

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ANGİNASI OLAN KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ
HASTALARDA TROPONİN I DÜZEYİNİN MORTALİTE
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Mehmet Hadi AKKUŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İdris ŞAHİN

MALATYA – 2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	ii
TABLolar LİSTESİ	iii
KISALTMALAR	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
YÖNTEM VE GEREÇLER	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	43
SONUÇ	49
ÖZET	51
İNGİLİZCE ÖZET	52
KAYNAKLAR	54

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ayrıca araştırmamın gerçekleşmesinde büyük katkıları bulunan değerli hocam, Prof. Dr. İdris ŞAHİN'e, bana emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN'a, Prof. Dr. Murat ALADAĞ'a, Prof. Dr. Melih KARINCAOĞLU'na, Prof. Dr. İrfan KUKU'ya, Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN'a, Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN'e, Prof. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA'ya, Prof. Dr. Emin KAYA'ya, Prof. Dr. Muhsin Murat Muhip HARPUTLUOĞLU'na, Doç. Dr. Yüksel SEÇKİN'e, Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU'na, Doç. Dr. Mehmet Ali ERKURT'a, Doç. Dr. Recep BENTLİ'ye, Doç. Dr. Hakan Harputluoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Dikilitaş'a ve Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Bilgiç'e, Kardiyoloji, Enfeksiyon ve Göğüs Hastalıkları rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma, İç Hastalıkları Kliniği çalışanlarına, her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşime, beni bugünlere getiren anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Hadi AKKUŞ

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No:
Tablo-1: GFR'ye göre KBH evrelemesi.	6
Tablo-2: Albuminüri derecesine göre KBH sınıflaması	6
Tablo-3: KBH olan hastalarda en sık ölüm nedenleri	17
Tablo-4: Tüm hastaların tanımlayıcı istatistikleri	29
Tablo-5: Sağ ve ölmüş hastaların istatistiklerinin karşılaştırılması	30
Tablo-6: 1.Grup ile 2. Grubun istatistiklerinin karşılaştırılması	32
Tablo-7: 1.Grup ile 3.Grubun istatistiklerinin karşılaştırılması	34
Tablo-8: 1.Grup ile 4.Grubun istatistiklerinin karşılaştırılması	36
Tablo-9: 1.Grup ile 5.Grubun istatistiklerinin karşılaştırılması	38
Tablo-10: 2.Grup ile 3.Grubun istatistiklerinin karşılaştırılması:	40
Tablo-11: Grupların mortalite ile oransal ilişkisi	42
Tablo-12: Troponin I'da bir birim artışın mortalite üzerine etkisi	42

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACR: İdrar Albumin/ Kreatinin Oranı

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AKS: Akut Koroner Sendrom

Ca: Kalsiyum

GIS: Gastrointestinal sistem

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

GFR: Glomerül filtrasyon hızı

K: potasyum

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

Na: sodyum

NSAİİ: Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç

P: Fosfor

RRT: Renal replasman tedavisi

SDBY: Son dönem böbrek yetersizliği

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı altta yatan neden veya nedenlere bağlı olarak böbreğin yapısında ve fonksiyonlarında bozulma ile ortaya çıkan bir hastalıktır (1). Son dönem böbrek hastalığı (SDBY) terimi ise renal replasman tedavisi gerektiren kronik böbrek hastalığı için kullanılmaktadır (2). KBH ilk evrelerde genellikle asemptomatik seyretmesine rağmen ileri evrelerde semptomatik seyretmekte ve semptomlar genellikle komplikasyonlarla ilişkili olmaktadır. KBH’nda sık görülen komplikasyonlara örnek olarak anemi, hormonal ve metabolik komplikasyonlar sayılabilmektedir. Diğer komplikasyonlar ise artmış ilaç toksisitesi, kardiyovasküler, bilişsel bozukluklar ve enfeksiyonlardır.(3)

Orta ya da ileri düzeydeki kreatinin yükseklikleri herhangi bir nedene bağlı artmış ölüm riskiyle ilişkilidir (4). Bu nedenle KBH olan hastalarda artmış bir mortalite riski mevcuttur. KBH hastalarında, mortaliteden birçok bozukluk ve ek hastalık sorumluluk tutulmaktadır. Bunlara örnek olarak, diyabetes mellitus, hipertansiyon, anemi, LDL yüksekliği, vasküler kalsifikasyonlar sayılabilmektedir (4). Ancak KBH’da mortalite ile ilişkili en sık görülen bozukluk kardiyovasküler olaylardır (5). Erken evre KBH’nda bile kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümler görülebilmektedir. Bu durum KBH hastasında önemli problemler oluşturmaktadır.

Klinik uygulamada kardiyak hasarın tespiti için kullanılan kardiyak biyobelirteç troponindir. Ancak KBH hastalarında troponin değerlerini yorumlamak ve bunun akut kardiyak hasar ile ilişkilendirmek normal popülasyona göre daha zordur. Çünkü KBH hastalarında akut kardiyak bir hasar olmamasına rağmen yüksek troponin I düzeyleri görülebilmektedir (6). Asemptomatik kişilerde akut myokard infarktüsü olmadığı durumlarda bile, stabil seyreden troponin yükseklikleri artmış

uzun dönem kardiyak komplikasyonlar ve artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (7). Bir çalışmada troponin I düzeylerindeki artışın tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını 2,7 kat arttırdığı tespit edilmiştir (8). Ancak troponin I için tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını ciddi olarak arttıran bir eşik değeri belirlenememiştir (8). Biz, bu çalışmamızda troponin I'nın tüm nedenlere bağlı ölüm riskini anlamlı olarak artıran değer aralığını bulmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

KBH, altta yatan neden veya nedenlere bağlı olarak böbreğin yapısında ve fonksiyonlarında bozulma ile ortaya çıkan bir hastalıktır (1). Kronik böbrek hastalığının risk faktörleri genetik yatkınlık, sosyo-demografik yatkınlık ve kronik böbrek hasarını başlatan veya ilerleten bir hastalığın varlığıdır. Son dönem böbrek hastalığı (SDBY) terimi ise renal replasman tedavisi gerektiren kronik böbrek hastalığı için kullanılmaktadır (2)

KBH, ilk evrelerde genellikle asemptomatik seyretmesine rağmen ileri evrelerde semptomatik seyretmekte ve semptonlar genellikle komplikasyonlarla ilişkili olmaktadır. KBH’nda sık olarak görülen komplikasyonlara örnek olarak; anemi, sekonder hiperparatiroidi gibi hormonal ve metabolik komplikasyonlar sayılabilmektedir. Diğer komplikasyonlar ise artmış ilaç toksisitesi, kardiyovasküler, bilişsel bozukluklar ve enfeksiyonlardır.(3)

KBH, böbrek hasarı varlığı veya nedene bakılmaksızın üç ay ya da daha uzun süre ile devam eden böbrek fonksiyonlarında azalma olarak tanımlanır (9). Böbrek hasarının sebat etmesi veya böbrek fonksiyonlarında üç aydan uzun süren azalma olması var olan bozukluğu akut böbrek hasarından ayırır. Böbrek hasarı terimi; renal biyopsi, görüntüleme çalışmaları, idrar sedimenti veya idrar albumin atılımında artma gibi biyokimyasal tetkiklerle tespit edilen patolojik durumu tanımlar.

GFR, böbrek fonksiyonlarını gösteren en iyi belirteç olarak kabul edilir. Azalmış GFR değerleri ilerleyici böbrek hasarının özelliğidir (10). GFR, tüm fonksiyonel nefronların filtrasyon oranlarının toplamıdır. Bu nedenle GFR kaba olarak fonksiyonel nefron sayısı hakkında bilgi verebilir.

Böbreğin filtrasyon üniteleri olan glomerüller günde 180 litre plazmanın (125 mL/dk) filtrasyonunu gerçekleştirebilir (11).

Normal olarak kabul edilen GFR düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterir (11). Çeşitli çalışmalarda GFR'nin yaşla düştüğü tespit edilmiştir (12). Bir çalışmada GFR'nin yıllık olarak yaklaşık 0,75 ml/dk oranında azaldığı bulunmuştur (12).

GFR hesaplanmasında serum kreatinin değeri dışında yaş, cinsiyet, ırk gibi parametreleri kullanan Cockcroft-Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışma eşdeğeri ve CKD-EPI (the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) gibi çeşitli hesaplama formülleri oluşturulmuştur.

GFR yukarda sayılan formüller kullanılarak tahmin edilebileceği gibi eksojen filtrasyona uğrayan inulin ve iothamalat gibi maddelerin klirensi ölçülerek doğrudan da hesaplanabilir (13).

GFR değerinin 60mL/dk /1,73 m²'nin altına düşmesi kronik böbrek hasarı açısından eşik değer olarak kabul edilmektedir. GFR değerinin 15 mL/dk /1,73 m² altına düşmesi veya renal replasman tedavilerinin başlanması ise son dönem böbrek hastalığı (SDBY) olarak kabul edilmektedir (13).

Rutin pratikte GFR değeri 60 mL/dk/1.73 m² ve altında olan kişiler KBH hastası olarak tanımlanır ve bu kişiler GFR'si normal olan kişilere göre kardiyovasküler mortalite, son dönem böbrek yetmezliği, akut böbrek hasarı açısından artmış risk taşımaktadırlar (14,15).

Albuminüri de böbrek hasarını değerlendirmek için klinikte sık kullanılan tetkiklerdendir. Albuminüri, böbreğin makro moleküllere geçişinin arttığını göstermektedir (16). Albuminüri, primer böbrek hastalığını gösterebileceği gibi sistemik bir hastalığın böbrek tutulumu nedeniyle de oluşabilir. Albuminüri tespiti için farklı yöntemler olmasına rağmen genellikle spot idrarda albümin/ kreatinin oranı (ACR) kullanılmaktadır (17). Albumin / kreatin oranı olarak 30 mg/dl ve üzeri anlamlı kabul edilmektedir

KBH DA EVRELEME:

KBH'nın evrelendirilmesinde ki amaç hastalıkta yönetim planı oluşturmak, progresyon ve oluşabilecek komplikasyonları öngörmek, izlem sıklığını belirlemek ve uygun tedavi seçenekleri oluşturabilmektir (18).

KBH tanısı almış kişilerde hastalığın evrelemesi aşağıdaki kriterlere göre yapılabilmektedir (9).

1. Hastalığın nedeni
2. GFR
3. Albuminüri

1. **Hastalığın nedeni:** Hipertansiyon, diabetes mellitus, üriner sistem tıkanması, amiloidoz veya benzeri nedenlerin tespiti; hastalığın izlem ve tedavisinde yardımcı olmaktadır, fakat hastalığın nedenini tespit etmek genellikle zordur.

2. **GFR:** KBH evrelemesi GFR'ye göre altı basamaktan oluşur (18,19)

Tablo-1 GFR'ye göre KBH evrelemesi (18,19)

	GRUP	GFR DEĞERİ
1	G1	>90 mL/dk/ 1.73 m ²
2	G2	60 - 89 mLmL/dk/ 1.73 m ²
3	G3a	45 - 59 mL/dk/ 1.73 m ²
4	G3b	30 -44 mL/dk/ 1.73 m ²
5	G4	15 -29 mL/dk/ 1.73 m ²
6	G5	<15 mLmL/dk/ 1.73 m ² ya da renal replasman tedavisi alma

3 **Albuminüri:** Üç evreden oluşmaktadır (18,19)

Tablo-2:Albuminüri derecesine göre KBH sınıflaması (18,19)

	GRUP	ALBUMİNÜRİ(ACR)	DEĞERLERDİRME
1	A1	<30 mg/g (<3.4 mg/mmol)	normal
2	A2	30 ile 399 mg/g (3,4 ile 34.0mg/mmol)	Hafif düzeyde ya da yaygın olarak kullanılan adıyla mikroalbuminüri
3	A3	≥300 mg/g (>34.0 mg/mmol)	Şiddetli artış ya da makroalbuminüri

KBH evrelemedesinde albuminürinin, GFR evrelemesi ile birlikte değerlendirilmesinin nedeni artmış albuminürinin GFR'den bağımsız olarak mortalite ve SDBY'ne gidiş ile ilişkili olmasıdır (9,20).

KBH EPİDEMİYOLOJİSİ

KBH; dünya çapında önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. ABD'de yapılan çalışmalarda KBH ve SDBY prevalansının arttığı belirtilmektedir (18,21). Ancak bu çalışmada SDBY insidansında ise azalma tespit edilmiştir. İnsidans çalışmalarında KBH'nın en sık nedenleri %43,8 ile diyabetes mellitus ve %27,8 sıklıkla hipertansiyon olarak tespit edilmiştir (21).

ABD'de yapılan çalışmalarda SDBY insidansı ve prevalansı bir milyon kişide sırasıyla 357 ve 1901 olarak belirlenmiştir (21).

KBH insidansında ve prevalansında ırksal ve etnik farklılıkların anlamlı olduğu bulunmuştur (22). Bu çalışmalarda ıspanya kökenli insanlarda KBH daha sık bulunmuştur. Ayrıca ırklara göre en sık KBH nedeni diyabetik nefropati olarak tespit edilmiştir (23,24).

Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemine göre Türkiye'de KBH prevalansı yıllar içinde artış göstermekte olup 2011 yılında nispi bir düşme göstermiştir. 2013 yılı itibari ile prevalansı bir milyon kişide 780 kişi ve insidansı da bir milyon kişide 138 kişi olarak bulunmuştur. 2013 yılı itibari ile SDBY hastalarının %79'u hemodiyaliz, % 7'si periton diyalizi yapmakta olup % 14'lük bir kesimde transplantasyona gitmiştir (25).

Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan CREDİT çalışmasına göre Türkiye'de KBH sıklığı % 15,7 olarak tespit edilmiştir. GFR evrelemedesinde ki evre 3

ve sonrası dikkate alındığında ise bu oran %5,09 olarak tespit edilmektedir. SDBY ise % 0,15 olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre ise KBH kadınlarda daha sık bulunmuştur (%18,4-%12,8). Yaşa göre, artan yaşla beraber sıklığı artmakta olmasına rağmen sadece 2. dekatta sıklığı üçüncü dekada göre daha yüksek bulunmuştur. Bölgelere göre Marmara bölgesinde en sık Akdeniz bölgesinde ise en az bulunmuştur. KBH ve komorbid hastalık değerlendirilmesinde en sık komorbid hastalık olarak hipertansiyon tespit edilmiştir (% 56,2). Diyabetes mellitus ise % 32,7 oranında ikinci sık komorbid hastalık olarak rapor edilmiştir (26).

KBH ETİYOLOJİSİ

KBH'na yol açan etyolojik nedeni saptanmak her zaman mümkün olmayabilir. Böbrek hastalıklarının genellikle sinsi bir şekilde seyretmesi ve doktora ancak SDBY'nin geliştiği aşamada başvurulması bu durumun en önemli sebebidir. SDBY geliştiği zaman hastaya böbrek biyopsisi yapmanın faydası yoktur. Çünkü biyopsi yapılsa bile, çoğu kez patoloji sonucu olarak kronik ve nonspesifik bulgular ile karşılaşılır. Bu durumda altta yatan sebebi ortaya çıkarmak mümkün olmaz. Bu nedenle ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, KBH hastalarının belli bir kısmında altta yatan nedenin belirlenmesi mümkün olmaz. Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi 2013 verilerine göre Türkiye'de diyalize yeni başlanan hastaların %14'ünde etyoloji belirlenememiştir (25).

KBH'na birçok bozukluk neden olabilmektedir. Bunlar böbreğin kendi bozukları olabileceği gibi sistemik hastalığın böbrek tutulumu şeklinde de olabilmektedir. Klinikte sıklıkla karşılaştığımız KBH etyolojisinde rol alan hastalıklar diyabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülonefritlerdir. Diğer başlıca nedenler ise böbrek taşı, polikistik böbrek hastalığı, renal arter stenozu, vaskülitler, nefrotoksik ve radyoopak maddelere maruziyet olarak sıralanabilmektedir (27,28). Yapılan çalışmalarda SDBY hastalarının %33'ünün etyolojisinde diyabetes mellitus,

%21'inde hipertansiyon ve %19'unda glomerülo nefritlerin rol aldığı bulunmuştur (27). Türk Nefroloji Derneğinin 2013 yılı verilerine göre; yeni tanı hemodiyaliz hastalarında diyabetes mellitus % 36 oranında bulunmuşken hipertansiyon ise %29 oranında bulunmuştur. Yeni tanı periton diyalizi hastalarında ise hipertansiyon % 36 ile en sık neden olarak tespit edilmiştir (25).

KRONİK BÖBREK HASTASININ İZLEM VE YÖNETİMİ

KBH olan hastanın izlem ve yönetimi aşağıdaki hususları içerir.

1. Geriye döndürülebilir nedenlerin tedavisi
2. Renal hastalığın progresyonun yavaşlatılması
3. KBH komplikasyonlarının tedavisi
4. GFR evrelemesine göre ilaç dozlarının ayarlanması
5. RRT alması gereken hastaların belirlenmesi ve yeterli düzeyde tedavi verilmesi

1.Geriye döndürülebilir nedenlerin tedavisi

Böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olan KBH hastalarının şikayetçi olduğu konularda dikkatli bir izlem, altta yatan geriye döndürülebilir bir nedenin tespitini olağan kılabilmekte ve bu nedenin ortadan kaldırılması ile böbrek fonksiyonlarında bir düzelme görülebilmektedir.

Renal perfüzyonu azaltan; hipovolemi (kusma, diyare, diüretik kullanımı,

kanama); hipotansiyon (miyokardiyal disfonksiyon veya perikardiyal hastalık nedeni ile); enfeksiyon (sepsis gibi) ve GFR'yi düşürebilen ilaç kullanımı (nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar [NSAİİ] ve angiotensin-converting enzim inhibitörleri [ACEİ]) böbrek fonksiyonlarındaki düşmeye neden olabilen yaygın geri dönüşümlü durumlardır.

Çeşitli ilaçların ve tanısız amaçlı kullanılan ajanların oluşturabileceği yan etki böbrek fonksiyonlarında kötüleşmenin sık nedenlerindendir. Aminoglikozidler grubu antibiyotikler, NSAİİ ve radyolojik kontrast maddeler sıklıkla bu yan etkileri gösteren ajanlardır. Bu nedenle KBH olan hastalarda bu ilaçlardan kaçınılmalı veya bu tür ilaçlar KBH olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyonlarında açıklanamayan kötüleşme olan hastalarda üriner sistem tıkanması gözden kaçırılmamalıdır. Obstrüksiyonun yavaş geliştiği bireylerde idrar tetkiklerinde belirgin bir değişiklik veya böbrekle ilgili şikayet olmayabileceği göz önüne alınarak açıklanamayan böbrek fonksiyonlarında kötüleşme durumunda üriner ultrasonografi ile üriner sistem tıkanması ekarte edilmelidir.

2.Renal hastalığın progresyonun yavaşlatılması:

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre birincil hastalığın aktivitesiyle ilişkili olmayan sekonder faktörlerin KBH progresyonuna neden olabileceği düşünülmektedir. Majör faktörler olarak glomerüler skleroza neden olan intraglomerüler basınç artışı ve glomerüler hipertrofi düşünülmektedir. Sekonder faktörlere diğer örnekler ise hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik asidoz ve tübülointerstitiyel hastalıklar sayılabilir. Hemodinamik nedenlerle ilişkili böbrek hasarının majör histolojik bulgusu sekonder fokal segmental glomerulosklerozdur (29).

3.Böbreği korumada ana hedefler:

Altta yatan hastalığın tedavisinden bağımsız olarak böbrek harabiyetini yavaşlatmak için hipertansiyon hedeflerine ve proteinüri hedeflerine ulaşmak ana hedefler olarak ele alınabilir. Sistolik kan basıncı 130-139 mm/Hg veya diyastolik kan basıncı 80-89 mm/Hg olan bireylerde öncelikli tedavi non-farmakolojik olmalıdır (30). Diyabetik ancak proteinürisi olmayan hastada hedef değer 140/90 mm/Hg'nin altı (31), diyabetik ve 500 mg/günden fazla proteinürisi olan hastada hedef tansiyon değerleri 130/80 mm/Hg'nin altı olmalıdır (32). Hastaların büyük çoğunluğu bu hedeflere ulaşabilmek için birden fazla ilaç kullanmak zorunda kalmaktadır. Yaklaşık %30 hasta üç ya da daha fazla ilaç kullanmaktadır (33).

i. Protein kısıtlaması: KBH hastasında protein kısıtlaması hastalık progresyonunu azaltabilir. Ancak günlük optimal protein miktarı net değildir. Diyetine dikkat edebilecek olan prediyaliz hastalarında 0,8gr/kg/gün yüksek kaliteli protein diyeti önerilmektedir (34).

ii. Statin tedavisi: KBH hastalarında hiperlipidemi tedavi edilmelidir. Hiperlipidemi damar sertliği ve endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Hem hemodiyaliz hem de renal transplant hastalarında damar sertliği ve endotel disfonksiyonu önemli bir mortalite nedenidir (35). Ayrıca hiperlipideminin böbrek harabiyetini arttırdığına dair çeşitli çalışmalar da vardır (36).

iii. Sigaranın bırakılması: KBH hastasında sigaranın bırakılması KBH progresyonun hızını azalmaktadır (37). Birçok çalışmada sigaranın artmış böbrek hastalığı (primer nefroskleroz) riski ile birlikte olmasının yanı sıra KBH oluştuktan sonra da progresyonu arttırdığı tespit edilmiştir (38).

iv. Metabolik asidozun tedavisi: KBH hastalarına sodyum bikarbonat desteği verilmesi böbrek harabiyetini azaltmaktadır (39). KBH hastalarında bikarbonat düzeyleri normal aralıkta tutulmaya çalışılmalıdır.

v. Seksüel disfonksiyon: Üreme bozuklukları ve seksüel disfonksiyon KBH hastalarında yaygın görülen bozukluklardır. Örneğin KBH olan erkek hastaların %50'den fazlası erektil disfonksiyon, libido azalması gibi sorunlardan yakınmaktadır (40). Menstrüasyon ve fertilite problemleri KBH olan bayanlarda karşılaşılan sorunlardır. SDBY geliştiğinde ise genellikle amenore oluşur.

KBH'DA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

İlerleyici böbrek fonksiyon kaybı oluştuğunda ek olarak birçok bozukluk ortaya çıkmaktadır. Bunlar volüm yüklenmesi, metabolik asidoz, hiperkalemi, hiperfosfatemi gibi sıvı elektrolit bozuklukları olabileceği gibi anoreksi, bulantı, kusma, iştahsızlık, anemi, hipertansiyon, malnütrisyon, hiperlipidemi ve kemik hastalıkları gibi sistemik veya hormonal bozukluklar da olabilmektedir.

i. Volüm yüklenmesi: Sodyum ve intravasküler volüm dengesi hemodinamik mekanizma yoluyla GFR, 10 veya 15 ml/dk'nın altına düşünceye kadar çoğunlukla korunur. Ancak hafif veya orta düzeyde böbrek fonksiyon kaybı olan kişilerde bile sodyum alımlarında denge bozulup volüm yüklenmesi oluşabilmektedir. KBH hastalarında volüm yüklenmesi genellikle diyetle tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımı ile azaltılabilmektedir ve genellikle bu amaçla loop diüretikler kullanılmaktadır. 2012 KDIGO kılavuzuna göre tüm KBH hastalarında kontrendikasyon yoksa günlük tuz alımı, 2 gr'ın altında olacak şekilde kısıtlanmalıdır (34).

ii. Hiperkalemi: KBH hastalarında potasyum değerleri aldosteron salınımı ve idrar çıkımı bozulmadığı sürece normal değerlerde tutulabilmektedir. Bu nedenle oligürik olan ya da aşırı potasyum diyeti alan, kas yıkımı artmış veya hipoaldosteronizm (ACEİ ya da ARB kullanımına bağlı bazı durumlar nedeni ile) olan kişilerde hiperkalemi gelişebilir (K76). ACEİ ve ARB'ye bağlı potasyum

yüksekliği genellikle tedavi öncesi potasyum değeri yükselmiş veya normalin üst sınırına yakın kişilerde gelişir. Bazı önlemlerle KBH hastasında hiperkalemi önlenabilir. Örneğin 40-70 mEq/gün (1500-2700 mg/gün) gibi düşük potasyumlu diyet ve serum potasyum düzeyini arttıran NSAİİ gibi ilaçlardan kaçınma gibi (41). Selektif olmayan beta blokerler açlık sonrası potasyum değerlerini arttırabilir ancak bu artış kalıcı bir artış değildir.

iii. Metabolik asidoz: KBH hastalarında hidrojen iyonlarının artma eğilimi vardır (42). Bu durum serum bikarbonat seviyesinin 12-20 mEq /l arasında genellikle stabil olduğu bazen de 10 mEq /l'nin altına düşebildiği bir metabolik asidoz durumu oluşur (42). Metabolik asidoz sodyum bikarbonatla tedavi edilebilir; ancak tedavi verilen hasta volüm yüklenmesi açısından monitörize edilmelidir. Çünkü sodyum nedeni ile hastalarda volüm yüklenmesi oluşabilmektedir.

iv. Mineral bozukluğu ve kemik hastalıkları: Hiperfosfatemi, KBH'nın yaygın bir komplikasyonudur. Fosfat atılımında azalma nedeni ile KBH'nın erken dönemlerinde bile hiperfosfatemiye eğilim vardır. Hiperfosfatemi başlarda hafif seyretmesine rağmen ilerleyen dönemlerde fosfat birikimi artmakta olup sekonder hiperparatiroidi ile yakından ilişkilidir. Hiperfosfatemi ve hipokalsemin düzeltilmesi için KBH hastasında ilk başlarda uygun olarak paratiroid hormonu salınımı artmaktadır. Böylece serum fosfat düzeyleri GFR <30 mL/dk oluncaya kadar bu mekanizma ile normal sınırlarda tutulabilmektedir (43). Ancak hastalık ilerledikçe bu mekanizma sonucu sekonder hiperparatiroidi ve renal osteodistrofi oluşur. Diyalize girmeyen hastalarda hiperfosfateminin engellenmesi ve tedavisi için fosfattan kısıtlı diyet ve fosfat bağlayıcılar kullanılabilir. Verilecek fosfattan kısıtlı diyet hastanın nutrisyonel durumunu bozmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Günlük 900 mg fosfat alımı kabul edilebilir bir değerdir. Fosfat kısıtlaması için öncelikle biyolojik değeri yüksek olan et ve yumurta gibi gıdalar değil de işlenmiş gıdalar veya kola gibi içeceklerden başlanmalıdır (44). Fosfat bağlayıcı olarak ise kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat ve sevalemer kullanılabilir. Diyaliz hastalarında ise bu tedavilere ek olarak diyaliz süresi ve sıklığı arttırılabilir. Kemik yapısında değişiklikler progresif

KBH'da beklenen bir durumdur (45). Bu değişikler osteitis fibrosa, osteomalazi, adinamik kemik hastalığıdır. Sekonder hiperparatiroidi ile ilişkili hastalıkların önlenmesinde serum fosfat düzeyini düşüren tedavilere ek olarak vitamin D tedavisi de verilmelidir. Çünkü GFR <40 ml/dk olunca vitamin D düzeyleri belirgin şekilde düşmeye başlamaktadır.

v. Hipertansiyon: KBH hastalarının %80'inde hipertansiyon görülür (46). Hipertansiyonun tedavi edilmesi proteinüriyi ve kardiyovasküler hastalıkları azaltabilir. Genellikle optimal değerlere ulaşmak için kombinasyon tedavisi kullanılır. Öncelikle ACEİ veya ARB'ye ek olarak diüretik kullanımı yaygın kombinasyondur. Volüm yüklenmesi aşık bir ödem olmaması durumunda bile tansiyon yüksekliğine katkıda bulunabilir. Bu nedenle hastayı kuru ağırlığa ulaştıracak şekilde diüretik tedavisi eklenmelidir. Bu amaçla kullanımı önerilen diüretikler loop diüretiklerdir.

vi. Anemi: Normokrom, normositer bir anemi mevcuttur. Genellikle eritropoetin yetersizliğine bağlı olarak GFR <60 ml/dk olunca oluşmaya başlar (47,48). Tüm KBH hastaları; erkekler için Hb<13, bayanlar için Hb<12 olunca anemi açısından değerlendirilmeye alınmalıdır (49). Bu hastalarda anemiye neden olabilecek demir eksikliği, vitamin eksikliği gibi nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Eritropoetin yetersiz salınımı nedeni ile bu hastalarda epoetin alfa, epoetin beta veya darbepoetin alfa gibi eritropoezi uyaran ajanlar kullanılabilir.

vii. Dislipidemi: KBH hastalarında anormal lipit metabolizması yaygın bir bozukluktur (50). Genellikle total kolesterol normal olmakla birlikte hipertrigliseridemi mevcuttur. Hipertrigliseridemi tedavisi amacıyla öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmalıdır.

KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

KBH, KAH için bağımsız bir risk faktörü olmasının yanında, mevcut KAH olanlarda da olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (51,52). Bu olumsuz sonuçlar akut koroner sendrom veya koroner bypass sonrası yükselmiş mortalite oranlarını da içerdiğinden tüm KBH hastaları kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirilmeli ve takip altında tutulmalıdır (53). Ancak; KBH hastalarında genellikle semptomlar atipik olabilmekte bu da hem tanıyı geciktirmekte hem de olumsuz sonuçlara neden olmaktadır (54). Bu nedenle KBH hastalarının şikayetleri bu açıdan dikkatlice değerlendirilmelidir. Özellikle bu hastalarda göğüs ağrısı göz ardı edilmemelidir. Göğüs ağrısı tarifleyen tüm hastalar, acil vaka olarak değerlendirilmelidir. Bu tür hastalara ağrının şeklini, şiddetini ve ilişkili olduğu durumları sorgulayan iyi bir anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Gerek görülen hastalara elektrokardiyogram ve göğüs grafisi çekilmelidir

Göğüs ağrısına birçok bozukluk sebep olabilmektedir. Göğüs ağrısının etyolojisinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (54). Birinci basamak hastalarında yapılan çalışmada tüm hastaların %60'nda organik bir neden (kalp, akciğer, barsak bozukluğu) bulunamamıştır. Bu hastaların %11'inde stabil angina pectoris ve %1,5'inde unstabil angina pectoris ya da akut myokard infarktüsü tespit edilmiştir (56). Bu çalışmalar göz önüne alındığında göğüs ağrısının kardiyak nedenli olma olasılığı düşük görünmesine rağmen risk faktörlerinin varlığı ve ileri yaş göğüs ağrısının kardiyak nedenli olma olasılığını arttırmaktadır (57).

Organik nedenlere bağlı göğüs ağrısı klinik olarak oldukça önemlidir. Çünkü akut myokard infarktüsü, pulmoner emboli, aort diseksiyonu ve tansiyon pnömotoraks gibi organik nedenler ani ölümlere neden olabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında yeni başlayan ağrısı olan hastalar, özellikle de devam eden ağrısı olan hastalar risk faktörleri de değerlendirilerek bu durumlar açısından iyice tetkik edilmeli ve hızlıca monitörize edilip tedavi edilmelidirler.

Göğüs ağrısı olan hastalarda ağrının tanımlandırılması tanı için oldukça önemlidir. Ağrının yeri, yayılımı, karakteri, arttıran durumlar, medikal tedaviye yanıtı, ağrının etyolojisi hakkında aydınlatıcı olabilmektedir. Kardiyak temelli hemen hemen tüm hastalar göğüs ağrısı ile başvurmaktadır. Bu hastalar ağrının karakterini göğüste sıkışma, yanma, gerginlik hissi, daralma gibi farklı şekillerde tanımlayabilmektedir. Ancak ağrının yeri ise; hastalar tarafından genellikle geniş olarak tarif edilmekte ve lokalize edilememektedir (58). Ağrının yayılımı ise boyuna, boğaza, alt çeneye dişlere, omuza ve kola olabilmektedir. Egzersiz, stres, soğuk, yemekler iskemik kardiyak ağrıyı arttırabilmektedir. Antiasitlerle geçen ağrılar gastrointestinal orijini düşündürürken nitrogliserin veya egzersizin sonlandırılması ile azalan ağrılar kardiyak nedeni düşündürmektedir. Kardiyak nedenli göğüs ağrısına hıçkırık, kusma, terleme, nefes darlığı, senkop, çarpıntı, anksiyete gibi durumlarda eşlik edebilmektedir (59).

KBH DA PROGNOZ

Aynı tip ve aynı etyolojiye bağlı gelişen KBH bile olsa farklı kişilerde böbrek kaybının derecesi ve RRT başlanmasına kadar geçen süre farklı olabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında her hasta için GFR seyri ve düşüşü incelenip buna göre planlama yapılmalıdır. Serum kreatin değerlerinin dört haftadan uzun süre aynı kalması böbrek hasarının yavaş olabileceğini düşündürmektedir. KBH hastalarında proteinürinin derecesi de böbrek hastalığının prognozu hakkında önemli bilgi verebilmektedir. Azalmış GFR ile birlikte ileri düzeyde protein kaçağı varlığı böbrek hasarının daha hızlı olacağını ve KBH açısından prognozun daha kötü seyredeceğini gösterebilmektedir. Ayrıca kalıcı protein kaçağı varlığı özellikle de albumin kaçağı kardiyovasküler hastalık oluşma riski ile ilişkilidir. Diyabetik nefropatili hastalarda albuminürinin azaltılması hem böbrek hasarını yavaşlatmakta hem de kardiyovasküler riski azaltabilmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda evre 4 KBH hastalarının yaklaşık 3 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerledikleri görülmüştür.(60)

Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt Sistemi 2013 verilerine göre; hemodiyalize giren hastalarda 5 yıllık sağ kalım % 66,3; 10 yıllık sağ kalım ise %21,7 olarak bulunmuştur. Yine hemodiyaliz hastalarında en sık ölüm nedenleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (25).

Tablo-3:KBH olan hastalarda en sık ölüm nedenleri (25)

	KBH’da Sık Ölüm Nedenleri	Oranı
1	Kardiyovasküler Nedenler	%53
2	Serebrovasküler Nedenler	%12
3	Maligniteler	%10
4	Enfeksiyonlar	%8
5	Gastrointestinal Kanama	%2
6	Karaciğer Yetmezliği	%2
7	Akciğer Embolisi	<%1
8	Diyalize Girmeyi Reddetme	<%1
9	Diğer	%13

Kardiyovasküler hastalıklara bağı mortalite, KBH olan hastalarda en sık ölüm nedenidir. Erken evre KBH’da bile kardiyovasküler hastalığa bağı ölümler görülebilmektedir. Mortalite ile ilişkili diğr sık görülen nedenler ise diyabetes mellitus, anemi, LDL yüksekliğı, vasküler kalsifikasyonlardır. Orta ya da ileri düzeydeki kreatinin yükseklikleri herhangi bir nedene bağı artmış ölüm riskiyle ilişkilidir.(4). KBH’lı hastalarda mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler olaylardır.(5). ABD de hemodiyalize giren hastaların yıllık mortalitesi %20’ye varmakla birlikte ölümlerin yarısından fazlası kardiyovasküler nedenlere bağı gelişmektedir. (61). GFR değeri düşen kişilerde mortalite oranları artmaktadır; ancak bu artış GFR değeri ile lineer değildir. Yapılan bir çalışmada GFR, 45 ml/dk’nın altına indiğinde mortalite oranlarında hızlı bir artış tespit edilmiştir (62). KBH’da mortalite ve kardiyovasküler hastalık oluşmasına neden olan birçok faktör suçlanmaktadır. Bunlar inflamatuvar faktörlerde artış, anormal alipoprotein düzeyleri, plazma homosistein düzeyinde artış, (63) hiperkuagulabilite (64), anemi sol ventrikül hipertrofisi, arteryal kalsifikasyon, endotel disfonksiyonudur (65). Ancak hangi faktörün ne kadar etkili olduğı açık değildir.

KBH varlığı kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gibi koroner kalp hastalığı olanlar veya bu duruma yönelik müdahalede bulunulmuş hastalarda da KBH varlığının kötü prognozla ilişkisine yönelik kanıtlar mevcuttur. Bu kısıtlayıcı durumlar olmasına rağmen birçok çalışmada KBH’nın akut koroner sendrom sonrası kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir Aynı zamanda KBH, hem koroner bypass hem de stent sonrası kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle koroner işlem sonrası prognozu belirleyen CADİLLAC ve EuroSCORE gibi risk skorlamalarında bir kriter olarak ele alınmıştır (66.67)

KBH' DA KARDİYAK BELİRTEÇLER

Kardiyak hasar durumunda, normal kalp hücrelerinin membran bütünlüğünün bozulması sebebiyle intraselüler olan troponin, myoglobin, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz gibi sitozolik veya yapısal proteinler ekstraselüler boşlukta ölçülebilir değerlere ulaşabilir. Kardiyak hasar geri dönüşümsüz hücre ölümü olarak kabul edilmesine rağmen bu sürecin her zaman hücre ölümü ile sonuçlandığına dair kesin kanıtlar yoktur. Kardiyak iskemi veya infarktüs kalp hücreleri için gereken besin veya oksijen miktarının yeterli şekilde karşılanamaması sonucu oluşur. Belirli sayıda kalp hücresi öldüğünde veya fonksiyonunu kaybettiğinde klinik tablo ortaya çıkar. Klinik uygulamada kardiyak hasarın tespiti kullanılan kardiyak biyobelirteç troponindir. Troponin kompleksi; troponinT, troponin C ve troponin I'dan oluşan kalp kasılmasında rol oynayan iskelet ve kalp kasında bulunan bir proteindir. Troponin C kalsiyum iyonunu bağlar ve kasılma sırasında ince kas liflerinin aktivasyonunu regüle eder. Troponin T; tropomyosine bağlanır ve kasılmayı kolaylaştırır. Troponin I ise aktine bağlanır ve kalsiyum yokluğunda aktin-myozin etkileşimini inhibe eder.(68) Troponinler kalp ve iskelet kasında olmasına rağmen troponin T ve I'nın izoformlarının aminoasit dizilimleri aynı değildir. Ancak troponin C izoformları benzerdir. Bu nedenle troponin T ve I'nın kardiyak izoformlarının tespiti için monoklonal antikorları oluşturulmuştur ve bu antikorların iskelet kası izoformları ile çapraz reaksiyonu söz konusu değildir. Ancak troponin C'nin ise bu açıdan kardiyak spesifitesi düşüktür (69).

Bu proteinler spesifik genlerin ürünleridir ve kalbe spesifiteleri yüksektir. Yapılan çalışmalarda neonatal gelişim evrelerinde kalp dışında troponin I'ya rastlanılmamıştır (70). Ancak iskelet kasında az oranda troponin T tespit edilmiştir (71).

Miyokard enfarktüsünde erkenden görülen troponin yüksekliklerinin hücre içindeki sitozolik havuzlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Normal durumda troponin T'nin % 7'si ve troponin I'nın % 3 veya 5'i kalp hücresinin sitoplazmasında

serbest olarak bulunur. Daha sonraki yükselmeler ise hasar alanındaki kas dokusundaki aktin ve myozinin bozunması sonucu oluşan troponin seviyeleri ile oluşur (72).

Troponin I ve T'nin kardiyak spesifiteleri yüksek olmasına rağmen ölçüm tekniklerine bağlı olarak sensitivite ve spesifiteleri değişebilmektedir (73). Ölçümlerde standartizasyon olmaması bu durumun ana nedenidir. Troponinlerin normal değerleri de tartışmalıdır. Genel olarak sağlıklı popülasyonun 99. persentili eşik değer olarak kabul edilip üstündeki değerler yüksek kabul edilmektedir (74).

Akut myokard infarktüsünde troponin düzeyleri başlangıçtan itibaren 2-3 saat içinde yükselmeye başlar. Şikayetlerin başlangıcından 2-3 sonrasında tüm hastaların %80'inde troponin pozitif tespit edilir.(75). Troponin I pik noktasına 14-20 saatte; troponin T ise 12-24 saatte ulaşır. Troponin I akut olaydan 5-7 gün sonra bazal seviyeye inerken; troponin T ise 10-15 arasında bazal seviyeye döner

KBH hastasında kardiyak belirteçler; diğer tüm hastalarda olduğu gibi, semptomlar, EKG değişiklikleri ve kardiyak görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidir (76). Kardiyak enzim yükseklikleri oluşabilecek komplikasyonlar açısından tahmin yürütmeye yardımcı olabilmektedir.

Tüm hastalarda olduğu gibi KBH hastalarında da spesifitesi ve sensitivitesi diğer kardiyak enzimlere göre yüksek olan troponin T ve troponin I kardiyak hasar açısından ön planda ele alınmaktadır. (76)

Ancak KBH hastalarında troponin değerlerini yorumlamak ve bunun akut kardiyak hasar ile ilişkilendirmek normal popülasyona göre daha zordur. Çünkü KBH hastalarında akut kardiyak bir hasar olmamasına rağmen yüksek troponin düzeyleri görülebilmektedir. (6). KBH hastalarında asemptomatik durumlarda bile görülen troponin düzeylerindeki artış muhtemelen yalnızca renal klirensin azalması nedeni ile oluşmamaktadır (77,78). Çünkü intakt troponin büyük bir moleküldür ve bu nedenle serumdan temizlenmesinde sadece böbrek primer sorumlu olmayabilir.

Ancak bazı çalışmalarda rezidüel böbrek fonksiyonlarının troponin seviyelerini etkileyebildiği belirtilmektedir (79). Bazı alışmalarda Troponin T nin kanda fragmanlarına ayrıldığı ve böylece böbrekten atılabilecek düzeeye geldiği gösterilmiştir ve bu fragmanlar kanda troponin düzeylerinin yüksek tespit edilmesine neden olabileceği düşünölmektedir.(80)

Bu tür hastalarda düşük düzeyde troponin yükseklikleri muhtemelen kronik kardiyak hasar veya yapısal kardiyak problemler nedeni ile oluşmaktadır. Bununla birlikte troponin düzeylerindeki yükseklikler; uzun dönem sağ kalım üzerinde olumsuz etkilerle ilişkilendirilmektedir. KBH hastalarında stabil bir troponin yüksekliği mevcut olabilmesine rağmen yine de kardiyak hasar belirteci olarak troponin; CK-MB gibi diğer kardiyak belirteçlere göre daha spesifik olduğu için bu tür hastalarda da troponinin bu amaçla kullanılması önerilmektedir.(81). Akut kardiyak hasar açısından semptonu olan veya şüphenelien kişilerde; diğer tüm popülasyonda olduğu gibi tek bir troponin değerı yerine üç-altı saatlik aralarla alınan kontrol troponin değerlerinde artma ya da ya da azalama durumu dikkate alınmalıdır (82). Troponin T ve I'nın kontrol değerleri kardiyak hasar belirteci olarak kullanılmasına rağmen bazı çalışmalarda troponin I'nın KBH hastalarında normal durumlarda daha az yükseldiği ileri sürölerek KBH hastalarında kardiyak hasar belirteci olarak ön planda kullanılması önerilmektedir (83). Ancak bununla ilgili bir fikir birliği yoktur (76).

Normal popülasyonda akut myokard infarktüsü tanısı için kullanılan kriterlerden biri de en az bir troponin değerinin normalin üst sınırının üstünde tespit edilmesidir. Ancak KBH hastalarında genellikle troponin değerleri normalin üstünde seyrettiği için KBH hastasında akut kardiyak hasar tanısı koyduracak bir troponin değerı bilinmemektedir (76). Bununla birlikte bu tür hastalarda seri ölçömlerde troponin değerinde %20 artış olması tanı için anlamlı kabul edilmektedir. Ancak bu yaklaşımı doğrulayacak yeterli veri mevcut değildir.

Akut myokard infarktüsü tanısı konulmuş KBH hastasında yükselmiş troponin değerleri artmış kardiyak komplikasyonlarla ilişkilidir.(84). Bununla birlikte asemptomatik kişilerde akut myokard infarktüsü olmadan da stabil troponin yükseklikleri artmış uzun dönem kardiyak komplikasyonlar ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.(7). Bir çalışmada troponin I düzeylerindeki artış tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını 2,7 kat arttırdığı tespit edilmiştir.(8).



YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışmaya, Ocak 2009- Ocak 2014 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji Servisi ve Nefroloji Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi gören; kronik böbrek yetmezliği ve göğüs ağrısı olan; anginal ağrı nedeni ile kardiyak belirtiçleri çalışılan tüm hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışma geriye dönük olarak (retrospektif) yapılmıştır. Araştırmamız için gerekli olan bilgiler ve tetkikler İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dosya Arşiv Bölümü ve Turgut Özal Tıp Merkezi Hastane Otomasyon Sistemi (Enlil®) verileri kullanılarak elde edilmiştir. Tüm hastalardan, kronik böbrek hasarı olanları belirlemek için biyokimya testleri, radyolojik görüntüleme teknikleri, yaş ve demografik özellikleri incelenmiştir. Kronik böbrek yetmezliği tanısı, üç aydan daha uzun süre kreatin yüksekliği mevcudiyeti veya radyolojik veya diğer tanı yöntemleri ya da biyopsi ile gösterilebilir böbrek hasarı varlığı ile konulmuştur (9). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, demografik özellikleri, biyokimya ve hemogram testleri, kardiyak testler (CK-MB ve miyoglobulin) ve troponin I değerleri değerlendirilmiştir. Birden fazla troponin I değeri olan hastalarda saptanan en yüksek troponin I değeri değerlendirmeye esas alınmıştır. Hastaların yaş ve kreatinin değerleri kullanılarak MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) yöntemi ile GFR değerleri www.mdrd.com isimli internet sitesinde online olarak hesaplanmıştır. Tüm hastaların renal replasman tedavisi alıp almadığı sorgulanmıştır. Hastaların KBH etyolojisine yönelik diyabetes mellitus, hipertansiyon ve diğer nedenler (amiloidoz, üriner sistem tıkanması, glomerülonefritler vb.) araştırılmıştır.

Çalışılan tam kan sayım değerleri (CBC) değerleri; Beckman Coulter (ABD) cihazında biyoempedans yöntemi ile; hemoglobin, fotometrik yöntemle, lökosit alt grupları ise lazer yöntemi ile; serum glukoz, BUN, kreatinin, albumin, Na, K, Ca, P

Architect C 1600 (Abbott) cihazında spektrofotometrik yöntem ile; troponin I ise sandviç kemiluminesans yöntemi ile Dade –Behring Dimension EXL-LM (Siemens) cihazında ölçülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sağ ya da ölmüş oldukları araştırılmıştır. Hastane otomasyon sisteminde sağ ya da ölmüş olduğuna dair kaydı bulunmayan hastalar TC Kimlik numaraları tespit edilip; bunlarla ilgili bilgi almak amacı ile Malatya İl Nüfus Müdürlüğünden randevu alınarak bu kişilerin durumunu öğrenmek için başvurulmuştur. Bu amaçla Kasım 2014 tarihinde Malatya Nüfus Müdürlüğüne gidilip hastaarın durumları sorgulanmıştır. Böylece çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sağ ya da ölmüş oldukları; ve ölmüş olanların da ölüm tarihleri belirlenmiştir. Ölmüş olan hastalar; en yüksek troponin I değerinin ölçüldüğü tarih esas alınarak ölüm tarihlerine kadar geçen süreye göre ilk bir ay içinde ölmüş olanlar, ilk üç ay içinde ölmüş olanlar, ilk altı ayda ölmüş olanlar ve 6. aydan sonra ölmüş olanlar olarak sınıflandırıldı.

Troponin I için 0,05 µg/l ve altında ki değerler negatif kabul edilmiştir. Troponin I değeri 0,05 µg/l ve altında olan hastalar 1. Grup olarak tanımlandı. Troponin I için 0,05 µg/l den yüksek değerler pozitif kabul edilmiştir. Troponin I değeri 0,051-0,10 olanlar 2. Grup; 0,10-0,99 µg/l arasında olanlar 3. Grup; 1,00-4,99 µg/l arasında olanlar 4.Grup ve troponin I değeri 5,00 µg/l'den büyük olanlar ise 5. Grup olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel işlemler: Araştırma sonunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package For Social Siences) vs 16 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) isimli bilgisayar programı kullanıldı. Rakamsal veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel verilerin analizi için bağımsız t testi, ki-kare testi, Mann Whitney U testi ve korelasyon yöntemleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin mortalite üzerine etkisini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bulgular odd ratio ve güven aralığı (CI %95) ile belirtildi.

BULGULAR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Servisi ve Yoğun Bakım ünitesinde Ocak 2009-Ocak 2014 tarihleri arasında yatıp; göğüs ağrısı olan ve bu nedenle kardiyak belirteçleri çalışılan kronik böbrek hastalığı tanısı ile takipli 395 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların tanımlayıcı özellikleri aşağıda belirtilmiştir (Bakınız; **Tablo 4**).

Bu hastaların % 55'i (n=219) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $61,4 \pm 16$ (yaş aralığı 16-102) yıl idi. Hastaların %61'i (241 kişi) herhangi bir renal replasman tedavisi almakta iken %39'u (154 kişi) ise diyalizsiz takip edilmekte idi. Renal replasman tedavisi alan 241 kişiden 81'i (%34) periton diyalizi, 160 kişi (%66) ise hemodiyaliz tedavisi görmekte idi. .

Çalışmaya alınan hastalardan; 197'sinin (%50) ölmüş olduğu belirlendi. Birinci ay içindeki mortalite oranı %22 (88 kişi); ilk üç içindeki mortalite %30 (119 kişi) iken altıncıya kadar olan mortalite %35 (138 kişi) olarak saptandı. Altıncı aydan sonraki mortalite ise %50 (197 kişi) olarak bulunmuştur.

Tüm hastaların %38'inde (153 kişi) diyabetes mellitus ve yine hastaların %38'inde (152 kişi) hipertansiyon tespit edilmiştir. Olguların 72'sinde (%19) ise hem hipertansiyon hem de diyabetes mellitus mevcuttu Tüm hastaların %24'ünde böbrek yetmezliği yapan diğer nedenler (glomerülonefrit, amiloidoz, üriner sistem tıkanması, v.b.) tespit edilmiştir.

Hastaların GFR değerleri <10 mL/dk ile 90 mL/dk arasında değişmekte olup ortalama değeri $16,4 \pm 14$ mL/dk olarak belirlenmiştir. Kreatinin değerleri ise $0,68$ mg/dL ile 16 mg/dL arasında olup ortalama $5,4 \pm 3,2$ mg/dl olarak tespit edilmiştir. BUN değeri 5 mg/dl ile 206 mg/dl arasında olup ortalama $58,7 \pm 33$ mg/dl; kan şekeri 36 mg/dl ile 660 mg/dl, ortalama 148 ± 87 mg/dl; kalsiyum, en düşük $3,5$ gr/dl, en yüksek 13 gr/dl olup ortalama $8,2 \pm 1$ gr/dl; fosfor, $1,60$ gr/dl ile $14,70$

mg/dl arasında olup ortalama $4,9 \pm 2$ mg/dl; albümin, 0,5 gr/dl -5,5 gr/dl arasında olup ortalama $2,9 \pm 1$ gr/dl; hemoglobin, 4,1 gr/L -17,1gr/dl arasında olup ortalama $10,1 \pm 2$ gr/l; hematokrit değeri , % 9 ile % 54 arasında olup ortalama % 30; beyaz küre, 300/ml ile 40.800/ml arasında olup ortalama 10.200 ± 5.700 /ml ; sodyum 113-168 mmol/l olup ortalama 135 ± 7 mmol/l; potasyum, 1,9-8,0 mmol/l olup ortalama $4,3 \pm 1$ mmol/l tespit edilmiştir. (Bakınız **Tablo 4**).

Myoglobin değerleri 1-13755 μ g/l arasında olup ortalama 432 ± 1035 μ g/l; CK-MB, 0-500 μ g/l arasında olup ortalama $10,4 \pm 33$ μ g/l; troponin I ise 0,05 μ g/l ile 692 μ g/l arasında olup ortalama $4,3 \pm 37$ μ g/l olarak tespit edilmiştir.

Sağ olan 198 hasta ile ölmüş olan 197 hastanın parametreleri ise **Tablo 5**'de karşılaştırılmıştır.

Sağ olanların %62 ile ölmüş olanların %60'ı herhangi bir RRT almaktaydı. Renal replasman tedavisi görmenin mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Sağ olanların %47'si ölmüş olanların ise %42'si bayandı. Cinsiyetin de mortalite üzerine anlamlı bir etki saptanmamıştır. (cinsiyet için $p>0,05$). Sağ olanların yaş ortalaması 57 ± 17 yıl iken; ölmüş olanların yaş ortalaması ise 65 ± 14 yıl idi ($p=0,001$). Troponin I ortalaması sağ olanlarda $0,91 \pm 3$ μ g/l, ölmüş olanlarda $7,86 \pm 52$ μ g/l idi ($p=0,001$). GFR değeri, sağ olanlarda $17,6 \pm 16$ ml/dk iken ölen hastalarda $15,2 \pm 11$ ml/dk idi. Mortal seyreden hastalarda GFR değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Benzer şekilde mortal seyreden olgularda mortal olmayanlara göre kreatinin ($p=0.005$), kan şekeri ($p<0,005$), fosfor ($p<0,005$), potasyum ($p<0,001$) değerleri arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan olgular troponin I değerine göre karşılaştırıldığında 5 gruba ayrılmıştır. 1. Grup toplam 190 hastadan oluşmakta olup hastaların yaş ortalaması $58,5 \pm 17$ yıl idi. Bu gruptaki hastaların % 54'ü erkek idi. Hastaların

%62'si herhangi bir RRT almaktaydı. Ek hastalık açısından verilerine ulaşılan bu gruptaki 139 hastanın %47'sinde DM, %47'sinde HT mevcuttu.

2. Grup toplam 15 hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması $62,4 \pm 14$ yıl idi. Bu hastaların %53'ü erkek idi. Hastaların %73'ü herhangi bir RRT almaktaydı. Ek hastalık değerlendirilmesinde hastanın %60'ında DM, %67'sinde HT mevcuttu.

3. Grup toplam 119 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması $63,8 \pm 16$ yıldır. Bu hastaların %58'i erkek idi. Hastaların %63'ü herhangi bir RRT almaktaydı. Ek hastalık değerlendirilmesinde bilgilerine ulaşılan 97 hastanın %46'sında DM, %52'sinde HT mevcuttu.

4. Grup toplam 42 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması $66,6 \pm 13$ yıldır. Bu hastaların %50'si erkek idi. Hastaların %48'i herhangi bir RRT almaktaydı. Ek hastalık değerlendirilmesinde bilgilerine ulaşılan 35 hastanın %51'inde DM, %46'sında HT mevcuttu.

5. Grup toplam 29 hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması $64,4 \pm 14$ yıl idi. Bu hastaların %66'sı erkek idi. Hastaların %62'si herhangi bir RRT almaktaydı. Ek hastalık değerlendirilmesinde bilgilerine ulaşılan 25 hastanın %60'ında DM, %44'ünde HT mevcuttu.

Troponin I değeri $0,05 \mu\text{g/l}$ ve altında olan 1. Grubun ilk ay mortalite oranı %13 iken, ilk üç aydaki mortalitesi %19'a, ilk altı aydaki mortalitesi %23'e ve altı ay sonrası mortalite ise %40'a çıkmaktaydı.

İkinci grupta ise ilk ay mortalite oranı %7 iken ilk üç aydaki mortalite %13'e, ilk altı aydaki mortalite %20'e ve altı ay sonrası mortalite ise %33'e çıkmaktaydı. 1. Grup ile 2. Grup karşılaştırıldığında ilk ay mortaliteleri ($p=0,148$), ilk üç aylık mortaliteleri ($p=0,208$), ilk altı ay mortaliteleri ($p=0,627$) ve altı ay

sonrası mortaliteleri ($p=0,204$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (**Tablo 6**).

1. Grup ile 3. Grup karşılaştırılmasında; 3. Grup mortaliteleri ilk ay için %29 ($p<0,001$), ilk üç ay için %39 ($p<0,001$), ilk altı aydaki %48 ($p<0,001$) iken altıncı aydan sonraki mortalite %59 ($p=0,688$) bulunmuştur (**Tablo 7**).

1 Grup ile 4. Grup karşılaştırılmasında; 4. Grupta mortalite ilk ay için %31 ($p<0,001$), ilk üç ay için %38 ($p<0,001$), ilk altı aydaki %40 ($p<0,001$) ve altı ay sonrası ise % 57 ($p=0,542$) bulunmuştur (**Tablo 8**).

1 Grup ile 5. Grup karşılaştırılmasında; 5. Grup mortaliteleri ilk ay için %52 ($p<0,001$), ilk üç aydaki %66 ($p=0,03$), ilk altı aydaki %69 ($p=0,082$) ve altı ay sonrası ise %76 ($p<0,001$) bulunmuştur (**Tablo 9**).

2 ve 3. Grup karşılaştırıldığında ise ilk ay mortaliteleri %7'e karşı %29 ($p<0,001$), ilk üç ay mortaliteleri %13'e %39 ($p<0,001$). İlk altı aydaki mortaliteleri %20'e %48 ($p<0,001$) ve altı ay sonrası mortaliteler ise %33'e %59 ($p=0,139$) olarak bulunmuştur (**Tablo 10**).

Her bir troponin referans aralığının mortalite üzerine ne oranda etki ettiği de belirlenmiştir. 1. referans aralığındaki troponin I değerlerinin mortalite üzerine etkisi temel alınır, troponin I'nın 2. referans aralığı, mortaliteyi 0,75 kat (%95 CI) etkilemiştir. 3. referans aralığı değerlerinin mortalite üzerine 2.1 kat (%95 CI) etkisi olmaktadır. 4. referans aralığının 2.0 kat (%95 CI) ve 5. referans aralığındaki troponin I değerlerinin, mortalite üzerine 4,7 kat (%95 CI) artırıcı etkisi bulunmuştur (**Tablo 11**).

Troponin I'nın her bir birim artışın ise mortaliteyi 1,048 kat arttırdığı bulunmuştur. Bu oranın aslında düşük olduğu varsayılabilir ama kümülatif olarak değerlendirildiğinde troponin I'nın tüm nedenlere bağlı mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görülebilir (**Tablo 12**).

Tablo 4: Tüm hastaların laboratuvar ve demografik verileri (n=395)

	Ortalama	Alt sınır	Üst sınır
Cinsiyet (Kadın %)	45		
Yaş (yıl)	61,4±16,1	16	102
Ömüş olanlar (%)	50		
1.Ayda ölenler (%)	22		
3 Ayda ölenler (%)	30		
6 Ayda ölenler (%)	35		
6.Ay sonrası ölenler(%)	50		
RRT (Alanlar %)	61		
DM (%)	49		
HT (%)	49		
Etyoloji-diğer (%)	29		
Troponin sonuç (µg/l)	4,37±3,6	0,050	692,0
GFR (ml/dk)	16,4±14,1	1	90
BUN (mg/dl)	58,7±32,5	5	206
Kreatinin (mg/dl)	5,4±3,2	,68	16,0
Kan şekeri (gr/dl)	148±86	36	660
Kalsiyum (gr/dl)	8,2±1,1	3,5	13,0
Fosfor (gr/dl)	4,9±1,9	1,60	14,
Albumin (gr/dl)	2,9±0,8	,50	5,5
Hemoglobin (gr/dl)	10,1±2,2	4,10	17,1
Hematokrit (%)	30,2	9	54
WBC (x1000/mm3)	10,2±5,7	,3	40,8
Platelet (x1000/mm3)	226±100	25	815
Myoglobin (µg/l)	432±103	1,0	13755
CK-MB (µg/l)	10,4±3,3	0	500
Sodyum (mmol/l)	135±7	113	168
Potasyum (mmol/l)	4,3±1,0	1,9	8,0
Valid N (listwise)			

Tablo-5: Sağ ve ölmüş hastaların istatistiklerinin karşılaştırılması

Sağ(n=198) - Ölmüş (n=197) hastalar

Sağ/Ölmüş (0/1)	Ortalama	Anlamlılık (p değeri)
Cinsiyet (Kadın %)	47	,077
1	42	
Yaş (yıl)	57,5±17	,001
1	65,4±14	
RRT (Alanlar %)	62	,369
1	60	
DM (%)	44	,431
1	54	
HT (%)	58	,437
1	40	
Etyoloji-diğer (%)	27	,118
1	31	
Troponin sonuç (µg/l)	0,9±3	,001
1	7,8±52	
GFR (ml/dk)	17,6±16	,001
1	15,2±11	
BUN (mg/dl)	56,7±32	,757
1	60,6±33	
Kreatinin (mg/dl)	5,7±4	,002
1	5,2±3	
Kan şekeri (gr/dl)	138±72	,004
1	158±98	
Kalsiyum (gr/dl)	8,4±1	,770
1	8,0±1	
Fosfor (gr/dl)	4,7±2	,003
1	5,2±2	

Albumin (gr/dl)	0	3,1±1	,850
	1	2,6±1	
Hemoglobin (gr/dl)	0	10,3±2	,615
	1	10,0±2	
Hematokrit (%)	0	30,5±7	,480
	1	29,9±7	
WBC (x1000/mm3)	0	9,1±4	,000
	1	11,4±7	
Platelet (x1000/mm3)	0	228±93	,811
	1	224±107	
Myoglobin (µg/l)	0	357±702	,069
	1	502±269	
CK-MB (µg/l)	0	8,8±40	,564
	1	11,8±25	
Sodyum (mmol/l)	0	135±7	,441
	1	135±7	
Potasyum (mmol/l)	0	4,4±1	,000
	1	4,3±1	

Tablo 6: 1. Grup ile 2. Grupta yer alan olguların bulgularının karşılaştırılması

1.Grup (n=190) ile 2. Grup (n=15) karşılaştırması

1. Grup - 2. Grup	Ortalama	Anlamlılık (p).
Cinsiyet (Kadın %) 1 2	6 47	,960
Yaş (yıl) 1 2	58.2±17 62.4±14	,256
Ölenler (%) 1 2	40 33	,204
1.Ayda ölenler (%) 1 2	13 7	,148
3 Ayda ölenler (%) 1 2	19 13	,208
6 Ayda ölenler (%) 1 2	23 20	,627
6.Ay sonrası ölenler(%) 1 2	40 33	,204
RRT (Alanlar %) 1 2	62 73	,013
DM (%) 1 2	47 60	,133
HT (%) 1 2	47 67	,001
Etyoloji-diğer (%) 1 2	28 13	,003
Troponin sonuç (µg/l) 1 2	0.05±0 0.07±0	,000
GFR (ml/dk) 1 2	17.6±16 13.6±10	,111
BUN (mg/dl) 1 2	55.6±30 68.6±31	,624
Kreatinin (mg/dl) 1 2	5.5±3 6.1±4	,999

Kan şekeri (gr/dl)	1	142±78	,201
	2	178±136	
Kalsiyum (gr/dl)	1	8.5±1	,053
	2	8.2±1	
Fosfor (gr/dl)	1	4.7±2	,768
	2	4.8±2	
Albumin (gr/dl)	1	3.2±1	,026
	2	2.6±1	
Hemoglobin (gr/dl)	1	10.5±2	,287
	2	9.7±2	
Hematokrit (%)	1	31.2±7	,266
	2	29.0±5	
WBC (x1000/mm3)	1	9.2±5	,179
	2	10.4±6	
Platelet (x1000/mm3)	1	234±96	,159
	2	246±113	
Myoglobin (µg/l)	1	320±593	,014
	2	707±1281	
CK-MB (µg/l)	1	4.1±11	,659
	2	2.9±5	
Sodyum (mmol/l)	1	135±7	,734
	2	133±7	
Potasyum (mmol/l)	1	4.4±1	,732
	2	4.3±1	

Tablo-7: 1.Grup ile 3.Grubun istatistiklerinin karşılaştırılması:

1.Grup (n=190) - 3. Grup (n=119) karşılaştırması

1. Grup- 3. Grup	Ortalama	Anlamlılık (p)
Cinsiyet (Kadın %)	46	,133
3	42	
Yaş (yıl)	58.2±17	,271
3	63.8±16	
Ölenler (%)	40	,688
3	59	
1.Ayda ölenler (%)	13	,000
3	29	
3 Ayda ölenler (%)	19	,000
3	39	
6 Ayda ölenler (%)	23	,000
3	48	
6.Ay sonrası ölenler(%)	40	,688
3	59	
RRT (Alanlar %)	62	,607
3	63	
DM (%)	47	,910
3	46	
HT (%)	47	,649
3	52	
Etyoloji-diğer (%)	28	,285
3	31	
Troponin sonuç (µg/l)	0.05±0.0	,000
3	0.41±0.2	
GFR (ml/dk)	17.6±16	,011
3	15.2±11	
BUN (mg/dl)	55.6±30	,138
3	60.1±33	
Kreatinin (mg/dl)	5.5±3	,202
3	5.4±3	
Kan şekeri (gr/dl)	142±78	,096
3	151±94	

Kalsiyum (gr/dl)	1	8.5±1	,714
	3	8.0±1	
Fosfor (gr/dl)	1	4.7v2	,002
	3	5.2±2	
Albumin (gr/dl)	1	3.2±1	,011
	3	2.5±1	
Hemoglobin (gr/dl)	1	10.5±2	,522
	3	9.6±2	
Hematokrit (%)	1	31.2±7	,505
	3	28.8±7	
WBC (x1000/mm3)	1	9.2±5	,130
	3	9.6±5	
Platelet (x1000/mm3)	1	234±96	,407
	3	207±99	
Myoglobin (µg/l)	1	320±593	,176
	3	349±496	
CK-MB (µg/l)	1	4.1±11	,000
	3	15.5±54	
Sodyum (mmol/l)	1	135±7	,465
	3	135±8	
Potasyum (mmol/l)	1	4.4±1	,128
	3	4.3±1	

Tablo-8: 1.Grup ile 4.Grubun verilerinin karşılaştırılması:

1.Grup (n=190)- 4.grup (n=42) karşılaştırması

0.grup-3.grup	Ortalama	Anlamlılık (p)
Cinsiyet (Kadın %)	46	,634
4	50	
Yaş (yıl)	58.2±17	,009
4	66.6±13	
Ölenler (%)	40	,542
4	57	
1.Ayda ölenler (%)	13	,000
4	31	
3 Ayda ölenler (%)	19	,000
4	38	
6 Ayda ölenler (%)	23	,000
4	40	
6.Ay sonrası ölenler(%)	40	,542
4	57	
RRT (Alanlar %)	62	,145
4	48	
DM (%)	47	,765
4	51	
HT (%)	47	,811
4	46	
Etyoloji-diğer (%)	28	,166
4	34	
Troponin sonuç (µg/l)	0.05±0.0	,000
4	2.18±1.1	
GFR (ml/dk)	17.6±16	,673
4	17.6±15	
BUN (mg/dl)	55.6±30	,110
4	60.6±33	
Kreatinin (mg/dl)	5.5±3	,069
4	4.9±2.8	

Kan şekeri (gr/dl)	1	142±78	,205
	4	167±90	
Kalsiyum (gr/dl)	1	8.5±1	,198
	4	7.9±1	
Fosfor (gr/dl)	1	4.7±2	,086
	4	4.8±2	
Albumin (gr/dl)	1	3.2±1	,207
	4	2.6±1	
Hemoglobin (gr/dl)	1	10.5±2	,308
	4	10.1±2	
Hematokrit (%)	1	31.2±7	,205
	4	30.2±7	
WBC (x1000/mm3)	1	9.2±5	,000
	4	13.5±8	
Platelet (x1000/mm3)	1	234±96	,532
	4	229±125	
Myoglobin (µg/l)	1	320±593	,001
	4	712±2234	
CK-MB (µg/l)	1	4.1±11	,054
	4	12.1±13	
Sodyum (mmol/l)	1	135±7	,920
	4	135±8	
Potasyum (mmol/l)	1	4.4±1	,776
	4	4.2±1	

Tablo-9: 1.Grup ile 5.Grubun istatistiklerinin karşılaştırılması:

1.grup (n=190)-5.grup (n=29) karşılaştırması

0.grup-4.grup	Ortalama	Anlamlılık (p)
Cinsiyet (Kadın %)	46	,000
5	34	
Yaş (yıl)	58.2±17	,178
5	64.4±14	
Ölenler (%)	40	,000
5	76	
1.Ayda ölenler (%)	13	,000
5	52	
3 Ayda ölenler (%)	19	,003
5	66	
6 Ayda ölenler (%)	23	,082
5	69	
6.Ay sonrası ölenler(%)	40	,000
5	76	
RRT (Alanlar %)	62	,919
5	62	
DM (%)	47	,093
5	60	
HT (%)	47	,537
5	44	
Etyoloji-diğer (%)	28	,945
5	28	
Troponin sonuç (µg/l)	0.05±0.0	,000
5	5.43±128	
GFR (ml/dk)	17.6±16	,008
5	12.7±10	
BUN (mg/dl)	55.6±30	,051
5	65.3±46	
Kreatinin (mg/dl)	5.5±3	,064
5	5.6±2	

Kan şekeri (gr/dl)	1	142±78	,719
	5	132±73	
Kalsiyum (gr/dl)	1	8.5±1	,128
	5	8.0±1	
Fosfor (gr/dl)	1	4.7±2	,118
	5	5.6±2	
Albumin (gr/dl)	1	3.2±1	,003
	5	2.5±1	
Hemoglobin (gr/dl)	1	10.5±2	,437
	5	10.1±2	
Hematokrit (%)	1	31.2±7	,706
	5	30.1±7	
WBC (x1000/mm3)	1	9.2±5	,000
	5	14.5±9	
Platelet (x1000/mm3)	1	234±96	,838
	5	245±89	
Myoglobin (µg/l)	1	320. ±593	,006
	5	860±1625	
CK-MB (µg/l)	1	4.1±11	,000
	5	29.2±38	
Sodyum (mmol/l)	1	135±7	,699
	5	135±7	
Potasyum (mmol/l)	1	4.4±1	,575
	5	4.4±1	

Tablo-10: 2.Grup ile 3.Grubun istatistiklerinin karşılaştırılması:

2.grup (n=15)-3.grup (n=190) karşılaştırılması		
1.grup-2.grup	Ortalama	Anlamlılık (p)
Cinsiyet (Kadın %)	2 47 3 42	,613
Yaş (yıl)	2 62.4±14 3 63.8±16	,531
Ölenler (%)	2 33 3 59	,139
1.Ayda ölenler (%)	2 07 3 29	,000
3 Ayda ölenler (%)	2 13 3 39	,000
6 Ayda ölenler (%)	2 20 3 48	,000
6.Ay sonrası ölenler(%)	2 33 3 59	,139
RRT (Alanlar %)	2 73 3 63	,050
DM (%)	2 60 3 46	,208
HT (%)	2 67 3 52	,001
Etyoloji-diğer (%)	2 13 3 31	,000
Troponin sonuç (µg/l)	2 0.07±0.01 3 0.41±0.22	,000
GFR (ml/dk)	2 13.6±10 3 15.2±11	,435
BUN (mg/dl)	2 68.6±31 3 60.1±33	,869
Kreatinin (mg/dl)	2 6.1±4 3 5.4±3	,574

Kan şekeri (gr/dl)	2	178±136	,645
	3	151±94	
Kalsiyum (gr/dl)	2	8.2±1	,096
	3	8.0±1	
Fosfor (gr/dl)	2	4.8±2	,193
	3	5.2±2	
Albumin (gr/dl)	2	2.6±1	,231
	3	2.5±1	
Hemoglobin (gr/dl)	2	9.7±2	,215
	3	9.6±2	
Hematokrit (%)	2	29.0±5	,178
	3	28.8±7	
WBC (x1000/mm3)	2	10.4±6	,445
	3	9.6±5	
Platelet (x1000/mm3)	2	246±113	,282
	3	207±99	
Myoglobin (µg/l)	2	707±1281	,026
	3	349±496	
CK-MB (µg/l)	2	2.9±5	,230
	3	15.5±54	
Sodyum (mmol/l)	2	133±6	,512
	3	135±8	
Potasyum (mmol/l)	2	4.3±1	,392
	3	4.3±1	

Tablo-11: Grupların mortalite ile oransal ilişkisi

Grupların mortalite ile oransal ilişkisi				
	Anlamlılık p değeri	Odds Ratio	Güven Aralığı (95% C.I.)	
			Alt	Üst
1.grup	,000			
2.Grup	,612	,750	,247	2,280
3.Grup	,001	2,143	1,344	3,416
4.Grup	,045	2,000	1,017	3,934
5.Grup	,001	4,714	1,919	11,580
Constant	,389	1,148		

Tablo-12: Troponin I'da bir birim artışın mortalite üzerine etkisi

Troponin I'da bir birim artışın mortalite üzerine etkisi				
	Anlamlılık (p).	Odd Ratio	Güven Aralığı (95% C.I.)	
			Alt	Üst
Troponin I'da bir birim artış	,039	1,049	1,002	1,099
Constant	,365	,909		

TARTIŞMA

Kardiyak troponinler kardiyovasküler olayları göstermede sensivite ve spesifisiteyi yüksek olan enzimlerdir. Bu nedenle kardiyak troponin yükseklikleri genel popülasyonda akut koroner olayları göstermede ve tanı koydurmada etkili tetkiklerdir. Ancak KBH olan hastalarda yapılan çalışmalarda kardiyak açıdan asemptomatik olsalar bile kardiyak troponinlerin yüksek tespit edilebileceği belirtilmektedir. Bu durum kardiyak troponinlerin KBH olan hastalarda hangi değerde anlamlılık kazandığı ve ne düzeyde anlamlı olduğu konusu tartışmalıdır.

Klinik uygulamada kullanılan kardiyak troponinler; troponin T ve troponin I'dır. Asemptomatik olsalar dahi KBH hastalarında her iki troponin enziminin de yüksek tespit edilme olasılığı mevcuttur. Ancak çalışmalarda troponin T'nin daha yüksek oranlarda pozitif tespit edildiği belirtilmektedir (85).

Örneğin; Lamb EJ ve ark.'nın (85) akut koroner olay varlığı olmayan prediyaliz hastalarında troponin I yüksekliklerini ölçmeye yönelik yaptığı çalışmada yaklaşık %33 hastada ultra sensitif ölçümle troponin I düzeyi normal düzeyin üstünde bulunmuş. Ancak standart ölçümle troponin I yüksekliği oran %18, ve troponin T yüksekliği ise %43 olarak bulunmuştur.

Benzer çalışmalar hemodiyaliz hastalarında da yapılmıştır. Kalaji FR ve arkadaşlarının (86), 145 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %90,3'ünde normalin üstünde troponin T ve %30,2'sinde ise normalin üzerinde troponin I düzeyleri tespit edilmiştir.

Kardiyak troponinlerin KBH hastalarında yüksek tespit edilme olasılığının var olduğunu bilmemize rağmen bunun patofizyolojisini açıklayacak yeterli veri mevcut değildir. Diğer yandan bu yüksekliklerin KBH hastaları için klinik önemi de tartışmalıdır.

Örneğin yukarıda değindiğimiz Lamb EJ ve ark.'nın (85) yaptığı çalışmanın sonucunda troponin T yüksekliklerinin prediyaliz hastalarında asemptomatik olsalar bile mortalite ile ilişkisi bulunmuştur. Ancak bu ilişki troponin I için anlamlı bulunamamıştır. Bunun aksine KBH hastalarında troponin yüksekliklerinin kardiyovasküler nedenlere veya tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkisini araştıran ve bu ilişkiyi anlamlı bulan çeşitli çalışmalar ve analizler söz konusudur.

Örneğin; Alam A ve ark.'nın (84) 133 hemodiyaliz hastasını kapsayan ortalama 1,7 yıl takip ile yaptığı bir çalışmada, takiplerde 38 hasta ölmüştür (%58'i non kardiyak, %39'u kardiyak, %3 bilinmiyor). Bu çalışmada yüksek troponin I seviyelerinin tüm nedenlere bağlı ölüm riskini 2,57 kat, ve kardiyak nedenlere bağlı ölüm riskini ise 3,14 kat arttırdığı tespit edilmiştir.

Biz bu çalışmada KBH olan hastalarda troponin I yüksekliğinin tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile ilişkisini ve özellikle de hangi değer aralığının mortalite riski için anlamlılık kazandığını belirlemeye çalıştık. Çünkü bu konuda literatürde yeterli çalışma mevcut değildi. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için tüm olgularda ayrıntılı mortalite nedenleri belirlenememiştir. Kardiyovasküler veya diğer nedenlere bağlı mortalite saptanamamıştır. Ancak çalışmaya alınan olguların tamamı KBH yanında göğüs ağrısı ile başvuran hastalardır. Bu nedenle mortalite nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kardiyovasküler mortalitenin en önemli neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların %55'i erkek idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaklaşık %50'si vefat etmiştir. Yaşayan ve vefat eden hastalarda cinsiyetin mortalite üzerine etkisi saptanamamıştır ($p=0,77$). Ancak Shahid M ve ark.'nın 844 KBH hastasında yaptığı çalışmada kadınlarda tüm nedenlere bağlı mortalite riski

erkeklere göre daha düşük bulunmuştur (93). Çalışmamızda cinsiyetin mortalite ile ilişkisiz bulunması hasta sayısının bu çalışmaya göre az olması ile açıklanabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $61,4 \pm 16$ yıldır ve yaşın, mortalite ile ilişkisi anlamlı bulundu ($p=0,001$). Mailloux LU ve ark.,'nın (87) RRT'ne başlanan 683 hastada sağ kalım üzerine yaptığı çalışmada yaşın mortalite riskini dört kat arttırdığı tespit edilmiştir. Bu da çalışmamızla uyumludur. İleri yaş varlığında mortalite oranları artmaktadır.

Tüm hastaların %61'i herhangi bir RRT almaktaydı. Mortalitenin RRT almayla ilişkisi anlamlı bulunmadı ($p=0,369$). Mailloux LU ve ark.,'nın (87) yaptığı çalışmanın sonucuna göre; RRT almanın ve RRT tipinin sağ kalımı etkilediği (periton diyalizinde 5 yıllık sağ kalım %56, HD'de ise %39) görülmüştür. Çalışmamızın sadece angina tarifleyen hastaları kapsamaması ve bu çalışmaya göre az hasta sayısı olması nedeni ile çalışmamızda RRT almanın mortalite ile ilişkisi bulunamamış olabilir.

Coresh J ve ark.,'nın (88) GFR düşüşlerinin mortalite ile ilişkisine yönelik yaptığı ve 1,7 milyon kişiyi kapsayan bir meta-analizde GFR düşüşü mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada GFR'de %30 düşüşün mortalite riskini 1,8 kat, %57 düşüşün ise 3,7 kat arttırdığı belirlenmiştir. Benzer olarak bizim çalışmamızda da hem GFR değerinin hem de serum kreatin değerlerini mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmuştur ($p=0,001$ ve $p=0,002$).

Hastaların potasyum değerlerinin mortalite ile ilişkisi anlamlı bulundu. ($p<0,001$). KBH hastalarında hiperpotaseminin klinik önemini belirlemeye çalışan Einhorn LM ve ark.,'nın (89) yaptığı çalışmada hiperpotaseminin KBH hastalarında mortaliteyi arttırdığı belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre hiperpotasemi, Evre 5 KBH'nda mortalite riskini yaklaşık 8 kat arttırmıştır. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Hastaların fosfor değerlerinin de mortalite ile ilişkisi anlamlı bulundu. ($p=0,001$). Hiperfosfateminin de KBH hastalarında sekonder hiperparatiroidi ve buna

bağlı komplikasyonlar oluşturduğu bilinmektedir. Bu açıdan çalışmamızda ki bulgular anlamlıdır. Kalantar-zadeh ve ark.,'nın (90) 58.058 HD hastasında fosfor ve kalsiyumun mortalite üzerine etkisini belirlemeye yönelik yaptığı çalışmada fosfor düzeyleri yükselmeye başladıkça mortalite riskinin arttığı, fosfor düzeyi 9 mg/dl olunca ise riskin yaklaşık 2 kat olduğu tespit edilmiştir. Ancak kalsiyumun mortalite ile ilişkisi zamanla değişen modellerde farklı bulunmuştur. Bu veriler bizim çalışmamızla uyumludur. Bizim çalışmamızda da kalsiyumun mortalite ile ilişkisi düşük düzeyde anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamız da hemogram parametrelerinden ise yalnızca beyaz küre sayısı mortalite ile ilişkili bulundu ($p<0,001$). Donal N. Reddan ve ark.'nın (91) 25.661 hemodiyaliz hastasının da yaptığı çalışmada nötrofil sayısındaki artışın mortaliteyi 1,078 kat arttırdığı aksine lenfosit sayısındaki artışın ise mortaliteyi azalttığı belirlenmiştir. Çalışmamızda lökosit sayısının yüksekliğinin de mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda Troponin I değerinin mortalite ile ilişkisi çok anlamlı bulundu. ($p=0,001$). Michos ED ve ark.'nın (92) 2014 yılında. AKS dışlanmış KBH hastalarında troponin değerlerinin prognostik önemini belirlemeye yönelik yaptığı bir meta-analizde; 98 çalışma, kriterleri karşıladığı için analiz edilmiş ve diyaliz alan hastalarda troponin yüksekliklerinin tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskini arttırdığı belirlenmiştir. Bu analizde diyalize girmeyen hastalar için de benzer sonuçlar bulunmuştur. Ancak bu konuda yeterli yayın olmadığı da belirtilmiştir. Yapılan analizde troponin T yüksekliklerinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi yaklaşık 3 kat ve aynı şekilde troponin I'nin ise yaklaşık 2,7 kat arttırdığı belirlenmiştir. Yine kardiyovasküler mortalite oranlarını da troponin T'nin 3,3 kat arttırdığı troponin I'nin ise 4,2 kat arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca bu meta-analizde troponinin mortalite ile ilişkili eşik değerlerini belirleyecek bir çalışma olmadığı da tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Troponin I için belirlediğimiz beş referans aralığının mortalite riskini ne oranda arttırdığını belirlemek için yaptığımız analiz sonucunda troponin I düzeyi 0,1-0,99 µg/l olmasının mortaliteyi 2,1 kat; 1,00-4,99 µg/l olmasının 2,0 kat; 5'ten büyük değerlerin varlığının ise 4,7 kat (%95 C.I.) arttırdığını belirledik.

Ek olarak troponin I'nın her bir birim artışında mortalite riskinin ne düzeyde arttığını belirlemek için yaptığımız analizde troponin I'nın her bir birim artışının mortalite riskini 1,048 kat (%95 C.I.) arttırdığını belirledik.

Troponin I düzeyi 0,0051-0,099 µg/l ile troponin düzeyi normal olan popülasyon karşılaştırıldığında ise ilk ay, üçüncü ay, altıncı ay ve altıncı ay sonrası mortalite oranlarında anlamlı fark tespit edilmedi. Bu durum gerçekten 0,099 µg/l'ye kadar olan troponin yüksekliklerinin mortalite açısından risk oluşturmadığını gösterebilir. Ancak bu aralıktaki troponin I değerine sahip kişi sayısı 15 olduğu için istatistiksel olarak grup sayısının yetersiz olabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Troponin değeri normal kabul edilen grup ile troponin değeri 0,10-0,99 µg/l arasında olan grup karşılaştırıldığında ise ilk ay, ilk üç ay ve ilk altı ay troponin I değerleri ile mortalite arasında çok anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Ancak bu ilişki altıncı ay sonrası anlamını yitirmektedir. Bu durum dikkate alındığında troponin I yükseklikliğinin mortalite ile ilişkinin gerçek anlamda anlamlılık kazanmaya başladığı aralık troponin I'nın 0,10 ile 0,99 µg/l arasında olduğu aralık olarak kabul edilebilir. Bu açıdan KBH olan hastada bu aralıktan başlanarak artan troponin değerlerinin özellikle ilk altı ayda hastanın mortalitesini etkilediği göz önüne alınmalıdır.

2-5. grupların 1. grup ile ayrı ayrı karşılaştırılmalarında ise troponin I'nın mortalite ilişkisi özellikle ilk aylarda çok anlamlı olmakla birlikte; ilk altı ay içinde anlamlılığını korumaktadır. Ancak altıncı aydan sonra mortalite ilişkisi azalmaktadır. Bu durum troponin I'nın akut olayları gösteren bir belirteç olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda troponin I değeri yükseklikleri mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve özellikle ilk ay mortalitesi ile ilişkisi çok anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu da benzer çalışmalarla uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilebilir.



SONUÇ

KBH olan hastalarda asemptomatik olsalar bile troponin I yükseklikleri görülebilmektedir. Bu yüksek değerlerin ne derece anlamlı olduğu ise tartışmalıdır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda yüksek troponin I değerlerinin KBH olan hastalarda ne derece anlamlı olduğunu, tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile ilişkisini ve troponin I'nın hangi aralıkta mortalite ile ilişkisinin anlamlılık kazandığını belirlemeye çalıştık.

Çalışmamızda dahil ettiğimiz hastaların %55'i erkekti. Yaş ortalaması 61,4± 16 yıldı.

Troponin I değeri <0,05 µg/l negatif olarak kabul edildi. En yüksek troponin değeri, bir hastada 692 µg/l olarak belirlendi.

Hastalar troponin I değerlerine göre gruplandırıldı. Bu grupların karşılaştırılması sonucu; troponin I'nın tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu ($p<0,001$) ve bu ilişkisinin troponin I'nın 0,1-0,99 µg/l aralığından başlamak üzere anlamlılık kazandığını tespit ettik.

Troponin I'nın 0,1-0,99 µg/l olduğu aralıkta mortalite riski yaklaşık 2,1 kat (%95 C.I.) artmış olarak bulundu.

Troponin I'nın 1,0-4,99 µg/l aralığında mortalite riski yaklaşık 2,0 kat (%95 C.I.) artmış bulundu.

Troponin I için 5 µg/l'in üzerindeki değerlerde ise, mortalite riskinin yaklaşık 4,7 kat (%95 C.I.) arttığını belirledik.

Ayrıca 0,1 µg/l'in altındaki değerlerin mortalite ile ilişkisiz olduğunu belirledik. ($p>0,05$)

Troponin yüksekliklerinin mortalite ile ilişkisinin ilk aylarda çok anlamlı olduğu ancak altıncı aydan sonra bu anlamlılığın ortadan kaldığı görüldü.

Troponin I'nın her bir birim artışında ise mortalite riski 1,048 kat (%95 C.I.) artmıştı.

Bunlara ek olarak yaşın, mortalite ile ilişkisi anlamlı bulundu. ($p=0,001$)

Hiperpotaseminin mortalite riski ile ilişkisi anlamlı bulundu. ($p<0,001$)

Hiperfosfatemi varlığı da mortalite ile ilişkili bulunmuştur. ($p=0,001$)

Lökosit sayısındaki artışın mortalite ile ilişkisi anlamlı bulundu. ($p<0,001$)

Ayrıca GFR düşüşü ve kreatin değerleri de mortalite ile ilişkili bulunmuştur. ($p=0,001$; $p=0,002$)

Bu veriler ışığında göğüs ağrısı ve KBH olan hastaların troponin I değeri 0,1 µg/l ve daha büyük olanlarda tüm nedenlere bağlı mortalitede artış riski taşıdıkları göz ardı edilmemelidir ve buna göre izlem sıklığı belirlenmelidir.

ÖZET

Amaç: KBH olan hastalarda asemptomatik olsalar bile troponin I yükseklikleri görülebilmektedir. Bu yüksek değerlerin ne derece anlamlı olduğu ise tartışmalıdır. Biz bu çalışmamızda yüksek troponin I değerlerinin KBH olan hastalarda ne derece anlamlı olduğunu, tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile ilişkisini ve troponin I'nın hangi aralıkta mortalite ile ilişkisinin anlamlılık kazandığını belirlemeye çalıştık.

Yöntem ve Gereç: Bu çalışma için Ocak 2009- Ocak 2014 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji Servisi ve Nefroloji Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi gören KBH hastası olup troponin I çalışılan 395 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Tüm hastaların sağ veya ölmüş oldukları ölmüş olanların ise ölüm tarihleri belirlenmiştir. Hastalar troponin I değerlerine beş gruba ayrılmıştır. Troponin I değeri normal olan grupla grupla diğer gruplar mortalite riski açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Tüm hastaların %50'si ölmüştü. Troponin I'nın 0,1 µg/l'in üzerindeki değerleri mortalite ile ilişkili bulundu. Troponin I'nın 0,1-0,99 µg/l aralığında olmasının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi 2,1 kat arttırdığını tespit ettik. Troponin I'nın 5 µg/l'den büyük değerlerinde ise mortalite riski 4,7 kat artmıştı. Troponin I'nın yüksek ölçümlerinin ilk aylardaki mortalite ile ilişkisi çok anlamlı ($p<0,001$) iken altıncı aydan sonra bu ilişki azalmaktaydı.

Sonuç: KBH ve göğüs ağrısı olan hastaların troponin I değeri 0,1 µg/l ve daha büyük olanlarda tüm nedenlere bağlı mortalitede artış riski taşıdıkları göz ardı edilmemelidir ve buna göre izlem sıklığı belirlenmelidir.

ABSTRACT

Objective: In patients with CKD, even in cases that are asymptomatic, elevation of troponin I can be seen. How significant these increased values are should be discussed. In our project we firstly tried to determine how significant high troponin I values are. Secondly the relationship between these values and the risk of mortality (with it's causes) and thirdly between what ranges troponin I has a significant effect on mortality .

Materials and Methods: This project was conducted in the İnönü University Turgut Ozal Medical Center's Nephrology Department on patients in Intensive care unit (ICU) and Nephrology Clinics between January 2009- January 2014. The troponin I values of 395 CKD patients were obtained . In the cases where the patient passed away during the project, the date of death was recorded . Patients were divided into five groups according to their troponin I values. The group with normal Troponin I levels were compared to the other groups in terms of mortality risk.

Results: 50% of all patients had died. It was found that Troponin I values over 0.1 were associated with mortality. It was found that troponin values between 0.1 to 0.99 with all it's related causes increases mortality risk by 2.1 fold. Troponin I values over 5 increased mortality risk 4.7-fold. Whilst the relationship between

troponin I levels and the risk of mortality proved to be quite significant in the earlier months, this relationship began to decrease after the 6th month .

Conclusion: It should not be overlooked that in patients with CKD, even those that are asymptomatic, troponin I values of 0.1 µg/l and greater carry increased risk of mortality with it's related causes and therefore these values should frequently be obtained.



KAYNAKLAR

1. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):19-62.
2. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008 Jul;74(1):101-7
3. Fink JC, Brown J, Hsu VD, et al. CKD as an under recognized threat to patient safety. *Am J Kidney Dis*. 2009 Apr;53(4):681-8
4. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ*. 1990 Feb 3;300(6720):297-300.
5. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*1999; 56: 2214-2219
6. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *Cardiol*. 2002; 40(12): 2065.
7. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 112: 3088.
8. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, Bass EB. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Oct 7;161(7):491-501
9. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116:288.

10. Wesson, L. Physiology of the human kidney, Grune & Stratton, New York 1969. p.96-108.
11. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006; 354:2473.
12. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney Int 1984; 26:861.
13. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. Clin Chem Lab Med 2009; 47:1017.
14. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int 2011; 79:1341.
15. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375:2073.
16. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). Am J Kidney Dis 2003; 42:617.
17. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. Clin Chem 2009; 55:24.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
19. KDIGO. Summary of recommendation statements. Kidney Int Suppl (2011). 2013 Jan;3(1):5-14.
20. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 2011; 80:17.

21. United States Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United. Am J Kidney Dis. 2012 Jan;59(1 Suppl 1):A7.
22. Peralta CA, Shlipak MG, Fan D, et al. Risks for end-stage renal disease, cardiovascular events, and death in Hispanic versus non-Hispanic white adults with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2006; 17:2892.
23. Peralta CA, Ziv E, Katz R, et al. African ancestry, socioeconomic status, and kidney function in elderly African Americans: a genetic admixture analysis. J Am Soc Nephrol 2006; 17:3491.
24. McClellan W, Warnock DG, McClure L, et al. Racial differences in the prevalence of chronic kidney disease among participants in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort Study. J Am Soc Nephrol 2006; 17:1710.
25. Süleymanlar G ve Ark.-Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon raporu –Registry 2013. ISBN 978 - 605 - 62465 - 0 - 0 Ankara - 2014
26. Süleymanlar G.ve Ark. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1862–1871
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.KDIGO 2013 Jan. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825-30
28. Murphree DD, Thelen SM. Chronic kidney disease in primary care. J Am Board Fam Med. 2010 Jul-Aug;23(4):542-50
29. Rennke HG, Anderson S, Brenner BM. Structural and functional correlations in the progression of renal disease. In: Renal Pathology, Tisher CC, Brenner BM (Eds), Lippincott, Philadelphia 1989. p.43.
30. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007; 115:114.

31. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281.
32. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:S1.
33. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:713.
34. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:5.
35. Konstadinidou I, Boletis JN, Perrea D, et al. Beneficial effects of fluvastatin on progressive renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2003; 35:1364.
36. Mänttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995; 26:670.
37. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 Suppl 1:S58.
38. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:226.
39. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2075.
40. Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal. *Int. 1981;19(2):317*
41. Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *Nephrol.* 1995;6(4):1134.
42. Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney Int* 1988; 34:278.

43. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:303.
44. Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin Dial* 2003; 16:186.
45. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333:166.
46. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50:1321.
47. Eschbach JW. Erythropoietin 1991--an overview. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:3.
48. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002 Jun 24;162(12):1401-8.
49. KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:288.
50. Appel G.ve Ark. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39:169.
51. Ix JH, Shlipak MG, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA J Am Soc. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: the heart and soul study. *Nephrol*. 2003;14(12):3233.
52. Muntner P ve Ark. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Mar;13(3):745-53.
53. Wright RS,ve Ark. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 1;137(7):563-70.
54. Sosnov J, Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis*. 2006 Mar;47(3):378-84.

55. Buntinx F, ve Ark. Chest pain in general practice or in the hospital emergency department: is it the same? *Fam Pract.* 2001 Dec;18(6):586-9.
56. Klinkman MS, Episodes of care for chest pain: a preliminary report from MIRNET. Michigan Research Network. *J Fam Pract.* 1994 Apr;38(4):345-52.
57. Lee TH,ve Ark. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med.* 1985 Jan;145(1):65-9.
58. Marcus GM, Cohen J, Varosy PD, et al. The utility of gestures in patients with chest discomfort. *Am J Med* 2007; 120:83.
59. Davies HA, Jones DB, Rhodes J, Newcombe RG. Angina-like esophageal pain: differentiation from cardiac pain by history. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7:477.
60. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Chronic Kidney Disease, Chapter 133; Goldman's Cecil Internal Medicine 24th Edition
61. Renal Data System. USRDS 2003 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003. *Am J Kidney Dis.* 2003 Dec;42(6 Suppl 5):A5-7, S1-230.
62. Go AS,ve Ark. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
63. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140:9-17
64. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87-92
65. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results

- from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504-510
66. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al, *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1397.
 67. Nashed SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:9.
 68. Ebashi S.ve Ark.-Troponin as the Ca^{++} receptive Protein in theContractile System. *J Biochem.* 1967 Jul;62(1):137-8.
 69. Braunwald E.ve Ark. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002 Oct 2;40(7):1366-74.
 70. Adams JE 3rd, Bodor GS, Dávila-Román VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88:101.
 71. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998; 44:1919.
 72. Wu AH. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 1998 Nov;19 Suppl N:N25-9
 73. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50:327.
 74. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J.* 2002 Dec;144(6):981-6.
 75. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in

- Epidemiology and Clinical Research Studies. Clin Chem. 2006 May;52(5):812-8. Epub 2006 Mar 23.
76. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2012; 60:1581.
 77. Kanderian A.S. Francis G.S.: Cardiac troponins and chronic kidney disease. Kidney Int 2006; 69: pp. 1112-1114
 78. Wang A.Y., and Lai K.N.: Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2008; 19: pp. 1643-1652
 79. Abbas N.A. John R.I. Webb M.C., et al: Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. Clin Chem 2005; 51: pp. 2059-2066
 80. Diris J.H., Hackeng C.M., Kooman J.P., et al: Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. Circulation 2004; 109: pp. 23-25
 81. Martin GS, Becker BN, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:1709.
 82. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2012; 60:2427.
 83. Hafner G, Thome-Kromer B, Schaube J, Kupferwasser I, Ehrenthal W, Cummins P, Prellwitz W, Michel G. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure. Clin Chem. 1994;40(9):1790.
 84. Alam A, Palumbo A.ve Ark. Elevated troponin I levels but not low grade chronic inflammation is associated with cardiac-specific mortality in stable hemodialysis patients. BMC Nephrol. 2013 Nov 9;14:247.

85. Lamb EJ.ve Ark. Cardiac Troponin I Concentration Is Commonly Increased in Nondialysis Patients With CKD: Experience With a Sensitive Assay. *Am J Kidney Dis.* 2007 Apr;49(4):507-16.
86. Kalaji FR.ve Ark. Predictive value of cardiac troponin T and I in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012 Sep;23(5):939-45.
87. Mailloux LU.ve Ark. Survival estimates for 683 patients starting dialysis from 1970 through 1989: identification of risk factors for survival. *Clin Nephrol.* 1994 Aug;42(2):127-35.
88. Coresh J. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* 2014 Jun 25;311(24):2518-31.
89. Einhom LM.ve Ark. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009 Jun 22;169(12):1156-62.
90. K.Kalantar-Zadeh.ve Ark. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(4):771-80. Epub 2006 Jul 5.
91. Donal N.ve Ark. Reddan. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Jun;18(6):1167-73.
92. Michos ED.ve Ark. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Oct 7;161(7):491-501.
93. Shahid M ve ark. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 May;26(5):1608-14.