn den 6,5±2 cm/sn ye, p<0,05 azaldı. E/A oranı 1±0,3 ten 0,9±0,3 e azaldı (p<0,09), DT 142±32 msn den 165±39 msn ye (p<0,05), IVRT 90±14 msn de 119±11 msn ye artış görüldü (p<0,05). Ölçülen diğer doku doppler parametreleri (IVCT, LVET, S) arasında istttksel anlamlılığa ulaşan fark yoktu(Tablo 6, şekil 6, şekil 7)

Eko Parametreleri	Başlangıç	1. Yıl	P
E'	7,2±2	5,6±1,6	<0,05
A'	7,6±2	6,5±2	<0,05
E/A	1±0,3	0,9±0,3	AD
DT	142±32	165±39	<0,05
IVCT	75±11	81±14	AD
IVRT	90±14	119±11	<0,05
LVET	267±38	259±28	AD
S	6±1,2	6±1,4	AD

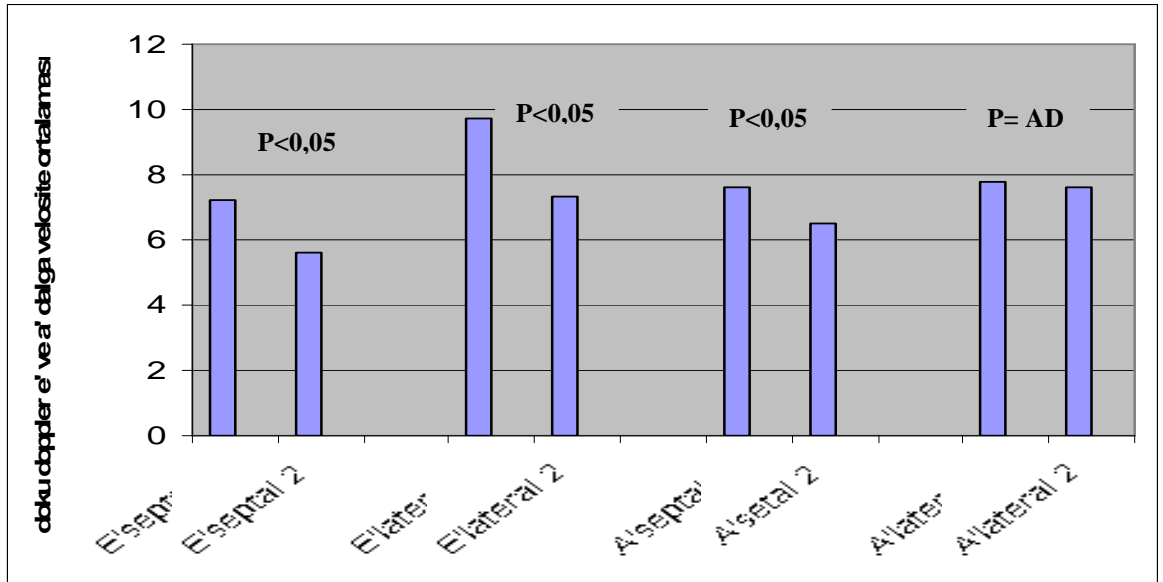
Tablo VI: Mitral anulus septal kısım başlangıç ve kontrol doku Doppler parametreleri. E'= erken diyastolik dalga velositesi, A'= geç diyastolik dalga velositesi , DT= deselerasyon zamanı, IVCT= izovolümetrik relaksasyon zamanı, IVCT= isovolümetrik kontraksiyon zamanı, S= sistolik dalga velositesi

4.3.Mitral Anulus Lateral Duvar Doku Doppler Sonuçları

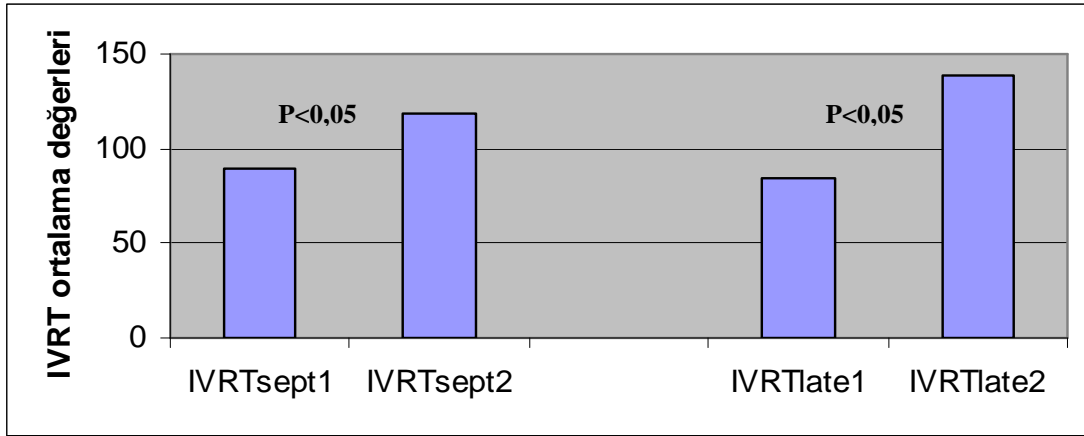
Mitral anulus lateral duvar ölçümleri; E' dalga velositesi $9,7\pm 2,2$ cm/sn'den $7,35\pm 2,2$ cm/sn ye azaldı ($p<0,05$). A' dalga velositesi $7,8\pm 2$ cm/sn yeden $7,6\pm 1,9$ cm/sn ye azaldı, fakat istatikselsel anlama ulaşmadı ($p=0,44$). E/A oranı $1,4\pm 0,4$ den $1,1\pm 0,4$ ye azaldı ($p<0,05$). DT 153 ± 47 msn den 155 ± 50 msn ye ($p<0,4$) artış görüldü fakat istatikselsel anlama ulaşmadı. IVRT 85 ± 14 msn den 139 ± 16 msn ye artış görüldü ($p<0,05$). Diğer parametrelerin (IVCT, LVET, S) başlangıç ve kontrol değerleri arasında istatikselsel anlama ulaşan fark gözlenmedi(Tablo7, şekil6,şekil 7).

Eko Parametreleri	Başlangıç	1. Yıl	P
E'	$9,7\pm 2,2$	$7,35\pm 2,2$	$<0,05$
A'	$7,8\pm 2$	$7,6\pm 1,9$	AD
E/A	$1,4\pm 0,4$	$1,1\pm 0,4$	$<0,05$
DT	153 ± 47	155 ± 50	AD
IVCT	77 ± 12	80 ± 11	AD
IVRT	85 ± 14	139 ± 16	$<0,05$
LVET	275 ± 18	$264\pm$	AD
S	$6,9\pm 1,5$	$6,7\pm 1,9$	AD

Tablo VII: Mitral anulus lateral kısım doku Doppler başlangıç ve kontrol değerleri. E'= erken diyastolik dalga velositesi, A'= geç diyastolik dalga velositesi , DT= deselerasyon zamanı, IVCT= izovolümetrik relaksasyon zamanı, IVCT= isovolümetrik kontraksiyon zamanı, S= sistolik dalga velositesi



Şekil 6: Doku Doppler ile nitral anulus septal ve lateral duvarlardan elde edilen E've A' dalga velosite ortalamalarının başlangıç kontrol ve p değerleri.



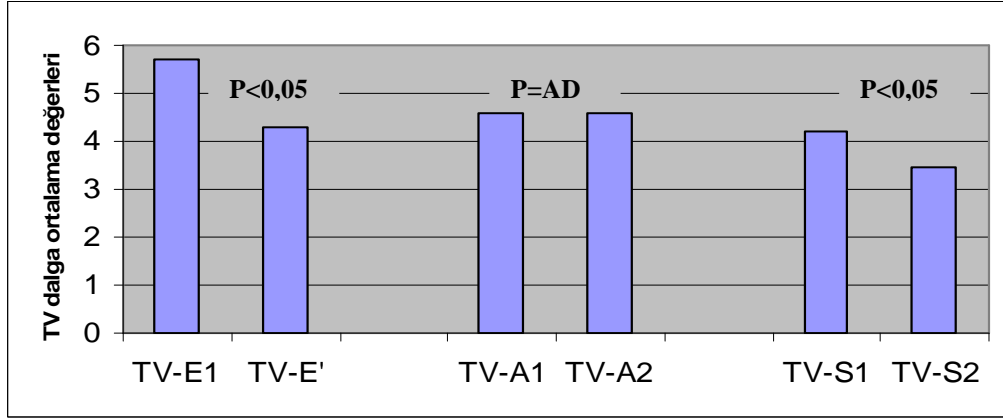
Şekil 7: Doku Doppler yöntemi ile mitral anulus septal ve lateral bölgelerden elde edilen IVRT (isovolumetrik relaksasyon zamanı)nin başlangıç, kontrol değerleri.

4.4. Renkli Doku Doppler Ekokardiyografik Parametrelerin Sonuçları

Ölçülen renkli doku Doppler parametreleri; S-S (%) dalgası 18 ± 3 ten 17 ± 4 azaldı, fakat istatistiksel anlama ulaşmadı (0,34). E-SR $1,2 \pm 0,4$ 1/sn den $1,03 \pm 0,3$ 1/sn ye azaldı fakat istatistiksel anlam ifade eden p değerine ulaşmadı ($p=0,09$). A-SR $1,23 \pm 0,8$ 1/sn den $1,26 \pm 0,4$ 1/sn ye arttı fakat istatistiksel anlama ulaşmadı ($p=0,39$). S-SR $1,06 \pm 0,36$ 1/sn den $0,84 \pm 0,2$ 1/sn ye azaldı ($p < 0,05$). E-TV velositesi $5,7 \pm 1,7$ cm/sn den $4,3 \pm 1,3$ cm/sn ye azaldı ($p < 0,05$). A-TV velositesi $4,6 \pm 1,4$ cm/sn ve $4,6 \pm 1,3$ cm/sn ölçüldü ($p=0,64$). S-TV velositesi $4,2 \pm 1,1$ cm/sn den $3,45 \pm 0,9$ cm/sn ye azaldı ($p < 0,05$). (Tablo 8, şekil 8).

Eko Parametreleri	Başlangıç	1. Yıl	P
S	18 ± 3	17 ± 4	AD
srE	$1,2 \pm 0,4$	$1,03 \pm 0,3$	AD
srA	$1,23 \pm 0,8$	$1,26 \pm 0,4$	AD
srS	$1,06 \pm 0,36$	$0,84 \pm 0,2$	$< 0,05$
tvE	$5,7 \pm 1,7$	$4,3 \pm 1,3$	$< 0,05$
tvA	$4,6 \pm 1,4$	$4,6 \pm 1,3$	AD
tvS	$4,2 \pm 1,1$	$3,45 \pm 0,9$	$< 0,05$

Tablo VIII: Renkli doku Doppler ile ölçülen parametrelerin başlangıç, kontrol ve p değerleri. S= pik sistolik strain, srE= pik erken diastolik strain rate, srA= pik geç diastolik strain rate, srS= pik sistolik strain rate tvE= pik erken diastolik doku velositesi, tvA= pik geç diastolik doku velositesi, tvS= pik sistolik doku velositesi.



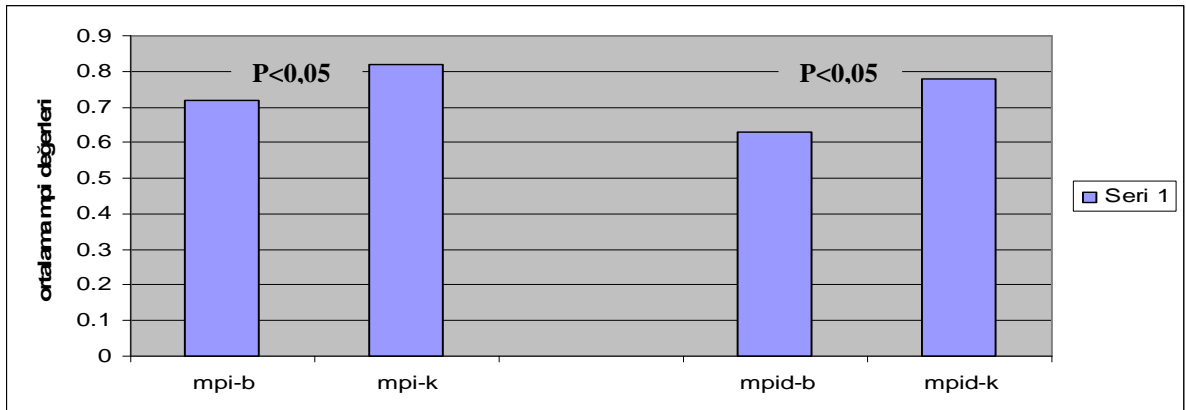
Şekil 8: Renkli doku Dopplerle doku velosite ortalama ölçümlerinin başlangıç ve kontrol değerleri. TV-E1, E2= pik erken diastolik doku velositesi başlangıç ve kontrol, TV-A1, A2= pik geç diastolik doku velositesi, TV-S1, S2= pik sistolik doku velositesi.

4.5.Myokard Performans İndeksi (MPİ) Sonuçları

Ölçülen MPİ sonuçları; konvansiyonel Doppler yöntemi ile ölçülen başlangıç ve kontroldeki MPİ sonuçları sırasıyla $0,72\pm0,1$ ve $0,82\pm0,1$ olarak istatistiksel anlama ulaşan artış saptandı ($p<0,05$). Doku Dopplerle ölçülen MPİ sırasıyla $0,63\pm0,13$ ve $0,78\pm0,12$ olarak istatistiksel anlama ulaşan artış izlendi ($p<0,05$). (Tablo 9, şekil 9)

	Başlangıç	1. Yıl	P
Konvansiyonel	$0,72\pm0,1$	$0,82\pm0,1$	$<0,05$
Doku doppler	$0,63\pm0,13$	$0,78\pm0,12$	$<0,05$

Tablo IX: Konvansiyonel ve doku Dopplerle ölçülen myokard performans indeksi (mpi) nin başlangıç ve kontrol değerleri.



Şekil 9: Konvansiyonel ve doku Doppler ile ölçülen mpi ortalama değelerinin başlangıç ve kontrol değerleri. mpi-b= myokard performans indeksi başlangıç, mpi= myokard performans indeksi kontrol, mpid-b= mpi doku Dopplerle başlangıç, mpid-k= mpi doku Dopplerle kontrol

5.TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH) belirgin morbiditesi ve mortalitesi ile ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek hastalığı kardiyovasküler olay riskini arttıran önemli bir risk faktörüdür. Hafif derecede böbrek yetersizliği bile tüm nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan kardiyovasküler olay insidansını diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak arttırmaktadır (39, 58). Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalıklar, kardiyak yapı ve fonksiyon bozuklukları (sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomiopati) ile vasküler sistem hastalıklarından (ateroskleroz, arteriyoskleroz) oluşmaktadır. İskemik kalp hastalığına ve aşırı yüklenmeye bağlı gelişen kardiyomiopati ve kalp yetersizliği (KY) kardiyak mortalitenin en önemli nedenidir. Artmış kardiyovasküler risk ve mortalite, kronik böbrek hastalığının erken döneminde de gösterilmiş ve gençlerde daha yüksek bildirilmiştir (84,85). Kalp yetmezliği son dönem böbrek hastalarında sık görülür ve kötü prognoz göstergesidir. Diyaliz tedavisi uygulanan olguların %38'inde kalp yetersizliği vardır ve her yıl %7 oranında artış gösterir (98). Bu tanının ne kadarının böbrek yetmezliğine bağlı volüm yüklenmesinden olduğu, ne kadarının sistolik yada diyastolik kalp yetmezliğine ait olduğu bilinmemektedir. Kalp yetmezliği, diyaliz hastalarında önemli bir kardiyak ölüm nedenidir (86).

Global sol ventrikül fonksiyonu, ventriküler doluş (diyastolik fonksiyonlar) ve ejeksiyon (sistolik fonksiyon) nun kombinasyonundan oluşur. Ekokardiyografik olarak M-mod ve iki boyutlu inceleme sistolik fonksiyonlar hakkında anlamlı bilgiler verir. Doppler yöntemleri ise diyastolik fonksiyonların analiz edilmesinde daha sık kullanılmaktadır. Doppler yöntemlerinin zaman içinde gelişimi ve renkli doku doppler yönteminin gelişmesiyle, günlük uygulamalarda, sol ventrikül bölgesel sistolik fonksiyonunun ve canlılığının objektif olarak belirlenmesi ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi gibi, pratikte konvansiyonel ekokardiyografi yöntemlerinin yetersiz kaldığı birçok klinik problemin çözümüne katkılarının olacağı düşünülmektedir (82).

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları birbirinden uzak değişkenler olmakla birlikte çoğu zaman iç içedirler ve birbirinin tanınmalarını zorlaştırabilmektedirler. Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu genellikle beraber görülmelerine rağmen bu iki fonksiyonu beraber değerlendiren çok az sayıda çalışma vardır. Birçok çalışma sistolik ve diyastolik zaman aralıklarının sol ventrikül sistolik ve

diyastolik performansını ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (72, 73). Erken ve geç mitral akım hız paterni, izovolümetrik gevşeme zamanı süresi, diyastolik sol ventrikül performansını yansıtmaktadır. Aynı şekilde sistolik zaman aralığı kardiyak output ve ejeksiyon fraksiyonu ile yakın ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Hem sistolik hemde diyastolik doppler zaman aralıkları kalp atım hızı ve kalbin dolmuş durumundan (preload) etkilenen değişkenlerdir (72, 105). Myokard performans indeksi (MPI), sistolik ve diyastolik myokard performansını beraber yansıtan, kolay elde edilebilir ve güvenilir bir yöntemdir (11,103).

Biz çalışma grubumuzda sol ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesi olarak ekokardiyografinin geleneksel parametreleri olan, E ve A dalgaları hızları, E/A oranı DT ve IVRT yi konvansiyonel doppler, doku doppler yöntemleriyle; renkli doku doppler yöntemiyle de SR-E ve SR-A ve TV-E ve TV-A hızlarını ölçerek değerlendirdik. Sol ventrikül sistolik fonksiyonların değerlendirmesini SR-S, TV-S ve IVCT yi baz alarak, global (hem sistolik hemde diastolik) fonksiyonların göstergesi olarak ise konvansiyonel doppler ve doku doppler yöntemleriyle ayrı ayrı ölçülen MPI sonuçlarını baz aldık.

Günlük uygulamalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonunun göstergesi olarak en sık ejeksiyon fraksiyonu (EF) kullanılır. Çalışma grubumuzda başlangıç ve bir yıl sonra kontrol EF değerleri arasında fark yoktu. Aynı yöntemle ölçülen sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çaplarında diyastol ve sistol sonu volümlerde, interventriküler septum kalınlığında anlamlı fark gözlenmedi. Beklenen sol ventrikül EF değerinde azalma, basınç ve volüm yükünün oluşturacağı remodelinge bağlı olarak sol ventrikül çap ve volüm değişikliği, septumun kalınlığında artışının gözlenmemesi, çalışma süremiz olan bir yıllık sürecin kısalığına bağlı olabilir.

Klasik Doppler ölçümlerinden (mitral inflow ve çıkış yolu puls doppler) elde edilen E ve A dalga hızlarında ve E/A oranında, azalma olmakla beraber istatistiksel anlamı ulaşmadı. IVRT de istatistiksel anlamı ulaşan uzama gözlemlendi. Kalp hızı değişikliği ve volüm yükünden etkilenen bu parametredeki değişimi; çalışma grubumuzdaki hastaların kalp hızı değişikliğinin benzer olması ve volüm tüm hastalarımızı diyaliz sonrası ilk 24 saatte alarak volüm yüküne bağlı olabilecek değişikliği en aza indirmeye çalıştık. Bu sebeple IVRT deki bu uzamanın diyastolik fonksiyonun bozukluğunu göstermede anlamlı olduğunu düşündük.

Doku Doppler yöntemi ile mitral anulus septal bölgeden elde edilen E' ve A' dalgalarının velositelerinde, IVRT, DT süresinde ise istatistiksel anlamlılığa ulaşan belirgin uzama görüldü. E'/A' oranında azalma olmakla beraber istatistiksel anlama ulaşmadı. Bunun nedeni E' dalga velositesindeki azalmaya A' dalga velositesinde azalmanın eşlik etmesidir. Ancak E'/A' oranında azalmanın olması bileşenlerden olan E' dalga velositesinde daha bariz azalmanın olduğunu göstermektedir. Bu da her ne kadar E'/A' oranı kuvvetli istatistiksel anlama ulaşmasa da diyastolik fonksiyon bozukluğunun gösterilmesinde yardımcı olabilir. E'/A' oranının istatistiksel anlama ulaşmamasının bir nedeninin de vaka sayımızın azlığı olabilir.

Doku Doppler yöntemi ile mitral anulus lateral bölgeden elde edilen veriler E'/A' oranı dışında, septal bölgeden alınan verilerle korelasyon mevcuttu. E'/A' oranındaki azalmanın istatistiksel anlam kazanması, buradaki E' daga velositesindeki azalma oranının daha fazla olmasına bağlıdır. Gerek septal gerekse lateral bölgeden ölçülen ve sistolik foksiyoların öngörücüsü olabileceği düşünülen IVCT ve S dalgasının başlangıç ve kontrol değerleri arasında istatistiksel anlama ulaşan fark yoktu. Shirley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyastolik disfonksiyonu öngörmede doku doppler ekokardiyografi konvansiyonel Dopplerden bariz üstündür. Yine aynı çalışmada kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında hemodiyaliz gurubunda, E' dalga velositesinin azaldığı, IVRT nin bariz olarak uzadığı, E' daga velositesinin ve E'/A' oranının sistolik kan basıncı ile ters orantılı olarak anlamlı korelasyonu rapor edilmiştir(110). Tamano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemodiyaliz sonrası E dalga velositesinde meydana gelen azalmanın etkisi bilinmiyor. Fakat meydana gelen bu azalmanın diyaliz sonrası vücut ağırlığının azalmasını ve sıvının uzaklaştırılmasına bağlanmaktadır. E' dalga velositesinin E dalga velositesinden farklı olarak bundan etkilenmesinin çok az olduğu hatta hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılan sıvı miktarı az ise bunun göz ardı edilebileceği savunulmaktadır (101). Hem E' dalga velositesinin bu nedele önem kazanması hem de bu kısıtlılıkları azaltmak için hastaları hemodiyalizden işleminden sonra, 24 saat içinde alarak ve iki dönem arasındaki aynı hastanın ventrikül foksiyonları arasındaki değişimi değerlendirdiğimizi göz önünde bulundurursak, elde ettiğimiz bulguların hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda sol ventrikül diyastolik foksiyonlarındaki bozulmayı kantitatif olarak ortaya koymada önemli olduğunu düşünüyoruz.

Renkli doku Doppler yöntemi ile Hayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hafif ve ağır böbrek yetmezliği, kontrol gurubuyla karşılaştırılmıştır. Diyastolik parametreler olan E' (TV-E) ve A'(TV_A) dalga velositelerinde kontrol gurubuna göre Böbrek yetmezliğinin derecesi ile orantılı olarak düşük saptanmıştır. Sistolik parametreler olan PSv (peak cystolic velocity = TV-S) ve IVCv (isovolumetric contraction velocity) ve SR' te (strain rate) ise iki gurup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır(37). Aynı yazar ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada diyaliz öncesi ile karşılaştırıldığında, diyaliz sonrası dönemde sistolik parametrelerde artış olduğunu ortaya koymuşlardır(38). Biz de çalışmamızda, bir yıllık takipte sol ventrikül sistolik parametrelerdeki değişimi (varsa), kantitatif olarak değerlendirmek için renkli doku Doppler kullandık. Çalışmamızda doku dopler diyastolik parametreleri ile uyumlu olacak şekilde TV-E dalga velositesinde azalma mevcuttu. TV-A dalga velositesinde anlamlı fark bulunmadı. TV-S (PSv) velositesinde ve SR-S te istatistiksel olarak anlamlı azalma olmasının önemli bir bulgu olduğunu düşünüyoruz. Bizden önce benzer şekilde tasarlanmış bir çalışmanın olmaması, gerek konvansiyonel ekokardiyografik yöntemle ölçülen ve günlük pratikte sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve gerekse de doku Dopplerle ölçülen sistolik parametreler normal iken, renkli doku Dopplerle sistolik parametrelerdeki bu bozulma, hemodiyaliz hastalarında konvansiyonel yöntemlerle ölçülebilecek düzeye gelmeden önce, sistolik parametrelerde bozulmanın başlayabileceğini gösterebilmesi açısından önemlidir.

Myokard Performans İndeksi global sistolik ve diyastolik fonsiyonların değerlendirilmesinde non invaziv önemli ve güvenilir bir parametredir. Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Doppler ile ölçülen sol ventrikül MPİ değişkenliğinin, kalp hızı değişkenliği ve volüm azalması ile korelasyonu yoktur. Doppler ile ölçülen MPİ preload dan kısmen etkilenirken, doku Doppler yöntemi ile ölçülen MPİ preload dan ve kalp hızı değişkenliğinden etkilenmez(77). Su ve arkadaşlarının çalışmasında gerek konvansiyonel Doppler gerekse doku Doppler preload bağımlıdır. Doku Doppler MPİ daha az preload bağımlıdır ve hemodiyaliz sonrası 3 kg altında kaybı olanlarda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede güvenilir olduğunu ortaya koymuşlardır. Arınç ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının gösterilmesinde erken ve geç doku Doppler parametreleri önemlidir. Sağ ventrikül sistol ve erken diyastolik doku Doppler parametreleri sol ventrikül EF ile korelasyon

göstermektedir(6). Çalışmamızda hem konvansiyonel hem de doku Doppler yöntemi ile ölçtüğümüz başlangıç ve kontrol MPI' nde anlamlı artış mevcutu. Bu artıştaki esas pay İVRT süresindeki uzamadır. Ölçümlerde MPI' nin kolayca elde edilebilir, tekrarlanabilir ve sol ventrikül geometrisinden etkilenmediği düşünülürse, sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonundan daha değeli bir parametre olabilir(103). Yaptığımız çalışmada, çalışma gurubu hastalarımızın konvansiyonel Doppler ve doku Doppler MPI' nin birbiriyle korele olduğunu gördük. Bu sonuçlar daha önce Harada ve arkadaşlarının yaptığı, herhangi bir kalp hastalığı olmayan çocuklarda sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada, triküspit kapak lateral bölgeden hesaplanan geleneksel ve doku dopler MPI' arasında korelasyon bulduğu çalışmanın sonuçlarıyla uyumluydu (34).Tekten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doku Doppler ile miral anulusun iki bölgesinden yapılan ölçümlerin MPI' lerinin ortalamasının tek bir bölgeden alınan ölçümlere göre sol ventrikül global fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha güvenilir olduğu görülmüştür(104). Konvansiyonel yöntemle ölçülen MPI, global sol ventrikül fonksiyonlarını yansıtırken, doku Doppler MPI bölgesel sol ventrikül fonksiyonlarını yansıtmaktadır. Tek bir bölgeden alınan sonuçların bölgesel kalp fonksiyon bozukluklarından etkilenebileceğini düşündük. Biz çalışmamızda, hastalarımızı çalışmaya alırken bölgesel hareket kusuru dışlanma kriterimiz olmasına rağmen, daha güvenilir ve kantitatif sonuçlar ortaya konabilmesi için, çalışmamızda mitral anulusun dört farklı bölgesinden (septum, lateral, anterior, inferior) alınan doku Doppler MPI' nin ortalamasını aldık. Çalışma sonucunda her iki yöntemin de korele bir şekilde ortaya koyduğu gibi, kronik hemodiyaliz programında ve renal replasman tedavisi alan hastaların global sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma olduğu görülmektedir. Bu bazulmanın kantitatif değerlendirilmesinde MPI' nin kolay elde edilebilir ve güvenilir bir parametre olabileceğini düşünüyoruz. Elbetteki daha büyük çalışmalarla bunun desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda diyastolik disfoksiyonu doku dopler ekokardiyografi yöntemi ile belirlenmiş olan hastalarda bile konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri olan E/A oranı, İVRT ve DT diyastolik disfoksiyonu yeterince ortaya koyamamıştır. Bu durum pseudonormalizasyona bağlı olabilir. Pseudonormalizasyon, gevşemedeki uzamaya, esneyebilirlikteki azalmanın da eşlik etmesi ile doluş basıncının, normalin üst sınırını

aşmaya başladığı safhadır. Buna bağlı olarak transmitral basınç gradientinin artması, DT, İVRT ve E/A oranında pseudonormalizasyona neden olur.

Hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül fonksiyonlarının bozulması birçok sebebe bağlıdır. Bunlar arasında sol ventrikül basınç artışı, aşırı volüm yüklenmesi ve üremi en önemli role sahiptir. Hemodinamik değişiklikler sol ventrikül hipertrofisi, ile sonuçlanır. Başlangıçta hipertrofi yararlı bir kompensatuar olay olarak karşımıza çıkar. Hipertrofi, kalbin iş yükünün artmasına bağlı, sabit duvar geriliminin sağlanabilmesinde ek güç sağlamaya yardımcı olur. Myokarddaki bu durum, myokardiyal fibrozise neden olan kollajen toplanması, miyosit hipertrofisi, miyosit ölümüne kadar giden geri döndürülemez yapısal değişikliklere neden olur. Bu adaptif değişimler, klinikte karşımıza belirgin diyastolik disfonksiyon ve sistolik yetmezlikle çıkmaktadır. Bu kısır döngüyü kırmak için erken teşhis ve bu risk faktörlerinin tedavisi hayati önem taşır. Çalışmamızda da ortaya koyduğumuz gibi doku Doppler sol ventrikül fonksiyonlarındaki bu değişimi gözlemlemek için bir üst yöntem olabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta grubumuzun azlığına bağlı olarak, hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyonu bozacak DM, HT gibi diğer durumların ayrıca değerlendirilememesi ve yapılacak alt grup analizlerde bu durumların katkısının öngörülememesidir. Yapılan tetkikin operatör bağımlı olması(her ne kadar renkli doku dopler ile elde edilen veriler kantitatif ve az bağımlı olsa da)ve yine özellikle doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen verilerin kontrolde aynı bölgeye denk gelmeme ihtimalinin olması çalışmamızın diğer önemli kısıtlılıklarını oluşturdu.

Biz çalışmamızda bir yıllık süreçte sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gözlemledik. Ve bunu kantitatif olarak ortaya koyduk. Belki daha sonra yapılacak ve daha geniş hasta sayılarının olduğu, saydığımız kısıtlılıkların en aza indirildiği, sol ventrikül fonksiyonlarının net değerlendirilebildiği hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalar, ya da sadece hemodiyaliz replasman tedavisi alan ek risk faktörü olmayan hastalarda, kronik böbrek hastalığının kalp fonksiyonları ile ilişkisini daha net ortaya koyacaktır.

Sonuç olarak; hemodiyaliz hastalarında zaman içinde sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametrelerinde bozulma kaçınılmazdır ve biz çalışmamızda bunu kantitatif olarak ortaya koyduk. Kalpte meydana gelen bu değişiklikleri saptamada konvansiyonel ekokardiyografi tek başına yetersiz kalmaktadır. Doku Doppler ve renkli doku Doppler

erken teŖhiste ve belki gelecekte tedavinin takibinde üstün bir tetkik olabilir. Aradaki korelasyona bakıldığında global sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde MPI, kolay elde edilebilir ve güvenilir bir parametredir.

6. SONUÇLAR

1. Hemodiyaliz programındaki kronik böbrek hastalarında bir yıllık süreçte hem sistolik hem de diyastolik parametrelerde bozulma olmaktadır.
2. Geleneksel ekokardiyografik tetkiklerin diyastolik ve sistolik fonksiyonları tek başına değerlendirmede yetersiz kalmaktadır.
3. Geleneksel ve renkli doku doppler sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını belirlemede geleneksel yöntemlerden üstündür. Erken teşhis için bir üst tetkik olarak değerlendirilebilir.
4. Renkli doku Dopplerle elde edilen sistolik parametrelerdeki bozulma, gerek klasik doku Doppler gerekse konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinde bozulma olmadan gözlenmiş olması, Renkli doku Dopplerin hemodiyaliz hastalarında sistolik parametrelerin değerlendirilmesinde, daha önemli bir yeri olduğunu ortaya koymuştur.
5. MPI hemodiyalize giren kronik böbrek hastalarında, sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, kolay elde edilebilir ve güvenilir bir yöntem olması nedeni ile günlük pratikte uygulanabilir.
6. Bir yıllık süreçte myokardın sistolik ve diyastolik parametrelerinde bozulma olduğunu kantitatif olarak ortaya koyduk. Yapılacak büyük çalışmalarla elde edilen bu parametrelerin klinik kullanımları daha net ortaya konacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Aitz E, Aambausek M, Mall G, et al. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to vascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 3 (suppl 1):S93-S97.
2. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al., Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38 955-962.
3. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 618-28.
4. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, et al. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1206-1210.
5. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-95.
6. Arinç H, Gündüz H, Tamer A. et al. Use of tissue Doppler to assess right ventricle function in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2005;25(3):256-261.
7. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281 -287
8. Bailey JL, Mitch WE. Pathophysiology of uremia. in Brenner BM, Saunders WB, eds. *The Kidney* 6th edition. Comp Pres; 2000: 2059-2077.
9. Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK, et al. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney Int* 2002;62:1776-1783.
10. Best PJM, Holmes DR. Chronic kidney disease 12. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. as a cardiovascular risk factor. *Am Heart J* 2003;145:383-6

11. Bornstein A, Gassh WH, Harrington J. Assesment of the cardiac effects of hemodialysis with systolic time intervals and echocardiography. *Am J cardiol* 1983;332-335.
12. Burnier M, Zanchi A. Blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system: A key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J. Hyperten.* 2006; 24:11-15.
13. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or ATİ antagonists. *Eur J Heart Fail* 2000;2:393-398.
14. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:238-249.
15. Coresh J, Longenecker JC, Miller ERİ, et al. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: S24-S30.
16. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-436.
17. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a cornmunity-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-2219.
18. Dzau VJ: The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2:27-32.
19. Eren N. Diyastolik kalp yetersizliği. *T Klin J Cardiol* 2004; 17(S): 16-25.
20. Erol Ç, Özkan M. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri 2007: 71-72.
21. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular funtional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998; 81 (Suppl): 49G-57G.

22. Foley AN, Parfrey P5, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (5suppl3): 112- 119.
23. Foley AN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia:clinical outcome and risk factors. *Adv Ren Aeplace Ther* 1997;4:234-248.
24. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal 12. disease. *Am J Kidney Dis* 1998 32 (Suppl 3):S112-S119.
25. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney nt* 2001; 59: 260-269.
26. Fukui, M, Nakamura, T, Ebihara, 1, et al. Lowprotein diet attenuates increased gene expression of piatelet-derived growth factor and transforming.
27. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81: 609-14.
28. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiyoasküler mortality: result from the NHANES 1. *Kidney Int* 1999;61:1486-94.
29. Glynn LG, Reddan D, Newell J, Hinde J, Buckley B, Murphy AW. Ohronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Apr 23; (Epub ahead of print).
30. Grabe DW. UpDate on clinical practise recommendations and new therapeutic modalities for treating anemia in patients with chronic kidney disease. *Am J Health Sys Pharm* 2007; 64 (13 suppl 8): 8-14.
31. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas. *J Am ColI Cardiol* 2004;44:1 343-53.
32. Hamad A, Salameh M, Zihlif M, et al. Lifethreatening hyperkalemia after intravenous labetolol injection for hypertensive emergency in a hemodialysis patient. *Am J Nephrol* 2001;21:241— 244.

33. Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, et al. Beneficial effect of beta-adrenergic blockade on left ventricular function in haemodialysis patients. *Clin Sci (Lond)* 2001;101: 219-225.
34. Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K. Comparison of the right ventricular Tei index by tissue doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90:566-569.
35. Harnett JD, Foley AN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-890.
36. Harnett JD, Foley AN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-90.
37. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue doppler velocity imaging. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006;21:125-132
38. Hayashi SY, Brodin LA, Alvestrand A, et al. Improvement of cardiac function after hemodialysis. Quantitative evaluation by color tissue velocity imaging. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19: 1497-1506.
39. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, et al., Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002;62: 1402-1407.
40. Herzog CA. Acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1999;71:S130-3.
41. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.

42. Isaza K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66-75.
43. Jacobsen P, Rossing K, Tarnow L et al. Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: 101- 105.
44. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:718-723.
45. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 19.
46. Keller F, Schwarz A, Offermann G, et al. Trial for digitalis withdrawal in hemodialysis patients. *Dtsch Med Wochenschr* 1984;109:290-294.
47. Knight EL, Rimm EB, Pai JK, et al. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1897-1903.
48. Knoll GA, Sahgal A, Nair RC, et al. Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med* 2002;112:110-114.
49. Langston RD, Presley R, Flanders WD, et al. Renal insufficiency and anemia are independent risk factors for death among patients with acute myocardial infarction. *Kidney Int* 2003; 64:1398-1405.
50. Leithe ME, Margorien AD, Hermiller JB, Unverferth DV, Leier OV. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1984; 69:57-64.
51. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:853-906.

52. Levey AS. Clinical Practice. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 1505-1511
53. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kid Dis* 2001 ;38:398-407.
54. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey P1 et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; 340: 1321-1328
55. London GM, Fabiani F, Marchais SJ et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney int* 1987;31:973-980.
56. London GM, Parfrey PS: Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Arenal Aeplace Ther* 1997;4:194-211.
57. Luycks yA, Brenner BM. The renal consequences of progressive nephron loss. in Seldin DW, Giebisch G, eds. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology* 3rd edition. Philadelphia: Lww Comp Pres; 2000: 2411-2435.
58. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level 16. of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55.
59. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-9.
60. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1912-9.
61. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.

62. Menon V, Grene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:766-72.
63. Mitch, WE. Dietary protein restriction in chronic renal failure: Nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 1991; 2:823.
64. Morrison G, Michelson EL, Brown S, et al. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1980;17:811-819.
65. Muntner L, Hamm L, Kusek JW, et al. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140:9-17.
66. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-1533.
67. Nakamura, T, Fukui, M, Ebihara, I, et al. Low protein diet blunts the rise in glomerular gene expression in focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45:1593.
68. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. 2003.
69. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation and classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2 suppl 1):S1 -266.
70. Neumann J, Ligtnerberg G, Klein I et al. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004; 65: 1568-1576.

71. Neumann J, Ligtenberg G, Oey P, et al. Moxonidine normalises sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2902-2907
72. Nishumura RA, Tajik JA. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 8-18
73. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishumura RA, Seward JB, Tajik JA. The non invasive assesment of the left ventricular diastolic function with two- dimensional and doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:246-270
74. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG et al: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22: 112-126.
75. Orth SA, Schroeder T, Aitz E et al. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2414-2419.
76. Orth SA, Stockmann A, Conradt O et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54:926-931.
77. Özdemir K, Balci S, Düzenli MA, et al. Effect of preload and hart rate on the doppler and tissue doppler – derived myocardial performance index. *Clin Cardiol*. 2007;30(7):342-8.
78. Parfrey P, Harnett JD, Griffiths SM, et al. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990;55:1 14-120.
79. Periyasamy SM, Chen J, Oney D, et al. Effects of uremic serum on isolated cardiac myocyte calcium cycling and contractile function. *Kidney Int* 2001;60:2367-2376.
80. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.

81. Pinkau T, Hilgers KF, Veelken R, Mann JFE. How does minor renal dysfunction influence cardiovascular risk and the management of cardiovascular disease? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:517-523.
82. Plante GE: Urinary phosphate excretion determines the progression of renal disease. *Kidney Int* 36 (suppl 27):128-132, 1989.
83. Portoles J, Torralbo A, Martin P, Rodrigo J, Snively CS, Gutierrez C. Chronic kidney disease: Cardiovascular effects Prevention and treatment of common complications of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:541-8. Vol 70/No 10.
84. Rambašek M, Ritz E. Digitalis in chronic renal insufficiency. *Blood Purif* 1985;3:4—14.
85. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2373-80.
86. Remuzzi G, Perico N, Macia M et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl* 2005; 68: 57-65.
87. Rullope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-25.
88. Rullope LM. The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 [Suppl 3]: S165—S168.
89. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of Kidney disease: Long-Term Follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 2005;142: 342-5.
90. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm, *Am J Kidney Dis.* 2000;35: S117—S131.

91. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnitger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of two Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2: 358-367.
92. Segura J, Campo O, Garcia-Donaire JA, Ruilope LM. Development of chronic kidney disease in essential hypertension during long-term therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:495-500.
93. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002;137:555-562.
94. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989;13 (suppl D: 1.80-1.93).
95. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips OO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
96. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2005;72:1723-32.
97. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
98. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001 38:992-1000.

99. Strippoli GF, Craig JC, Manno O, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3154-3165.
100. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guel-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7:441-458.
101. Tamano K, Kobayashi T, Takahashi T, et al. Effect of hemodialysis on peak velocity of early diastolic mitral annulus motion. *J Cardiol* 2004;44(4):147-152.
102. Taneli M, Moye L, Sacks FM et al. For the insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:98-104.
103. Tei C. New non invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function *J Cardiol* 1995;26:135-136.
104. Tekten T, Onbaşılı A, Ceyhan C, et al. Tissue Doppler Myocardial performance index. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31: 262-269.
105. Thomas JD, Weyman AE. Echo doppler evaluation of left ventricular diastolic function: physics and physiology. *Circulation* 1991;84:977-990.
106. Ting HH, Tahirkheli NK, Berger PB, et al. Evaluation of long-term survival after successful percutaneous coronary intervention among patients with chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2001 ;87:630-3.
107. Tonelli M, Bohm O, Pandeya S, Gill J, Levin A, Kiberd BA. Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;37:484-489.
108. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47.

109. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85-96.
110. U.S. Renal Data System: USRDS annual report. *Am J Kidney Dis* 1998 32 (suppl 1):S81-88.
111. voigt JU, Lindenmeier G, Werner D, Flachskampf FA, Nixdorf U, Hatle L, Sutherland GR, Daniel WG. Strain rate imaging for the assessment of preload-dependent changes in regional left ventricular diastolic longitudinal function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15(1):13-19.
112. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.
113. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87: 336-9.
114. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *J Hypertens* 2001;19: 1149-59.
115. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, et al. HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2301-7.
116. Zatz, A, Meyer, TW, Aennke, HG, Brenner, BM. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82:5963.

