

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA
ELEKTROKARDİYOĞRAFİDE FRAGMENTE
QRS VARLIĞININ KARDİAK OLAY VE
MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

DR. GÜNKUT ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA
ELEKTROKARDİYOĞRAFİDE FRAGMANTE
QRS VARLIĞININ KARDİAK OLAY VE
MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

DR. GÜNKUT ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TANER ÇAMSARI

İZMİR 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ.....	3
2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.4. Fizyopatoloji.....	6
2.1.5. Evreleme.....	8
2.1.6. Glomerular Filtrasyon Hızının Hesaplanması.....	9
2.1.7. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.....	10
2.1.8. KBY Komplikasyonları.....	11
2.1.9. KBY Hastalarında Tedavi.....	13
2.2. KBY HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR.....	15
2.2.1. Kardiyovasküler Morbidite ve Mortalite.....	15
2.2.2. KBY’de Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	16
2.2.3. Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi.....	17
2.2.4. KBY Hastalarında Koroner Arter Hastalığı.....	20
2.3 FRAGMENTE QRS.....	21
2.3.1 Fragmente QRS Nedir?.....	21

2.3.2	Fragmante QRS'in Kardiyak Olaylar İle İlişkisi Nedir?.....	22
2.3.3	Koroner Arter Hastalığı Dışı Kardiyak Hastalıklarda Fragamte QRS Varlığının Önemi.....	24
2.3.4	KBY ve Diyaliz Hastalarında fQRS ile Kardiyak Olay ve Mortalite İlişkisi.....	25
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1.	Hasta Seçimi.....	26
3.2.	Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri.....	26
3.3.	Elektrokardiyografik İnceleme.....	26
3.4.	Biyokimyasal Veriler.....	26
3.5.	İstatiksel Analiz.....	27
4.	BULGULAR.....	28
5.	TARTIŞMA.....	31
6.	SONUÇ.....	35
7.	KAYNAKLAR.....	36

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih Demirkan'a, tezimin oluşturulmasında yardım ve destekleri olan Prof. Dr. Taner Çamsarı, Prof. Dr. Aykut Sifil, Prof. Dr. Dayimi Kaya, Uzm. Dr. Mehmet Ası Oktan, Uzm. Dr. Cihan Heybeli başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile yol gösteren, hekimliği daha çok sevmeme katkıda bulunan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Taner Çamsarı'ya, tezimin oluşum sürecinde ve yazımında çok büyük katkısı olan, nefroloji servisinde birlikte çalıştığım saygıdeğer Uzm. Dr. Mehmet Ası Oktan'a

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Öğrencilik ve hekim olma sürecinde her zaman yanımda olan sevgili annem ve babama ,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri.....	3
Tablo 2. KBY’de hastalık oluşumu ve etyoloji.....	6
Tablo 3. KBY’ in ilerlemesinde rol oynayan faktörler.....	8
Tablo 4. KBY evreleri (KDIGO 2012).....	8
Tablo 5. KBY’de albuminüri kategorileri.....	9
Tablo 6. KBY’ de görülen klinik bulgular.....	11
Tablo 7. KBY’de hastalık ilerleme hızını yavaşlatacak önlemler.....	14
Tablo 8. Klasik kardiyovasküler risk faktörleri.....	16
Tablo 9. Yeni tanımlanan kardiyovasküler risk faktörleri.....	17
Tablo 10. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	29
Tablo 11. Kardiyak olay ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi.....	30
Tablo 12. Mortalite ile ilişkili faktörlerin cox regresyon analizi.....	30

SEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda KBY sıklığı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması).....	5
Şekil 2. TND böbrek kayıt sistemi verilerine göre Türkiye’de SDBY sıklığı.....	5
Şekil 3. KBY’de kardiyovasküler hasarın oluşum mekanizması.....	17
Şekil 4. LVH patofizyolojisi ve hipertrofi paternleri.....	19
Şekil 5. Fragmente QRS (fQRS): RSR’ paterni ve varyantları.....	21
Şekil 6. İnferior miyokard enfarktüsü sırasında gelişen fQRS paterni.....	21
Şekil 7. Kronolojik elektrokardiyogramlar inferior miyokard infarktüsünden (orta EKG) önce normal QRS morfolojisini (üst EKG) ortaya koymaktadır. Miyokard enfarktüsünden 3 ay sonra DIII ve aVF’de fragmente QRS (fQRS) görünümü.....	22
Şekil 8. Das ve arkadaşları tarafından tanımlanan fQRS paternleri.....	23

SİMGELER VE KISALTMALAR

fQRS: Fragmente QRS

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

STEMİ: ST Segment Yükselmeli Myokard İnfarktüsü

EKG: Elektrokardiyografi

LVH: Sol Karıncık Hipertrofisi

IVS: Karıncıklar Arası Septum

LVEF: Sol Karıncık Atma Yüzdesi

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

GN: Glomerülonefrit

ODPBH: Otozomal Baskın Polikistik Böbrek Hastalığı

CRP: C Reaktif Protein

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HD: Hemodiyaliz

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetersizliği

RRT: Böbrek Yerine Koyma Tedavisi

TND: Türk Nefroloji Derneği

CREDIT: Chronic Renal Disease In Turkey

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

SLE: Sistemik Lupus Erimatozus

VUR: Vezikoüretal Reflu

NSAİİ: Steroid Olmayan Yangı Giderici İlaç

TIN: Tubulointertisyel Nefrit

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

TGF-β: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

AIH: Albumin İtrah Hızı

AKO: Albumin-Kreatinin Oranı

MDRD: The Modification of Diet in Renal Disease

CDK-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

PTH: Paratiroid Hormon

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü

ÖZET

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ELEKTROKARDİYOĞRAFİDE FRAGMENTE QRS VARLIĞININ KARDİAK OLAY VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Günkut Arslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

İnciraltı/İzmir 35340

AMAÇ: Fragmente QRS koroner arter hastalığı ve pek çok kardiyak hastalıkta görülmektedir. Ancak KBY olan ve hemodiyalize giren hastalarda fQRS'in kardiyak olay ve mortalite ile ilişkisini ele alan çok az sayıda yayın bulunmaktadır. Araştırmamızda hemodiyaliz giren hastaların EKG'lerinde fQRS varlığı ile kardiyak olay geçirme ve mortalite ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda 2008-2020 yılları arasında son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize giren 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların retrospektif olarak demografik özellikleri, laboratuvar değişkenleri not edildi. Hastaların hemodiyalize başlamadan önce ve sonrasında 6 aylık takipler içerisinde çekilen standart 12 derivasyonlu EKG kayıtlarına ulaşıldı. Herhangi bir zamanda çekilen EKG'sinde fQRS varlığı kayıt altına alınarak; fQRS varlığının değerlendirilen zaman dilimi içerisinde kardiyak olay geçirme durumu ve mortalite ile ilişkisi değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların 38'ini kadın ve 63'ünü erkek hasta oluşturdu. Ortalama yaş 70.9 ± 12.6 yıl idi. Kronik böbrek yetmezliğinin sebebi en çok %36 ile diabetes mellitus olurken; onu sırasıyla hipertansiyon %29 ve kronik glomerulonefrit %9 izlemiştir. Sigara alışkanlığı 44 hastada (%43.5) saptandı. Ortalama hemodiyaliz süresi 74.0 ± 52.3 ay idi. Tüm hastalarda Kt/V oranı 1.4 ± 0.3 olup fQRS(+) olan hasta grubunda 1.2 ± 0.3 , fQRS(-) olan hasta grubunda

1.4±0.3 (p-değeri 0.064) olarak tespit edildi. Ortalama LDL düzeyi 106.7±34.3mg/dl idi. Çalışmaya alınan hastalara yapılan EKO'da LVEF fQRS(+) olan grupta %53.1±13, fQRS(-) olan grupta %60.1±6 (p-değeri: 0.024) saptandı. Tüm hastaların 39'unda fQRS saptandı. Değerlendirilen 27 hastada ilk EKG'de fQRS saptanırken; 12 hastada diyaliz tedavisinin başlangıcında fQRS olmayıp izlemde fQRS ortaya çıktı. Hastaların %36'sında koroner arter hastalığı tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların 10'unda (%12.5) değerlendirilen zaman dilimi içinde akut miyokard enfarktüsü saptandı. Bu 10 hastanın 6'sında (%60) EKG'de fQRS tespit edildi. Değerlendirilen zaman dilimi içinde 32 hastada mortalite tespit edildi. Mortalite tespit edilen hastaların 11'inde (%34.4) EKG'de fQRS izlendi. Lojistik regresyon analizinde kardiyak olay ile sigara kullanımı ve EKG'de fQRS varlığının ilişkisi değerlendirildi. Sigara kullanımının bu hasta grubunda 3.99 kat kardiyak olay gelişim sıklığını arttırdığı tespit edildi. Yine hasta grubumuzda fQRS varlığı kardiyak olay gelişim riskini 5.84 kat arttırdığı gözlemlendi. Mortalite bakımından hemoglobin seviyesinde her 1 gr/dl'lik artışın mortalite riskinde %30 azalma sağladığı görüldü. Hasta grubumuzda yaş her 1 yıl arttıkça, mortalite riskinin %5 arttığı tespit edildi. Yine LVEF arttıkça mortalitede % 5 azalma gözlemlendi. Fragmente QRS varlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

SONUÇ: KBY'li hastalarda EKG'de QRS morfolojisindeki değişiklikler kayıt altına alınmalıdır. Fragmente QRS varlığının klinik pratikte faydalı bir belirteç olabilmesi için daha fazla hastada QRS morfolojisi değerlendirilmeli, prospektif olarak kardiyak olay sıklığı ve mortalite ile ilişkisi değerlendirilmelidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Fragmente QRS, Kronik Böbrek Yetmezliği

SUMMARY

OBJECTIVE: Fragmented QRS is seen in coronary artery disease and many cardiac diseases. However, there are very few publications dealing with the relation of fQRS with cardiac event and mortality in patients with chronic kidney disease and undergoing hemodialysis. In our study, we aimed to evaluate the relationship between the presence of fQRS in ECGs of patients undergoing hemodialysis, cardiac event and mortality.

METHODS: 101 patients who underwent hemodialysis due to end-stage renal failure between 2008-2020 in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Department of Nephrology were included in the study. Demographic characteristics and laboratory parameters of the patients were recorded retrospectively. Standard 12-lead ECG records of the patients were obtained before and after the hemodialysis in 6-month follow-up. By recording the presence of fQRS in the ECG taken at any time; the relationship between the presence of fQRS with cardiac event occurrence and mortality within the evaluated time frame was evaluated.

RESULTS: 38 of the patients were female and 63 were male. The mean age was 70.9 ± 12.6 years. While the most common cause of chronic kidney failure is diabetes mellitus with 36%; followed by hypertension 29% and chronic glomerulonephritis 9%, respectively. Smoking habit was detected in 44 patients (43.5%). The mean duration of hemodialysis was 74.0 ± 52.3 months. The Kt / V ratio was 1.4 ± 0.3 in all patients, and 1.2 ± 0.3 in the fQRS (+) patient group, and 1.4 ± 0.3 in the fQRS (-) patient group (p-value 0.064). Mean LDL level was 106.7 ± 34.3 mg / dl. On ECHO performed on the patients included in the study, the LVEF was found to be $53.1 \pm 13\%$ in the group with fQRS (+) and $60.1 \pm 6\%$ in the group with fQRS (-) (p-value: 0.024). FQRS was detected in 39 of all patients. While fQRS was detected in the first ECG in 27 patients evaluated; In 12 patients, fQRS was absent at the beginning of dialysis treatment, and fQRS occurred during follow-up. Coronary artery disease was detected in 36% of the patients. Acute myocardial infarction was detected in 10 (12.5%) of the patients included in the study within the time period evaluated. In 6 (60%) of these 10 patients, fQRS was detected in ECG. Mortality was detected in 32 patients within the time period evaluated. In 11 (34.4%)

patients with mortality, fQRS was observed in ECG. In logistic regression analysis, the relationship between cardiac event and smoking and presence of fQRS in ECG was evaluated. It was found that smoking increased the frequency of cardiac events 3.99 times in this patient group. In our patient group, it was observed that the presence of fQRS increased the risk of developing cardiac events 5.84 times. In terms of mortality, it was observed that every 1 g / dl increase in hemoglobin level provided a 30% reduction in mortality risk. In our patient group, it was found that the mortality risk increased by 5% as the age increased every 1 year. Again, as LVEF increased, a 5% decrease in mortality was observed. There was no statistically significant relationship between the presence of fragmented QRS and mortality.

CONCLUSION: In this study, we showed the presence of fQRS in chronic kidney disease by using 12-lead ECG, an easily accessible and economical test. We think that this parameter, which can easily be evaluated in clinical practice. The effect of the presence of fQRS on mortality and morbidity should be examined further in studies with more patients and clinical follow-up.

KEY WORDS: Fragmented QRS, chronic kidney disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetersizliği (KBY) ilerleyici böbrek işlev kaybı ile seyreden Türk toplumunda erişkinler arasında yaklaşık olarak %10 sıklıkla görülen çoklu sistemik bir hastalıktır (1). KBY’nde kardiyovasküler olaylar birincil ölüm sebebidir (2). Amerika Birleşik Devletleri’nde diyaliz tedavisi gören hastaların yarısının kardiyovasküler olaylar nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (3). Yine ülkemizde Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2019 raporuna göre hemodiyalize giren hastaların %46.2’si kardiyovasküler nedenler ile yaşamını yitirmiştir (1).

Hemodiyaliz hastalarında diyabet, hipertansiyon, ileri yaş, erkek cinsiyet, dislipidemi kardiyovasküler olay gelişmesi bakımından klasik risk faktörleridir. KBY olan hastalarda bu faktörlerin yanında, anormal mineral metabolizması, hiperparatiroidi, hiperhomosistinemi, anemi, proinflamatuvar sitokin seviyesinde artış, yetersiz diyaliz tedavisi kardiyovasküler mortaliteye katkı veren diğer unsurlardır.

KBY’de hızlanan ateroskleroz ve hemodinamik etkenlerden ötürü sol karıncık işlevleri bozulur; azalan kardiyak pompa fonksiyonları ve yetersiz perfüzyon kliniğe kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olarak yansır. Bozulmuş sol karıncık işlevleri hipertansiyon ve volum yüklenmesine bağlı myosit hipertrofisinin bir sonucu olarak gelişir. Bazı yayınlarda diyalize başlanan hastalarda sol karıncık hipertrofisi %75 sıklıkta saptanmıştır (4). Bunun yanında KBY’de üremik kardiyomyopati ve myokardial fibrosis gelişimi karıncık işlevlerinin bozulmasına katkı sunmaktadır (5).

Diyaliz tedavisi alan hasta popülasyonunda kardiyovasküler hastalıklar çok yaygındır. 25 yaşındaki bir diyaliz hastasının kardiyovasküler hastalık mortalite riski 80 yaşındaki sağlıklı bir erişkine denktir(4). Hemodiyaliz (HEMO) çalışmasına dahil edilen hastaların yaklaşık %80’inin bir tür kalp hastalığı olduğu ve yaklaşık %40’ının iskemik kalp hastalığına sahip olduğu

kaydedilmiştir (6). Ayrıca hemodiyaliz tedavisi alan hastaların yalnızca %27'sinin normal bir ekokardiyograma sahip olduğu, yüzde %19'unda ise şiddetli sol karıncık hipertrofisi olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) populasyonun %75'inde en az bir koroner arterde en az %50 daralmaya sahip olduğu bildirilmiştir (7).

Fragmente QRS (fQRS), iskemi ya da iskemik olmayan hasarlanma sonucunda gelişen miyokardial skar-fibrosis nedeniyle iletimin bloklanmasından kaynaklanır (8). fQRS varlığı sol karıncık sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (9). fQRS, kardiyak iskemik olay yaşanmışlığı açısından patolojik Q dalgasından daha duyarlı ve özgün olduğu saptanmıştır (10). Sağlıklı orta yaşlı Fin toplumunda (≈ 11 bin olgu) yapılan araştırmada fQRS sıklığı %9,2 olarak bildirilmiştir (11). Fragmenta QRS sıklığı iskemik ve iskemik olmayan kalp yetmezliğinde %23-75, koroner arter hastalığında %35-47 (12), kardiyak sarkoidozlu hastalarda %75, ankirozan spondilitli hastalarda ise %32,4 olarak bildirilmiştir(13-14).

KBY olan hastaların EKG'sinde fQRS varlığının daha olumsuz klinik sonuçlar ile birliktelik göstereceğini düşünmekteyiz. Araştırmamızda hemodiyalize giren hastaların çekilen EKG'lerinde fQRS varlığı ile kardiyak olay geçirme ve mortalite ilişkisini değerlendirmeyi planladık. Bu doğrultuda hemodiyalize giren hastaların EKG'sinde fQRS varlığının, kardiyak sonuçları etkileyen diğer risk faktörleri gibi yakından takip edilmesi gereken bir belirteç olarak tanımlanması için bu çalışmayı ele aldık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımı

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) altta yatan birçok hastalığa bağlı olarak gelişebilen, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı ile seyreden patofizyolojik bir durumdur. GFR düzeyinin azalmasından bağımsız olarak, böbrekte üç aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFR'nin üç aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73m²'den düşük olması kronik böbrek yetmezliği için tanı koydurucudur (15).

KBY, hiçbir bir klinik semptom vermeden sadece böbrek fonksiyonlarının azalmasından, ağır üremik semptomlara kadar uzanabilen çok farklı şekillerde ortaya çıkabilir. KBY keskin sınırlar ile birbirinden ayrılması mümkün olmayan evrelerden oluşmaktadır. Fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme, hem kliniğin değerlendirilmesi, hem de tedavinin düzenlenmesi açısından hekimlere büyük yarar sağlamaktadır (16). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı; üç ay veya daha uzun süren (GFR'de azalma olsun veya olmasın) böbrek hasarı olması ve/veya üç ay ve daha uzun süreli GFR azalması (<60 ml/dk/1.73 m²) olarak tanımlanmıştır. Böbrek hasarı olarak tanımlanan durumlar böbrek hasar belirteçleri olarak belirtilmiştir. KBY tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir(17).

KBY tanı kriterleri (herhangi birinin >3 ay varlığı)
Böbrek hasar belirteçleri -Albuminüri (AIH $\geq$ 30 mg/24 saat) -İdrar sediment patolojileri -Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar -Histopatolojik değişiklikler -Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar -Böbrek nakli hikayesi

Azalmış GFR

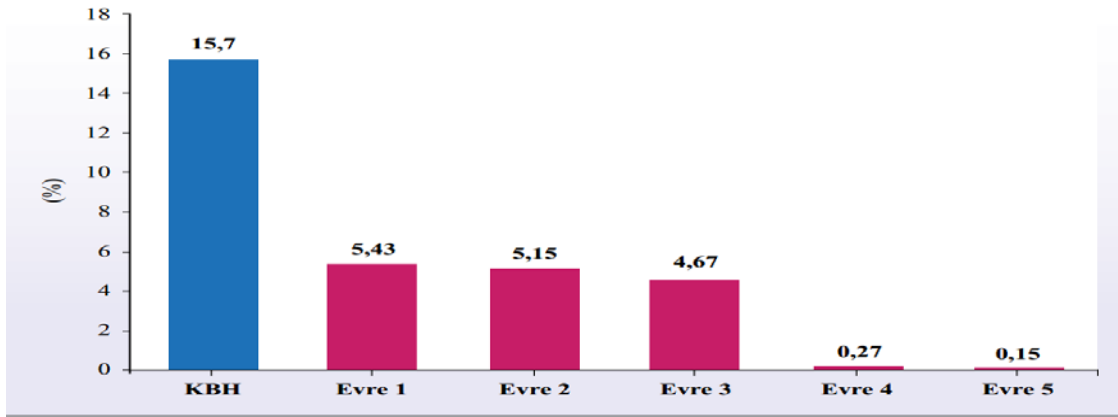
- GFR < 60 ml/dk/1.73 m²

Tablo 1. Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri

Altta yatan nedenin tedavi edilebildiği ve nefron kaybının fazla olmadığı safhadaki bazı hastalarda, kronik değişimlere karşın kalan nefronlar vücudun ihtiyaçlarını karşılayabilir ve böbrek hastalığına bağlı herhangi bir semptom gözlenmez. Diğer yandan KBY çoğu zaman bu süreçte ilerleme gösterir ve süreç içinde hasarlanmamış nefron sayısı giderek azalır. En sonunda hastada KBY'nin biyokimyasal ve klinik bulguları meydana gelir. KBY hastalarının büyük bir kısmında nefron sayısının ciddi düzeyde azalmasına bağlı toksik maddeler kanda birikerek hayatı tehdit edici düzeye gelmektedir. Böbreklerin artık vücudun gereksinimlerini karşılayamaz dereceye gelmesine Son Dönem Böbrek Yetersizliği (SDBY) denir. SDBY evresinde olup tıbbi tedavilere rağmen klinik ve biyokimyasal anormallikleri giderilemeyen hastalarda, devamlı olarak diyaliz veya nakil gibi böbrek yerine koyma tedavilerinden (RRT) herhangi birisinin uygulanması gerekir (18).

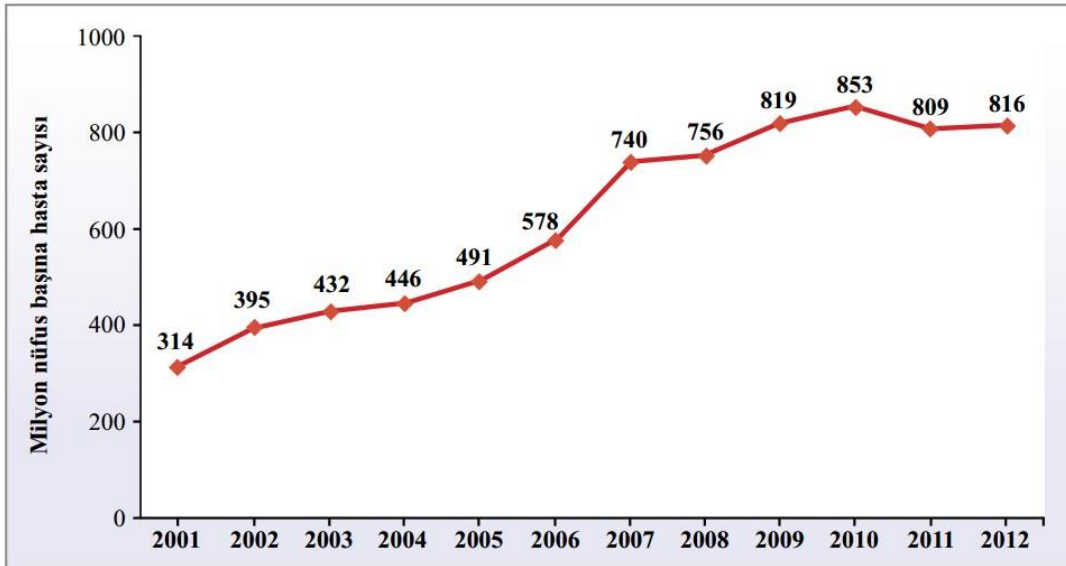
2.1.2 Epidemiyoloji

KBY'nin tüm dünyada özellikle DM, HT gibi kronik hastalıkların yaygınlaşması ile birlikte insidansı artmış ve ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre erişkin popülasyonun yaklaşık % 6'sında Evre 1 ve 2, yaklaşık % 4.5'unda ise evre 3 ve 4 KBY tespit edilmiştir (19). Ülkemizde KBY sıklığını ve etyolojisini araştıran çalışma sayısı sınırlı olup, Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) bu konuda yaptığı 2011 tarihli Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışmasından elde edilen verilere göre ülkemizde KBY sıklığı %15.7 olarak tespit edilmiştir. Evrelere göre dağılımı ise; evre-1 % 5.4, evre-2 % 5.2, evre-3 % 4.7, evre-4 % 0.3 ve evre-5 % 0.2 olarak tespit edilmiştir (şekil 1).



Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda KBY sıklığı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması)

TND böbrek kayıt sistemi verilerine göre Türkiye’de SDBY tanısı almış hastaların sıklığı giderek artmaktadır (şekil 2) (20). CREDIT çalışmasına göre Türkiye’de 30 yaşından küçük bireylerde KBY sıklığı %10’larda iken, 80 yaş üstü bireylerde %55’lere dayanmaktadır. Yine bu çalışmaya göre KBY sıklığı Marmara ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri’nde en yüksek, Akdeniz ve İç Anadolu Bölgeleri’nde ise en düşüktür.



Şekil 2. TND böbrek kayıt sistemi verilerine göre Türkiye’de SDBY sıklığı

2.1.3 Etyoloji

KBY etyolojileri arasında ülkeler arasında farklılıklar olmakla birlikte;

DM, HT, kronik glomerülofritler, kronik interstisyel nefritler, soyaçekimli/doğuştan hastalıklar ve maligniteler başlıca sebepler arasında gösterilmektedir (21). Tablo 2’de KBY’nin en sık sebepleri gösterilmektedir.

PATOLOJİ	ETYOLOJİ
Diyabetik Glomerüloskleroz	Diyabetes Mellitus
Glomerüler hasar (Proliferatif-inflamatuvar olmayan-soyaçekimli)	SLE,Vaskülit,Viral Enfeksiyon, Solid tümör,Alport Sendromu
Damarsal hasar (Büyük-orta-küçük damarlar)	Renal arter darlığı,Hipertansiyon,HÜS
Tübülointerstisyel (TIN-inflamatuvar olmayan)	İnfeksiyon,Taş, NSAIİ,VUR Malignite,Multiple Myelom
Kistik (PKBH-Tuberoskleroz-medüller kistik)	Otozomal Baskın/Çekinik Polikistik Böbrek Hastalığı
Nakil Böbrekte Nefropati (Kronik ret, yineleme, ilaç)	Siklosporin,Takrolimus Glomerüler Hastalıklar

TIN: Tubulointertisyel Nefrit; PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı; SLE: Sistemik Lupus Erimatozus; HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom; NSAIİ: Steroid Olmayan Yangı Giderici İlaç ; VUR: Vezikoüretal Reflü

Tablo 2. KBY’de hastalık oluşumu ve etyoloji

2.1.4 Fizyopatoloji

KBY hastalığına neden olan etyolojiden bağımsız olarak etkilenen nefronlar fibröz doku halini alır, böylelikle nefron sayısı zamanla azalır. Birincil problemin ilerleme hızına göre süresi değişken olmakla birlikte; böbrekler vücudun ihtiyaçlarını karşılayamaz duruma geldiğinde üremik semptomlar oluşmaya başlar. Böbrekler bu süreçte parankiminin önemli bir kısmını kaybedip, nefronlar kritik düzeyde hasara uğradıktan sonra birincil hastalık tamamen iyileşse bile fibröz dokuya dönüşmüş olan nefronlar geri dönüşümsüz olarak kaybedilmektedir. Böbrek fonksiyonları geriye dönüşümsüz şekilde kritik bir düzeyin altına indikten sonra SDBY kaçınılmaz bir hal almaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 15 ml/dak’nın altına indiği zaman SDBY olarak kabul edilir (22).

SDBY'nin histopatolojik incelemesi yapıldığında altta yatan nedenden bağımsız birçok ortak patolojik bulgu saptanmaktadır. Glomerüllerde skleroz, interstisyumda fibröz doku varlığı, lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamasyon görülmesi böbrekteki hasarın kronikleştiğini göstermektedir. Bu bulgulara bakarak birincil olay hakkında bilgi elde edilemez.

İdrar ile günlük atılması gereken yaklaşık 600 mOsm/gün sabit metabolik atık madde bulunmaktadır. Sağlıklı yetişkinlerde bu atık yükün atılımını sağlayan yaklaşık 2 milyon nefron vardır. Parankimal kayıp oluştuğunda skleroza uğramış nefronlar fonksiyon görmediği için, birincil hastalıktan henüz etkilenmemiş nefronların iş yükü artacaktır. İş yükü artan sağlıklı nefronlarda ilk meydana gelen değişiklik, hipertrofide belirginleşme ve her bir nefron başına düşen plazma akımının artmasıdır (hiperperfüzyon). Hiperperfüzyon ile her bir nefronun glomerüler filtrasyonu artar (hiperfiltrasyon). Her bir glomerül kapalı bir sistem gibi düşünüldüğünde, glomerüllere gelen kan hacminin artmasıyla intraglomerüler hipertansiyon görülecektir. Bunun sonucunda glomerül kapillerlerinde endotel hasarı ve mikroanevrizmalar meydana gelir. Endotel hasarı ile koagülasyon aktive olup; intraglomerüler tromboz, fibroz ve glomerüloskleroz oluşmaktadır. Glomerülde skleroz oluştukça sağlam glomerüllerin yükü daha çok artar ve kısır bir döngü oluşur. Glomerüllerde oluşan hücre ve matriks artışı da glomerüloskleroz gelişimine katkı sağlar. Birçok hormon, büyüme faktörleri, lipidler, sitokinler ve vazoaktif maddeler glomerüloskleroz oluşumunda rol oynamaktadır. KBY hastalarının birçoğunda renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu sonucunda Anjiyotensin-2 düzeyi de artış göstermektedir. Anjiyotensin-2 aynı zamanda çok etkili bir büyüme faktörüdür. Yüksek Anjiyotensin-2 düzeyleri glomerüllerdeki endotelial ve mezangial hücrelerin proliferasyonunun artışına neden olmaktadır. Ayrıca dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) salınımını uyatarak glomerüllerde skleroz oluşumunu uyarmaktadır. Bütün bu olaylar neticesinde birincil hastalıktan bağımsız, sadece mekanik ve hormonal olaylar ile böbrek yetersizliği ilerleme gösterebilmektedir (19, 23).

KBY seyri sırasında böbrek yetersizliğinin ilerlemesini hızlandıran bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Sistemik/ intraglomerüler hipertansiyon, diyetteki protein, lipid, fosfor içeriği ve proteinüri ilerleyişi hızlandıran faktörlerin başında gelmektedir (tablo 3)(19). Proteinüri böbrek hastalığının bir göstergesi olmakta birlikte, miktarı ve şiddeti arttıkça değişik mekanizmalarla birincil hastalıktan ayrı bir şekilde böbrek yetersizliğinin ilerlemesini de hızlandırmaktadır. Böbrek yetersizliğinin ilerlemesine yol açan diğer risk faktörleri ise, yaş, cinsiyet, etnik köken ve aile öyküsüdür.

Proteinüri	Metabolik asidoz
Hipertansiyon	Fosfat tutulumu
Altta yatan hastalığın tipi	Yüksek proteinli diyet
Erkek cinsiyet	Sigara içimi
Obezite	Hiperlipidemi
Diyabetes mellitus	

Tablo 3. KBY’ in ilerlemesinde rol oynayan faktörler

2.1.5 Evreleme

KBY’de evreleme, KDIGO 2012 kılavuzuna göre tablo 4’de belirtildiği şekildedir. Belirlenen GFR değerleri normal popülasyondaki genç erişkin bireylerin değerlerine göre düzenlenmiştir. Tek başına G1 ve G2 evresi KBY tanısı koydurmaz. Bu kılavuzda, daha önceki kılavuzlardan farklı olarak evre-3, iki alt gruba ayrılmaktadır ve KDIGO 2012 kılavuzunda evrelemeye albuminüri düzeyleri de eklenmiştir (Tablo 4, 5) (17).

GFR kategori	GFR	Tanım
G1	90-120	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	15	SDBY

GFR: Glomerular Filtrasyon Hızı; SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Tablo 4. KBY evreleri (KDIGO 2012)

Kategori	AIH(mg/24 saat)*	AKO(mg/gr)**	
A1	30	30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	300	300	Ağır derecede artmış

AIH: albumin itrah hızı; AKO: albumin-kreatinin oranı

Tablo 5. KBY’de albuminüri kategorileri

2.1.6 Glomeruler Filtrasyon Hızının Saptanması

KBY evrelemesinde GFR ölçümü serum kreatin düzeyinden daha değerli ve güvenlidir. Normal populasyonda 40 yaşından sonra her yıl yaklaşık GFR’de 1 ml/dk/yıl azalma meydana gelmektedir. GFR, 24 saat idrar toplanarak idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur. Hastalar için gün boyu idrar toplamak zahmetli ve zaman alıcı olup fazla ya da az toplanmasına bağlı hatalar da meydana gelmektedir. Ayrıca kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen durumlar (Simetidin, triamteren, spironolakton, amilorid, probenesid, trimetoprim gibi ilaçlar, diyabetik ketoasidoz, alkolik asidoz v.s) kreatinin klirensi ölçümünü etkilemektedir. Cockcroft-Gault formülü; yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının da göz önünde bulundurulduğu serum kreatinin değerleri kullanılarak GFR hesaplama yöntemidir. Çalışmalarda ölçülen 24 saatlik idrar kreatin klirensi ile korelasyonunun iyi olduğu fakat karaciğer yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kaybı ya da obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermediğinden dolayı önerilmemektedir. Basit ve hızlı bir yöntem olması dolayısıyla klinik pratikte ilaç dozlarının GFR’ye göre revize edilmesinde kullanımı yaygındır (24).

GFR’yi daha doğru hesaplamak için The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasının verileri ile serum kreatinin konsantrasyonu kullanılarak bir formül geliştirilmiştir. Bu formülün $GFR \leq 60$ ml/dk’nın altında gerçek GFR ile daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Buna rağmen yaşlı,

gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği ya da malnutrisyonu olanlarda plazma kreatinin düzeyinde değişiklikler olabileceği için doğru sonuç vermeyebilir. Son zamanlarda serum sistatin C düzeyi'nin erken GFR düşüşlerini tespit etmede daha etkin olduğu tespit edilmiştir.

MDRD formülü kronik böbrek hastalığı nedeniyle hastanede yatan ve ölçülen ortalama GFR değeri 40 mL/dk/1,73 m² olan hastalardan geliştirilmiştir. Bu nedenle benzer özelliklere sahip populasyonlara uygulandığı zaman geçerli olmaktadır. Ortalama 60 mL/dk/1,73 m² ve daha yüksek GFR değerlerine sahip bireylerde yanlış düşük değerlendirmelere neden olmaktadır (25). Bu nedenle daha yüksek, ortalama 68 mL/dk/1,73 m² GFR değerine sahip bireylerde CKD-EPI fomülü geliştirilmiştir. Ancak formülün oluşturulması esnasında az sayıda yaşlı bireyin çalışmaya dahil edilmesi bu formülün dezavantajını oluşturmaktadır (26).

2.1.7 Klinik ve Laboratuar Özellikleri

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dk/1.73m²'nin altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle gece idrara çıkma ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dk/1.73m² olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (Tablo 6). Glomerüler filtrasyon değeri 15ml/dk/1.73m²'nin altına inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, böbrek nakli gibi böbrek yerine koyma tedavilerine ihtiyaç duyar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritm bozulur ve hastalarda gece idrara çıkma başlar. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur ancak hipervolemi, hiponatremi ve hiperkalemiye yatkınlık nedeniyle hastalar yakından takip edilmelidir (27).

Kardiyovasküler Sistem	Cilt bulguları	Gastrointestinal Sistem
Perikardit Perikardiyal efüzyon Hipertansiyon Diastolik disfonksiyon Ateroskleroz Hipotansiyon Ritmdüzensizliği Kardiyomiyopati	Melanozis Tırnak atrofisi Hipotermi Yara iyileşmesinde gecikme Kaşıntı	Bulantı Kusma Gastrit Peptik ülser Kanama Üremik fetör İştahsızlık, kilo kaybı
Merkezi Sinir Sistemi	Endokrin Sistem	Sıvı elektrolit dengesi
Koma Stupor Polinöropati Halsizlik Demans Konvülsiyon Kas güçsüzlüğü Baş ağrısı Uyku bozuklukları Huzursuz bacak sendromu İrritabilite, Kramp Flapping Tremor Konsantrasyon bozukluğu	Amenore İmpotans İnfertilite Bozulmuş glukoz toleransı Libido azalması Gelişme geriliği İkincil Hiperparatiroidizm Renal osteodistrofi Hipogonadizm	Hipovolemi Hiponatremi Hiperpotasemi Hipokalsemi Hiperfosfatemi Metabolik asidoz Hipermağnezemi Hipervolemi
Kemik Mineral sistemi	İmmün Sistem	Hematolojik Sistem
Hiperdinamik kemik hastalığı Osteoporoz Osteomalazi Adinamik kemik hastalığı	Enfeksiyona yatkınlık Kanser insidansında artış Antikor oluşumunda yetersizlik	Anemi Kanama eğiliminde artış Lenfositopeni Trombositopeni
Solunum sistemi		
Pulmoner ödem Plevral efüzyon Üremik akciğer		

Tablo 6. KBY’ de görülen klinik bulgular

2.1.8 KBY Komplikasyonları

Kronik böbrek yetmezliğinin komplikasyonları; kardiyovasküler hastalık (KVH), anemi, hipertansiyon, enfeksiyon, malnütrisyon, dislipidemi, hiperkalemi, asidoz, kemik metabolizması bozuklukları, sıvı ve tutulumuna bağlı hipervolemidir.

- **Anemi:** KBY’de GFR 60 ml/dakika’nın altına düşmeye başlayınca

normokrom normositer anemi görülmeye başlanır (28). Anemi tedavi edilmediği takdirde; kardiyak debide artışa, dokulara oksijen taşınmasında yetersizliğe, sol karıncık hipertrofisine, kalp yetersizliğine, bilişsel ve entelektüel fonksiyonlarda azalmaya neden olmaktadır. Anemi uygun ve yeterli bir düzeyde tedavi edilmezse hastanın yaşam kalitesi kötüleşir, beklenen yaşam süresi kısalmır (29).

- **Dislipidemi:** KBY’de lipid metabolizması bozukluğu sık görülen problemlerden biridir. KBY’ de yüksek trigliserid (TG) ve düşük HDL düzeyleri görülürken, total kolesterol düzeyleri genellikle normaldir. Hipertrigliseridemi yüksekliğinin temel nedeni, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), lipoprotein lipaz tarafından yıkılmasındaki bozukluk olduğu düşünülmektedir (30).
- **Metabolik Asidoz:** SDBY gelişmesiyle fosfat, sülfat ve diğer organik asitlerin vücutta birikimine bağlı artmış anyon açığı olan metabolik asidoz meydana gelmektedir. Metabolik asidoz gelişimi hiperkalemiyi ağırlaştırır, hidrojen iyonlarının tamponlandığı kemiklerden kalsiyum kaybını hızlandırır ve protein yıkımını artırır (31).
- **Hiperkalemi:** KBY’de GFR’in 15 mL/dakika altına düşmesi, idrar miktarının 400 mL/gün’den daha az olması, potasyumdan zengin diyet, RAS’ı engelleyen ilaç kullanımı, DM gibi hipoaldesteronizm yapan hastalıklar, birincil olarak böbrek medullasını tutan hastalıklar hiperkaleminin başlıca nedenlerini oluşturmaktadır (32).

- **Kemik ve Mineral Metabolizması:** KBY’de kalsiyum, fosfat, magnezyum, paratiroid hormon (PTH) ve D vitamini metabolizma bozuklukları ile üremik ortamın diğer faktörleri sonucunda renal osteodistrofi olarak adlandırılan kemiğin karmaşık bozuklukları meydana gelmektedir. Renal osteodistrofi olarak adlandırdığımız karmaşık kemik bozukluğu içerisinde osteitis fibroza, osteomalazi, dinamik kemik hastalığı, osteopeni, osteoporoz ve miks renal osteodistrofi bulunmaktadır. Serum kalsiyumu ile fosfor çarpımının >55 olduğu bazı hastalarda metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkmaktadır (33).

2.1.9 KBY Hastalarında Tedavi

Diyaliz tedavisi uygulanmayan koruyucu süreçteki bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır(34):

- 1) Böbreklerin fonksiyonel rezervinin doğru bir şekilde saptanması.
- 2) Böbreklerin fonksiyonel kapasitesini düşüren geri dönüşümlü nedenlerin düzeltilmesi.
- 3) Böbreklerin fonksiyon kaybının ilerlemesinin durdurulması veya yavaşlatılması.
- 4) Üremik komplikasyonların önlenmesine yönelik tedavi ile yaşam süre ve kalitesinin artırılması.
- 5) Altta yatan hastalığın tedavisi.

Klinik pratikte glomerüler filtrasyon değerini saptamak için sıklıkla kreatinin klirensi kullanılır ve kreatinin klirensi böbreklerin fonksiyonel rezervi hakkında bilgi verir. Renal arter darlığı, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner tıkanma, reflü, infeksiyon, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, nefrotoksik maddelerin kullanımı (NSAİ, kontrast madde, sisplatin, vankomisin v.s), hiperürisemi, hiperkalsemi, hipokalemi, hiperkalemi, metabolik asidoz gibi faktörler böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açabilen nedenlerdendir.

KBY’de yaşam süresini etkileyen en önemli komplikasyonlardan biri sıvı elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle sıvı elektrolit dengesinin sağlanması önem arz etmektedir. KDIGO çalışma grubuna göre nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalı ve dozları ayarlanmalı, malnütrisyon önlenmeli, anemi kontrol altına alınmalı, kardiyovasküler riskler azaltılmalı, üremi kontrol altına alınmalı ve komplikasyonlarına yönelik tedaviler verilmeli ve aşılama yapılmalıdır. Erken evre KBY’ de diyabetin kontrolü önemli yer teşkil etmektedir ancak ilerlemiş KBY ve SDBY’de hipoglisemiden kaçınmak için glisemik hedefler gevşetilebilir (35). Tablo 7’de KBY’nin ilerlemesini engelleyebilecek önlemler özetlenmiştir.

Diyet	✓ Protein kısıtlaması: 0.6-0.75gr/kg/gün ✓ Tuz kısıtlaması: 60-89mmol/gün (4-6gr sodyum klorid)
Kan Basıncı Kontrolü	✓ Kan Basıncı<130-135/80-85 mmHg altında tutulmalı ✓ Kan basıncı kontrolü sağlanamazsa sırasıyla; diüretik, ACE-ARB ve/veya kalsiyum kanal blokörü, alfa ve/veya beta blokör eklenmeli
Proteinüri	✓ ACEİ ya da ARB eklenmeli
Kan Şekeri Kontrolü	✓ HbA1c %7-8
Hiperlipidemi	✓ Total kolesterol<200mg/dl ✓ LDL kolesterol<100mg/dl
Sigara	✓ Sigara içimi yasaklanmalı

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjiotensin reseptör blokörü; LDL: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein

Tablo 7. KBY’de İlerleme Hızını Yavaşlatacak Önlemler

SDBY hastalarında ise erken evrelerde uygulanan tedaviler yetersiz kaldığından dolayı hastalara böbrek yerine koyma tedavi (RRT) seçeneklerinden birini uygulamak gerekmektedir. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli SDBY tanılı hastalardaki böbrek yerine koyma tedavilerini oluşturmaktadır. GFR 10 ml/dk/1.73 m² olduğunda diyaliz tedavisi gündeme gelmelidir. Bazı çalışmalar üremik semptomları olmayan iyi seçilmiş hastalarda GFR 7 ml/dk/1.73 m²’ye yaklaşıncaya kadar diyaliz tedavisinin ertelenebileceğini söylemektedir. Üremik semptomlar, diüzeze yanıtsız volüm yükü ve refrakter hiperkalemi GFR 10-15 ml/dk/1.73 m² ile birlikte olursa artık diyaliz kaçınılmazdır (36).

2.2 KBY HASTALARINDA KARDİYOASKÜLER HASTALIKLAR

2.2.1 Kardiyovasküler Morbidite ve Mortalite

Kardiyovasküler hastalıklar, KBY hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. KBY hastalarında tüm ölümlerin yaklaşık %50’sinden, hastaneye yatışların ise %20’sinden KVH sorumludur.

SDBY hastalarında uygulanmakta olan HD tedavisi sağkalım üzerinde belirgin olumlu etki yapmakla beraber, yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %50’sinin kardiyak nedenlerle kaybedilmesi, kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri konusuna olan ilgiyi arttırmıştır (37). Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en sık mortalite nedeni olup KBY hastalarındaki mortalitenin normal popülasyona oranla artmış olmasının da en önemli sebebidir (38). Kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında akut miyokard infarktüsü, disseksiyon, ritm düzensizliği, inme ve ani kardiyak durma yer almaktadır. Tüm kardiyak ölümlerin %20’sinin etyolojisini akut miyokard enfarktüsü oluşturmaktadır. Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan evre 1 hastalarda 9.2-14/1000 hasta iken hafif orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta, SDBY yetersizliği bulunan hastalarda da 380/1000 hasta

düzeylerine çıkmaktadır. SDBY hastalarında KAH ve konjestif kalp yetmezliği sıklığı %40 civarında görülürken, sol karıncık hipertrofi sıklığı %75 civarında seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda diyaliz öncesi kalp yetersizliği, KAH ve MI öyküsü olanlarda diyaliz tedavisi gördüğü süreçteki mortaliteyi 2-3 kat arttırmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre aslında KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu ve böbrek yerine koyma tedavilerine rağmen bu riskin artarak devam ettiğini göstermektedir (39, 40).

Günümüzde böbrek yerine koyma tedavisindeki gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalık gelişme riski, SDBY hasta grubunda genel popülasyona oranla 10-20 kat daha fazladır. HD hastalarında görülen kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin çoğundan ani kardiyak durma sorumlu tutulmaktadır. Buna yol açan etkenler incelendiğinde KAH, LVH, kalbin azalmış perfüzyon rezervi, ritm düzensizlikleri, özellikle HD esnasında ve sonrasında oluşan elektrolit değişimleri ve vücut sıvı dengesinde oluşan ani anormalliklerin neden olduğu düşünülmektedir.

2.2.2 KBY'de Kardiyovasküler Risk Faktörleri

KBY hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri; klasik kardiyovasküler risk faktörleri ve yeni tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörleri şeklinde Tablo 8 ve Tablo 9'da gösterilmiştir (41, 42).

İleri yaş	Aile öyküsü
Erkek cinsiyet	Sol karıncık hipertrofisi
Düşük HDL kolesterolü	Artmış LDL kolesterolü
Diyabet	Hipertansiyon
Sigara	Diyaliz süresi
Fiziksel inaktivite	Menapoz

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

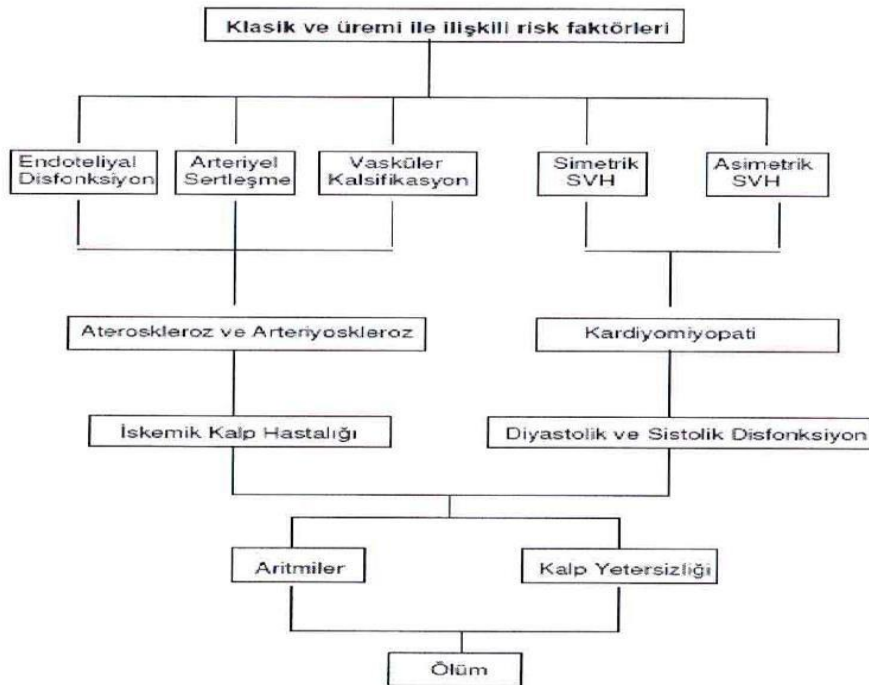
Tablo 8. Klasik kardiyovasküler risk faktörleri

Albüminüri	Hiperhomosisteinemi
Lipoprotein a ve Apo a izoformları	Lipoprotein artıkları
Anemi	Anormal Ca/P metabolizması
Ekstraselüler sıvı volüm fazlalığı	Elektrolit dengesizlikleri
Oksidatif stres	İnflamasyon (C-reaktif protein)
Malnütrisyon	Trombojenik faktörler
NO / endotelin dengesinde değişim	Uyku bozuklukları
İyatrojenik aşırı demir birikimi	Karnitin eksikliği

Tablo 9. Yeni tanımlanan kardiyovasküler risk faktörleri

2.2.3 Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi

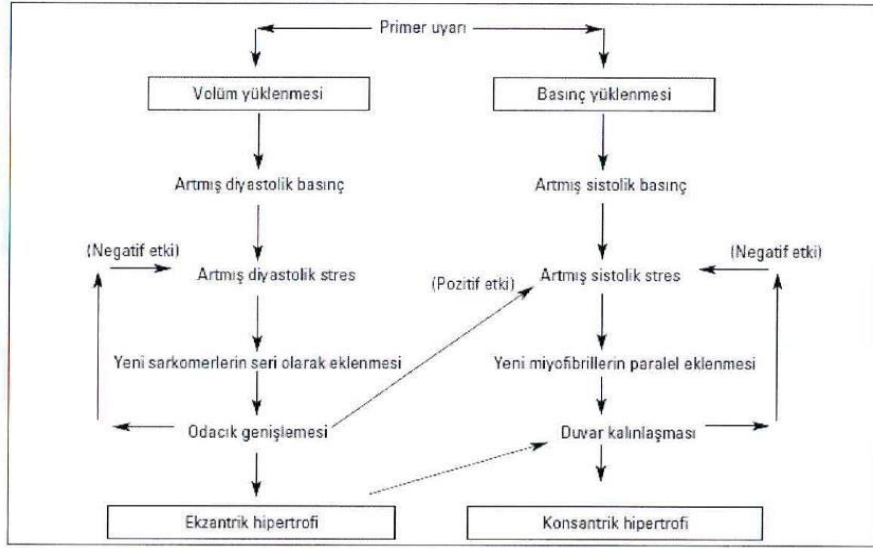
KBY’de kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesinde kardiyak ve damarsal patolojiler olmak üzere birbiriyle bağlantılı iki süreç mevcuttur. Bu patolojilerin birbiri ile ilişkisi Şekil 3’te gösterilmiştir.



Şekil 3. KBY’de kardiyovasküler hasarın oluşum mekanizması

Glomerüler hasarın ilerlemesi ile birlikte, bariz ödem bulguları olmasa bile sıvı yüklenmesine bağlı ekstrasellüler sıvı hacmi genişler. KBY hastalarında meydana gelen bu hipervolemiye bağlı sempatik sistemin aşırı aktivasyonu ve RAAS artışı meydana gelir. Bu sistemlerin aşırı aktivasyonu sonucu tabloya sistemik vazokonstrüksiyon da eklenir. Hipervolemi ve buna bağlı gelişen sistemik vazokonstrüksiyon hipertansiyonun ana etkenlerini oluştururlar. Oluşan basınç ve hacim yükü miyokardiyal iş yükünü arttırarak sol karıncık hipertrofisi (LVH) gelişmesine neden olur. Başlangıçta LVH yararlı bir mekanizma iken zaman içerisinde devamlı basınç ve hacim yüklenmesi karşısında yetersiz kalır. İlerlemiş LVH olgularında iş yükü artan miyositler daha fazla enerji ihtiyacı duyar ancak yeterli perfüze olamayan miyokardda miyosit ölümü gelişir. Sağlam kalan miyositlerdeki iş yükü ve enerji ihtiyacı daha da artar. Tedavisiz kalan olgularda bu kısır döngü kardioskleroz ve dolayısıyla kalp yetmezliği oluşumuna neden olur.

LVH olgularında konsantrik ve ekzantrik olmak üzere iki tip hipertrofi gelişmektedir. Konsantrik hipertrofi; basınç yüklenmesi sonucu kavite hacminde değişim olmadan veya hafif azalma ile birlikte duvar kalınlaşması şeklindedir. Ekzantrik hipertrofi ise volüm artışı (hipervolemi) ile kavite hacminde genişleme ve bununla orantılı duvar kalınlaşması şeklindedir (43). Hipervolemi ile oluşan ekzantrik hipertrofide diyastol sonu karıncık içi basınç artışı olmakta, buna bağlı olarak karıncık duvarındaki gerilim artmaktadır. Karıncık içi basınçta yükselme, diyastol esnasında kanlanan koroner arterlerin perfüzyonun azalmasına sebebiyet verir. Böylece bir yandan hipertrofi nedeniyle miyositlerin iş yükü artışı ve enerji ihtiyacı artmışken, diğer taraftan diyastolde karıncık içi basınç artışına bağlı perfüzyon bozukluğu görülür. Hipervoleminin sürekliliği durumunda karıncık duvar kalınlaşması artmaya devam eder ve zamanla karıncık içi kavitede azalma meydana gelerek konsantrik hipertrofiye dönüşür (Şekil 4).



Şekil 4. Sol karıncık hipertrofisi patofizyolojisi ve hipertrofi paternleri

KBY hastalarında damarsal hasar oluşumu ateroskleroz ve damar kalsifikasyonu şeklindedir. Ateroskleroz süreci plak formasyonu veya aterom oluşması ile kendini gösterir. Endotel hasarının başlangıcından sonra damar düz kaslarının proliferasyonu ve damar intimasında biriken depozitler, yağlı çizgi ve plak formasyonunu meydana getirerek intimada ateromlar oluşturur. Ateroskleroz sistolik kan basıncı ve nabız basıncı yüksekliğine sebep olur (44).

KBY’de medial arter kalsifikasyonu kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir göstergesidir. Damar kalsifikasyonu arter duvarını sertleştirir, sol karıncık hipertrofisine ve kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olur. Damar kalsifikasyonları koroner arterler, miyokard ve kalp kapaklarında oluşabilmekte, bu kalsifikasyonlara bağlı kardiyovasküler mortalitede artış olmaktadır (45). Hastalarda koroner arterlerde kalsifikasyon oluşursa iskemik kalp hastalıkları görülürken, kalp ileti sistemindeki kalsifikasyonlar nedeniyle ciddi ritm düzensizlikleri, miyokardın kalsifikasyonu ile LVH, sistolik ve diyastolik disfonksiyon görülmektedir (46).

2.2.4 KBY Hastalarında Koroner Arter Hastalığı

KBY hastalarının yaklaşık %40'ında koroner arter hastalığı mevcuttur (47). Yapılan bir çalışmada SDBY hastalarının akut miyokard infarktüsü (AMI) geçirme riskinin yılda %10, ani ölüm gelişme oranının %9 olduğu tespit edilmiştir (48). AMI öyküsü olan SDBY hastalarının yaşam sürelerinin genel nüfusa oranla belirgin oranda düşük olduğu bilinmektedir (49). Hastalarda KAH gelişiminde rol oynayan aterosklerotik faktörler arasında karbonhidrat ve lipid anormallikleri, glukoz intoleransı ve insülin direnci, hipertansiyon, damar kalsifikasyonları, hiperkoagülasyon, artmış fibrin ve trombosit birikimi, azalmış nitrik oksit, artmış endotelin düzeyi yer almaktadır (50).

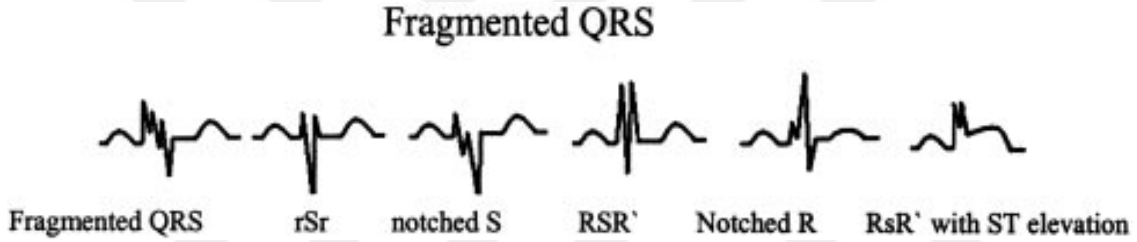
Diyaliz sırasında gelişen göreceli hipovolemi, sol karıncık diyastol sonu basıncını düşürerek atım volümünü azaltır, hipotansiyon ve taşikardi gelişimine yol açar. Azalmış sistemik diyastolik basınç ve diyastol süresindeki kısalma koroner perfüzyonun bozulmasına neden olur. Diyalizin tetiklediği hipoksi, elektrolit bozuklukları, artmış katekolaminler, hipotansiyon ve taşikardi miyokarda oksijen sunumunda azalmaya ve miyokardın oksijen ihtiyacında artışa neden olur (51).

National Kidney Foundation, KBY hastalarında KAH tedavisinin böbrek fonksiyonları normal olan popülasyonla aynı olması gerektiğini belirtmektedir (52). Tedavide risk faktörlerinin azaltılması, antitrombosit tedavi, agresif lipid düşürücü tedavi, kan basıncı kontrolü, aneminin düzeltilmesi ve gerektiğinde koroner revaskülarizasyon önerilmektedir. Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti sonrası yeniden darlık oluşma riski bu hastalarda oldukça yüksek bulunmuştur. Sebep olarak daha fazla ilerlemiş ateroskleroz ve artmış protrombotik risk olduğu belirtilmiştir (51). Akut MI nedeniyle primer anjiyoplasti yapılan hastalarda kreatinin klirensindeki azalmanın erken ve geç dönemde yaşam süresine olumsuz etki ettiği saptanmıştır (53). Çalışmalar koroner revaskülarizasyonda stent yerleştirilmesinin anjiyoplastiye oranla daha iyi sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (54).

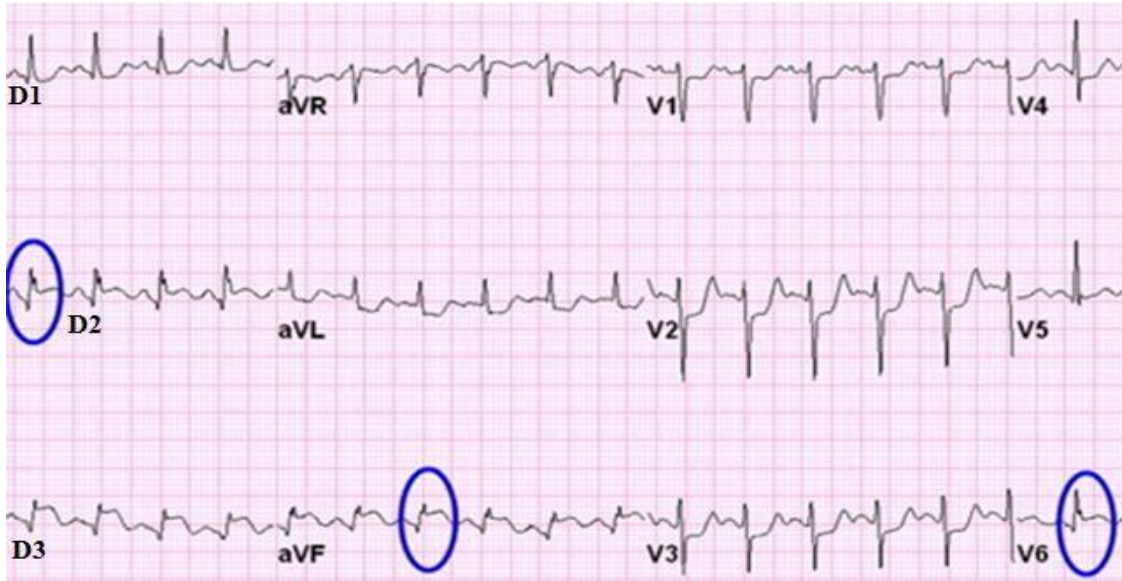
2.3 FRAGMENTE QRS (fQRS):

2.3.1 Fragmente QRS nedir

Fragmente QRS (fQRS) standart 12 derivasyonlu EKG’de yakın bir dönemde Das M ve arkadaşları tarafından kapsamlı olarak tanımlanmıştır (55). Fragmente QRS standart 12 derivasyonlu EKG’de QRS süresi 120 msn’nin altında iken ve Q dalgasına bakılmaksızın ana koroner arter bölgesine karşılık gelen ardışık 2 derivasyonda farklı RSR' paterni olması olarak tanımlanmaktadır. Bunlar ek R dalgası (R'), R ya da S noktasının dip kısmında çentiklenme veya birden fazla R' dalgası (fragmentasyon) varlığı olarak belirtilmiştir. (Şekil 5). Akut STEMİ sürecinde fQRS gelişebilir (Şekil 6).



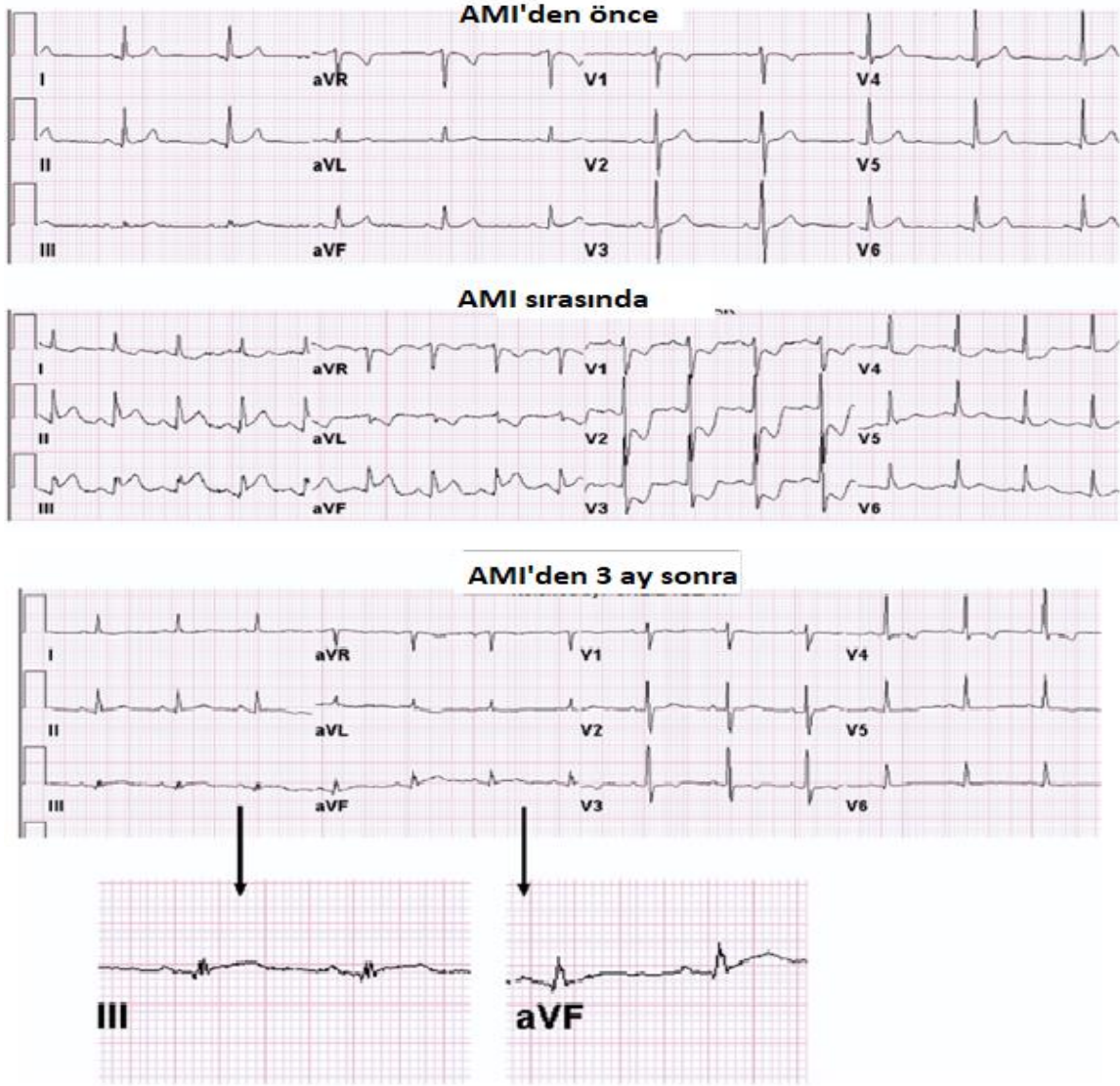
Şekil 5. Fragmente QRS (fQRS): RSR' paterni ve varyantları



Şekil 6. İnferior miyokard infarktüsü sırasında gelişen fQRS paterni.

2.3.2 Fragmente QRS'in Kardiyak Olaylar İle İlişkisi

Koroner arter hastalığında fQRS varlığının miyokardiyal skar ve nekroz dokusu ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda ritm düzensizliği dahil istenmeyen kardiyak olayların ve mortalitenin arttığı geniş ölçekli pek çok çalışmada gösterilmiştir(56-60). Ayrıca fQRS varlığı STEMI tanısında duyarlılığı oldukça yüksek ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak bulunmuştur (59-63). EKG'de fQRS varlığı miyokardiyal hasarın bir belirteci olarak kabul edilmektedir (64).



Şekil 7. Kronolojik elektrokardiyogramlar (EKG'ler), inferior miyokard

infarktüsünden (orta EKG) önce normal QRS morfolojisini (üst EKG) ortaya koymaktadır. Miyokard enfarktüsünden 3 ay sonra DIII ve aVF'de fragmente QRS (fQRS).

Geçmişteki küçük çalışmalarda ve bilgisayar modellerinde miyokardiyal skar dokusunun; homojen olmayan miyokard aktivasyonu ve purkinje liflerinde ileti gecikmesine neden olarak QRS morfolojisini değiştirdiği ve standart EKG'de QRS çentiklenmelerine (fQRS) sebep olabileceği düşünülmüştür (65,66).

Reddy ve arkadaşları tarafından Nisan 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada fQRS; QRS süresi 120 milisaniye altında iken farklı QRS morfolojilerinin olması şeklinde tanımlanmıştır (67). Çalışmada sol karıncık anevrizması olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hastaların EKG'lerinde sol derivasyonlarda (DI, AVL, V3-V6) fQRS morfolojileri aranmıştır. Fragmente QRS'in sol karıncık anevrizmasını göstermede ki duyarlılığı %94,5 özgüllüğü ise %50 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın hemen ardından Das ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada fQRS kapsamlı olarak ele alınmış, koroner arter hastalığı tanısı bilinen veya şüphelenilen, MPS (miyokard perfüzyon sintigrafisi)'de skar tespit edilmiş 479 hastanın dahil edildiği çalışmada fQRS varlığı ile skar dokusu arasındaki ilişki incelenmiştir (55). Fragmente QRS standart 12 derivasyonlu EKG'de QRS süresi 120 milisaniye altında iken ve Q dalgasına bakılmaksızın ana koroner arter bölgesine karşılık gelen ardışık 2 derivasyonda ek R dalgası (R'), S noktasının dip kısmında çentiklenme, birden fazla R' dalgası (fragmentasyon) varlığı olarak belirtilmiştir (Şekil 3).



Şekil 8. Das ve arkadaşları tarafından tanımlanan fQRS paternleri

2.3.3 Koroner Arter Hastalığı Dışı Kardiyak Hastalıklarda Fragmente QRS Varlığının Önemi

Fragmente QRS'nin koroner arter hastalığı için özgül olmadığı düşünülmektedir. Koroner arter hastalığı dışı diğer pek çok kardiyak hastalıkta, miyokardiyal hasara ve sonuç olarak da nekroz ve skar dokusuna yol açarak karıncıkta homojen olmayan aktivasyon yolu ile fQRS oluşumuna neden olabileceği kabul edilmektedir.

İskemik olmayan kardiyomiyopati hastaları ile ilgili yapılan çalışmalarda fQRS varlığı, bu hastalarda kardiyak Manyetik Rezonans görüntüleme (MR) ile tespit edilen skar dokusunu öngörebildiği tespit edilmiştir (68).

Michael MA ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada biricil ve ikincil profilaksi amacı ile yerleştirilebilen kardiyoversiyon defibrilatörü takılmış 105 iskemik olmayan kardiyomiyopati hastası incelenmiş ve hastalar aritmik olaylar ile mortalite açısından ortalama 22 ay takip edilmiştir (69). Fragmente QRS saptanan hastalarda fQRS saptanmayan hastalara oranla aritmik olaylar daha fazla bulunmuş ancak mortalite ile ilişki bulunamamıştır.

Brugada Sendromlu hastaların incelendiği bir çalışmada fQRS varlığının bu hastalarda yüksek riskli senkopları ve ventriküler fibrilasyon gelişimini öngörebildiği saptanmıştır. Bu nedenle fQRS varlığının Brugada Sendromlu hastalarda risk sınıflamasında yol gösterebileceği düşünülmektedir (70).

Peters S. ve arkadaşları tarafından aritmojenik sağ ventriküler displazisi-kardiyomiyopatisi tanımlı 207 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada fQRS varlığının epsilon dalgası gibi yüksek tanısal değere sahip olduğu gösterilmiştir (71).

Yakın zamanda Yüce M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fQRS varlığının mitral darlığının ciddiyeti ve artmış pulmoner arter basıncını göstermede yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (72).

Sonuç olarak miyokardın homojen olmayan aktivasyonu ve purkinje liflerinde ileti gecikmesine bağlı olarak oluşan fQRS, miyokardiyal nekroz dokusunu göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir. Buna ek olarak KAH dışında da fQRS varlığı önemli prognostik bilgiler verebilmektedir. Fragmente QRS varlığı istenmeyen kardiyak olaylar ve mortalite ile ilişkilidir. Bu alanda bilgiler sınırlı olduğu için geniş ölçekli yeni

çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.4 KBY ve Diyaliz Hastalarında fQRS ile Kardiyak Olay ve Mortalite İlişkisi

Fragmente QRS'nin koroner arter hastalığı için özgül olmadığı düşünülmektedir. Koroner arter hastalığı dışı diğer pek çok kardiyak hastalıkta da görülmektedir. Ancak KBY olan ve hemodiyalize giren hastalarda fQRS'in kardiyak olay ve mortalite ile ilişkisini anlatan çok az yayın bulunmaktadır.

Torman A. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada fQRS insidansının KBY evresi ile ilişkili olduğunu bulmuşlar. Aynı zamanda fQRS(+) olan grupta karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyon skoru daha yüksek saptanmış. fQRS(+) olan hastalarda artmış karotis intima media kalınlığı KBY'li hastalarda artmış subklinik aterosklerozun göstergesi olarak kabul edilmektedir (73).

Adar A. ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada LVEF korunmuş KBY'li hastalarda fQRS sıklığı %60 olarak saptanmıştır. Subklinik sol karıncık disfonksiyonu olan KBY'li hastaların normal sol karıncık fonksiyonu olan hastalara kıyasla EKG'de önemli ölçüde daha yüksek fQRS yaygınlığı saptanmıştır. EKG'de fQRS varlığı bağımsız olarak subklinik sol karıncık disfonksiyonu ile ilişkilidir (74).

Güçlü A. ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada hemodiyaliz hastalarında fQRS(+) olanlarda olmayanlara göre daha fazla aort darlığı ve sol karıncık disfonksiyonu saptanmış. EKG'de fQRS varlığı bağımsız olarak Aort darlığı ile ilişkilidir. fQRS varlığı hemodiyaliz hastalarında risk sınıflandırılması için kullanılabilir (75).

Liu P. ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada KBY olan 310 hasta incelenmiş olup fQRS sıklığı %30.2 olarak saptanmış. KBY evrelemesinden bağımsız olarak fQRS tüm KBY'li hastalarda yaygın olarak saptanmış. EKG'de fQRS inferior derivasyonlarda (%53.19) anterior ve lateral derivasyonlara göre daha sık saptanmış. fQRS(+) olan hastalarda koroner arter hastalığının sıklığı anlamlı derecede daha yüksek saptanmış (p-değeri:0.018). Aynı zamanda önemli ölçüde daha yüksek PTH seviyesi bulunmuş (p-değeri:0.015). LVEF'da önemli ölçüde daha düşük saptanmış (p - değeri:0.037) (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

“Hemodiyaliz Hastalarında Elektrokardiyografide Fragmante QRS Varlığının Kardiak Olay ve Mortalite ile İlişkisi” çalışması etik kurul 03.02.2020 tarihli 5005-GOA dosya numarası ile onaylanmıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı’nda 2008-2020 yılları arasında son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize giren 101 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

18-85 yaş arasında olan, çalışmaya dahil olmayı kabul eden ve klinik verileri eksiksiz olan hastalar araştırmaya dahil edilecektir.

Birbirini takip eden iki derivasyonda R ya da S dalgasında çentikleşme ya da ek R dalgası varlığı fQRS olarak kabul edilecek.

Evre 5 KBY nedeniyle hemodiyalize başlanan hastalarda diyalize başlanması sonrasında 1. ay ve 6. ayda yeniden EKG çekilerek fQRS varlığı bakılacak.

3.3. Elektrokardiyografik İnceleme

Fragmante QRS (fQRS), ana koroner arter bölgesine karşılık gelen ardışık 2 derivasyonda ki QRS morfolojilerinin farklı RSR' paterni içermesi olarak tanımlandı. Bu farklı morfolojiler ek R dalgası (R') ya da S dalgasının dip kısmında çentiklenme ya da birden fazla R' dalgası (fragmentasyon) bulunması olarak kabul edildi.

3.4. Biyokimyasal Veriler

Hastalara ait biyokimyasal veriler, ISO EN standardizasyonuna göre 15189 nolu akreditasyonu bulunan DEU Hastanesi merkez laboratuvarından elde edilmiştir.

3.5. İstatiksel Analiz

Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise median (minimum-maksimum) olarak belirlendi. Fragmente QRS olan ve olmayan gruplar arasında kategorik ve sayısal değişkenlerin kıyaslaması için sırasıyla ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Gruplar arasında sağkalım analizi log-rank testi ve Kaplan-Meier eğrileri ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 22.0 kullanıldı, p değeri <0.05 olması halinde bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi alan 101 (38 kadın ve 63 erkek) hasta çalışmaya alındı. Ortalama yaş 70.9 ± 12.6 yıl. Kronik böbrek yetmezliğinin sebebi en çok %36 ile diabetes mellitus olurken onu sırasıyla hipertansiyon %29 ve kronik glomerulonefrit %9 izledi.

Hastaların 44'ü (%43.5) sigara kullanmaktaydı. Ortalama hemodiyaliz süresi 74.0 ± 52.3 ay olarak tespit edildi.

Hastaların 39'unun EKG'sinde fQRS morfolojisi saptandı. 27 hastada izleme başlanan ilk EKG'de fQRS saptanırken; 12 hastada hemodiyaliz tedavisinin başlangıcında fQRS olmayıp izlemde fQRS ortaya çıktı. Çalışmamıza alınan hastaların %42.5'de kardiyovasküler olay izlendi. Kardiyovasküler olay görülme oranı fQRS(+) saptanan grupta %74.07, fQRS(-) saptanan grupta %31.8 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). 36 hastanın (%36) koroner arter hastalığı olduğu not edildi. İzlemde 10 hasta (%12.5) Akut miyokard infarktüsü geçirdiği gözlemlendi. Bu 10 hastanın 6'sında (%60) EKG'de fQRS tespit edildi. İzlemde 32 hastada mortalite saptandı ve bunların 11'inde (%34.4) EKG'de fQRS olduğu gözlemlendi.

Kt/V oranı 1.4 ± 0.3 olup; fQRS(+) olan hasta grubunda 1.2 ± 0.3 , fQRS(-) olan hasta grubunda 1.4 ± 0.3 (p-değeri 0.064) olarak saptandı. Serum sodyum düzeyi fQRS(+) olan hastalarda 136.2 ± 3.6 mmol/L saptanmış olup fQRS(-) gruba göre daha düşüktür ($p < 0.001$).

Ortalama LDL düzeyi 106.7 ± 34.3 mg/dl idi. Çalışmaya alınan hastalara yapılan EKO'da LVEF fQRS(+) olan grupta 53.1 ± 13 , fQRS(-) olan grupta 60.1 ± 6 (p-değeri: 0.024) olarak tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastalara yapılan EKO'da LVEF fQRS(+) olan grupta 53.1 ± 13 , fQRS(-) olan grupta 60.1 ± 6 (p-değeri: 0.024) saptandı.

Değişkenler	Bütün Hastalar	FQRS (+)	FQRS (-)	p-değeri
Yaş, yıl, mean ± SD	70.9±12.6	72.5±10.9	70.3±13.1	0.473
Kadın cinsiyet n, %	38 (%37.6)	8 (%21)	30(%79)	0.316
Sigara, n, %	44 (%43.5)	15 (%34)	29 (%66)	0.168
KBY-etyoloji, n, %				
DM	37 (%36)	12 (%46)	25 (%33)	0.518
HT	30 (%29)	10 (%38)	20 (%26)	0.152
GN	9 (%9)	1 (%3.8)	8 (%10.6)	
ODPBH	9 (%9)	1 (%3.8)	8 (%10.6)	
Diğer	16 (%15)	2 (%7.9)	14 (%18.6)	
Hemodiyaliz süresi, ay, mean ± SD	74.0±52.3	76.6±70.7	73.0±44.2	0.640
İnterdialiktik kilo alımı	1.53±0.9	1.8±0.8	1.4±0.9	0.97
HD öncesi sistolik kan basıncı	127.7±25.1	134.9±21.6	125.7±25.8	0.163
HD sonrası sistolik kan basıncı	126.9±18.5	129.6±17.3	126.1±18.9	0.443
Kalp hızı	74.8±13.2			0.175
Kt/V	1.4±0.3	1.2±0.3	1.4±0.3	0.064
Paratiroid hormon (pg/ml)	364.1±333.4	338.9±419	373.3±298.9	0.304
Kalsiyum (mg/dl)	8.9±0.6	9.08±0.7	8.87±0.6	0.228
Fosfor (mg/dl)	4.5±1.2	4.5±1.3	4.5±1.2	0.684
Albumin (mg/dl)	4.1±3.5	3.8±0.5	4.2±4.1	0.860
LDL (mg/dl)	106.7±34.3	99.3±37.7	109.5±32.8	0.053
HDL (mg/dl)	37.9±10.4	38.3±13.1	37.8±9.3	0.866
Total Kolesterol(mg/dl)	171.6±45.4	167.6±50.1	173±44	0.350
Trigliserid (mg/dl)	177.9±98.3	170.3±99.4	180.6±98.5	0.618
Ferritin (ng/ml)	658±579	490.5±550	716.9±582.3	0.046
CRP(mg/L)	19.1±29.2	13.8±26.2	21±30.1	0.099
Sodyum (mmol/L)	138±3.7	136.2±3.6	138.7±3.5	<0.001
Potasyum(mmol/L)	4.8±0.7	4.7±0.7	4.89±0.7	0.318
Hemoglobin (g/dl)	11.2±1.5	11±1.9	11.2±1.3	0.309
Nötrofil (10 ³ /ul)	4.6±2.5	5.4±2.9	3.8±1.5	0.051
Lenfosit (10 ³ /ul)	5.6±2.5	5.1±2.9	5.8±2.4	0.373
Trombosit (10 ³ /ul)	195±62.2	202±56	192±64	0.412
LVEF (%)	58.3±8.8	53.1±13	60.1±6	0.024
Sol Atrium (cm)	4.0±0.6	4.3±0.8	3.9±0.5	0.083
IVS (mm)	12.5±1.8	12.9±2.1	12.4±1.7	0.585
KVS olay, %	42.5%	74.07%	31.08%	<0.001
Mortalite %	31.6%	42.3%	28.3%	0.190

Tablo 10. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	OR	p-value	OR	p-değeri
Yaş	1.03 (0.99-1.06)	0.072	1.03 (0.99-1.07)	0.156
Diabetes mellitus	2.10 (0.92-4.79)	0.077	2.08 (0.75-5.78)	0.159
Sigara	4.19 (1.64-10.69)	0.003	3.99 (1.46-10.93)	0.007
fQRS	6.34 (2.35-17.08)	<0.001	5.84 (1.88-18.18)	0.002

Tablo 11. Kardiyak olay ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi

Araştırmamızda lojistik regresyon analizinde kardiyak olay ile sigara kullanımı ve EKG’de fQRS varlığının ilişkisi değerlendirildi. Sigara kullanımının bu hasta grubunda 3.99 kat kardiyak olay gelişim sıklığını arttırdığı tespit edildi. Yine hasta grubumuzda fQRS varlığı kardiyak olay gelişim riskini 5.84 kat arttırdığı gözlemlendi.

Değişkenler	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	HR	p-value	HR	p-değeri
Yaş	1.06 (1.02-1.09)	0.001	1.05 (1.01-1.09)	0.009
Sigara	2.07 (0.97-4.39)	0.060	1.25 (0.50-3.02)	0.615
Hemoglobin	0.74 (0.59-0.92)	0.008	0.70 (0.55-0.89)	0.003
Plazma sodyum	0.87 (0.78-0.97)	0.010	0.93 (0.80-1.08)	0.326
Serum albumin (her 1 g/dl artış)	0.42 (0.24-0.72)	0.002	0.88 (0.37-2.07)	0.762
LDL-kolesterol	0.98 (0.97-0.99)	<0.001	0.99 (0.98-1.01)	0.818
LVEF	0.93 (0.90-0.96)	<0.001	0.95 (0.92-0.99)	0.006

Tablo 12. Mortalite ile ilişkili faktörlerin cox regresyon analizi

Mortalite bakımından hastalarımızda hemoglobin seviyesinde her 1 gr’lık artışın mortalite riskinde %30 azalma sağladığı görüldü. Hasta grubumuzda yaş her 1 yıl arttıkça, mortalite riski %5 artmaktadır. Yine hastalarımızda LVEF arttıkça mortalitede % 5 azalma gözlemlendi. Mortalite ve fQRS varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Araştırmamızın en önemli bulgusu fQRS morfolojisi izlenen hasta oranımız literatür ile uyumlu olarak %38.6 saptanmasıdır. Yine fQRS morfolojisi izlenen hastaların serum sodyum değerleri daha düşük, sol karıncık işlevleri daha kötü ve kardiyak olay sıklığı daha yüksektir. fQRS morfolojisi varlığı kardiyak olay geçirme riskini yaklaşık 6 kat arttırırken, mortalite bakımında etkisi saptanamadı.

Çalışmamıza alınan hastaların %38.6'sında fQRS tespit edildi. Çalışmamızda saptadığımız bu oran mevcut literatürlerle karşılaştırıldığında, Das MK ile arkadaşlarının (55), Mahenthiran J ile arkadaşlarının (77) ve Ari H ile arkadaşlarının (78) saptadıkları fQRS oranları ile benzerlik göstermekteydi (sırasıyla %35, %40, %38).

Çalışmamıza alınan hastaların %42.5'da kardiyovasküler olay izlendi. Kardiyovasküler olay görülme oranı fQRS(+) saptanan grupta %74.07, fQRS(-) saptanan grupta %31.8 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Literatürde KBY olan hastalarda fQRS ile kardiyovasküler olay arasındaki ilişkiyi araştıran üç çalışma vardır. Adar ve arkadaşları farklı evrelerde KBY olan hastalarda fQRS ve sol karıncık disfonksiyonunu incelemiştir. Çalışmaya normal ejeksiyon fraksiyonu olan 82 KBY hastası dahil etmişlerdir. Hasta grubunda fQRS sıklığını %60 olarak saptarlarken; sol karıncık disfonksiyonun bir göstergesi olarak, fQRS varlığını Tei indeksi ile birlikte bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır (74). Bir diğer çalışma Güçlü ve arkadaşlarının yaptığı hemodiyalize giren 56 hastanın fQRS ile aort darlığı ve diastolik disfonksiyon ilişkisinin değerlendirildiği araştırmadır. 26 hastada (%46) fQRS(+) saptanmıştır. fQRS(+) olanlarda olmayanlara göre daha fazla aort darlığı ve sol karıncık disfonksiyonu saptanmıştır. EKG'de fQRS varlığı bağımsız olarak aort darlığı ile ilişkili bulunmuştur (75). Bir diğer çalışmayı da Toraman ve arkadaşları yapmıştır. KBY olan 129 hastayı çalışmaya dahil etmişler ve fQRS sıklığını %45 olarak saptamışlardır. fQRS(+) olan grupta karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyon skoru daha yüksek saptanmıştır. fQRS(+) olan hastalarda artmış karotis intima media kalınlığı KBY'li hastalarda artmış subklinik aterosklerozun göstergesi olarak kabul edilmiştir (73). Bizim çalışmamıza alınan hastaların %38.6'sında fQRS tespit edildi. Yine hasta grubumuzda fQRS varlığı kardiyak olay gelişim riskini 5.84 kat

arttırdığı gözlenmiştir ($p=0.002$). Kardiyovasküler olay ile ilişkili faktörler karşılaştırıldığında sigara kullanımı ve EKG’de fQRS varlığının ilişkisi değerlendirilmiştir. Sigara kullanımının bu hasta grubunda 3.99 kat kardiyak olay gelişim sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir ($p=0.007$). Diabetes mellitus (DM) ile kardiyovasküler olaylar karşılaştırıldığında DM olan hastalarda 2.08 kat kardiyak olay gelişim sıklığının arttığı tespit edilmiştir ($p=0.159$). Çalışmamızda fQRS(+) ve fQRS(-) arasında kardiyak olaylar açısından yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon alt grupları arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak Das ve arkadaşları koroner arter hastalığı olanlarda fQRS’in diabetik hastalarda daha sık bulunduğunu göstermişlerdir (56).

Fragmente QRS (fQRS), iskemi ya da iskemik olmayan hasarlanma sonucunda gelişen miyokardial skar-fibrosis nedeniyle iletimin bloklanmasından kaynaklanır (8). fQRS varlığı sol karıncık sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (9). Peng Liu ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada KBY olan 310 hasta incelenmiş olup fQRS sıklığı %30.2 olarak saptanmış. KBY evrelemesinden bağımsız olarak fQRS tüm KBY’li hastalarda yaygın olarak saptanmış. fQRS(+) olan hastalarda koroner arter hastalığının sıklığı anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p -değeri:0.018). LVEF’da önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır (p -değeri:0.037)(76). Bizim çalışmamızda da fQRS(+) olan hasta grubunda LVEF’da daha düşük saptanmıştır ($p=0.024$). Mortalite bakımından hastalarımızda LVEF arttıkça mortalitede % 5 azalma gözlenmiştir ($p=0.006$).

Hiponatremi KBY, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olanlarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur (79) ve artan mortalite ile ilişkilidir (80,81). Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda düşük serum sodyum düzeyi hatta normal aralıklarda bile olsa inme ve myokard infarktüs riskinde artış saptanmıştır (82,83). Wannamethe ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada normal sodyum aralığında bile hafif hiponatremisi olan kardiyovasküler hastalığı olmayan yaşlı popülasyonda artmış mortalite ve kardiyovasküler ilişki olduğunu göstermişlerdir(84). Bizim çalışmamızda serum sodyum düzeyi fQRS(+) olan hastalarda 136.2 ± 3.6 mmol/L saptanmış olup fQRS(-) gruba göre daha düşüktür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Hiponatremi KKY’de kardiyak pompa yetersizliğinin, yani azalmış sol karıncık işlevlerinin indirekt bir göstergesi, yine KBY’de volum fazlalığının bir göstergesidir (85). İkisi birlikte ele alındığında fQRS paternine

sahip hastaların bozulmuş kardiyak pompa fonksiyonu ve hipervolemik olması beklenebilir. Bu nedenle fQRS paternine sahip hastalarda hiponatremi olması patofizyolojik açıdan da anlamlıdır.

KBY olan hastalarda anemi tedavi edilmediği takdirde; kardiyak debide artışa, dokulara oksijen taşınmasında yetersizliğe, sol karıncık hipertrofisine, kalp yetersizliğine, bilişsel ve entelektüel fonksiyonlarda azalmaya neden olmaktadır. Anemi uygun ve yeterli bir düzeyde tedavi edilmezse hastanın yaşam kalitesi kötüleşir, beklenen yaşam süresi kısalmır (29). Bizim çalışmamızda da mortalite bakımından hastalarımızda hemogloblin seviyesinde her 1 gr'lık artışın mortalite riskinde %30 azalma sağladığı görülmüştür ($p=0.003$). Çalışmamızda fQRS(+) olanlarda ferritin değeri 490.5 ± 550 ng/ml iken fQRS(-) olanlarda 716.9 ± 582.3 ng/ml saptandı. Ferritin artışı fQRS olanlarda daha düşük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.046$).

Kt/V diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde önde gelen laboratuvar parametrelerinden biridir ve hemodiyaliz hastalarının sağkalımını etkileyen önemli faktörlerden biri olarak bilinmektedir. Kt/V diyaliz seansı süresine (t) ve diyaliz işlevinin tekniğine (k) göre farklılık gösterebilir. Vucutta ürenin uzaklaştırılma hızı (Kt) hakkında bilgi verir (86). Bizim hastalarımızda ortalama Kt/V günlük 1.4 ± 0.3 olarak bulundu. fQRS(+) saptanan hastalarda Kt/V günlük 1.2 ± 0.3 , fQRS(-) saptanan hastalarda 1.4 ± 0.3 bulundu ($p=0.064$). Bizim çalışmamızda fQRS olan hastalarda Kt/V olmayanlara göre daha düşük izlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanamadı. Farklılık yakalanmamasının nedeni hasta sayısının az olması olabilir.

Kardiyovasküler hastalıklar, KBY hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında akut miyokard infarktüsü, aort disseksiyonu, ritm düzensizliği, inme ve ani kardiyak durma yer almaktadır (40). Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan evre 1 hastalarda 9.2-14/1000 hasta iken hafif orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta, SDBY bulunan hastalarda da 380/1000 hasta düzeylerine çıkmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğu ve böbrek yerine koyma tedavilerine rağmen bu riskin artarak devam ettiğini gösterilmektedir (39,40).

Fragmente QRS varlığının mortalite dahil istenmeyen kardiyak olayları arttırdığına dair birçok çalışma mevcuttur (56, 57, 61, 62). Ancak bu çalışmalarda genellikle belirli bir takip süresinde meydana gelen ölümler incelenmiştir. Bu alandaki en geniş çaplı çalışma Das MK ile arkadaşlarının yaptığı ve 896 Akut Koroner Sendrom hastasının incelendiği çalışmadır (61). Bu çalışmada ortalama 34 ± 16 aylık takip süresinde fQRS gelişen hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise KBY olan hastalarda kardiyak olay ve mortalite değerlendirilmiştir. Çalışmamızda fQRS saptanan hastalardaki mortalite %42.3 iken, fQRS saptanmayan hastalardaki mortalite %28.3 olarak tespit edildi ($p=0,190$). Çalışmamızda ortalama izlem süresi 132 ± 101 ay olarak saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanamadı. Farklılık yakalanmamasının nedeni izlem süresinin az olması olabilir.

6. SONUÇ

KBY'li hastalarda birincil mortalite sebebi kardiyovasküler hastalıklar olduğundan, hastaların EKG ile değerlendirilmesi dikkatli yapılmalı, QRS morfolojisindeki değişiklikler özellikle fQRS gelişimi kayıt altına alınarak kardiyak risk faktörlerinin düzeltilmesi yönünde önlemler alınmalıdır. Klinik pratikte kolaylıkla değerlendirilebilen bu parametrenin faydalı bir rehber olabileceğini düşünüyoruz. Daha fazla hastanın dahil edilerek prospektif olarak klinik izleminin yapıldığı çalışmalar ile fQRS varlığının mortalite ve morbidite üzerine etkisi daha detaylı incelenmelidir.



7-KAYNAKLAR

1. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2019
2. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, Burgess E, Carlisle E, Ethier J, Jindal K, Mendelssohn D, Tobe S, Singer J, Thompson C. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter 2001 Dec;38(6):1398-407
3. Am J Kidney Dis. 2010 Jan;55(1 Suppl 1):S1-420, A6-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.009.Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Cardiovascular disease in chronic renal disease: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 32:S112-S119, 1998 (suppl 3)
5. Lopez B, Gonzalez A, Hermida N, Laviades C, Diez J. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torsemide. Kidney Int Suppl 2008; 111: S19-23.
6. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. Kidney Int. 2004;65(6):2380.
7. Parfrey PS. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. Am J Kidney Dis. 1993;21(1):77.
8. France RJ, Formolo JM, Penney DG. Value of notching and slurring of the resting QRS complex in the detection of ischemic heart disease. Clin Cardiol. 1990;13:190-196.
9. Canga A. Relationship between fragmented QRS complexes and left ventricular systolic and diastolic functions. Herz 2013; 38: 665-70.
10. Mithilesh K. Das. Significance of a Fragmented QRS Complex Versus a Q Wave in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation. 2006;113: 2495-2501.
11. Terho HK, Tikkanen JT, Junttila JM, Anttonen O, Kentta TV, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV. Prevalence and prognostic significance of fragmented QRS complex in middle-aged subjects with and without clinical or electrocardiographic evidence of cardiac disease. Am J Cardiol 2014; 114: 141-7.
12. Tigen K, Karaahmet T, Gurel E, Cevik C, Nugent K, Pala S, Tanalp AC, Mutlu B, Basaran Y. The utility of fragmented QRS complexes to predict significant

intraventricular dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Can J Cardiol* 2009; 25: 517-22.

13. Schuller JL, Olson MD, Zipse MM, Schneider PM, Aleong RG, Wienberger HD, Varosy PD, Sauer WH. Electrocardiographic characteristics in patients with pulmonary sarcoidosis indicating cardiac involvement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1243-8.
14. Inanir A, Ceyhan K, Okan S, Kadi H. Frequency of fragmented QRS in ankylosing spondylitis: a prospective controlled study. *Z Rheumatol* 2013; 72: 468-73.
15. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
16. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği. *Temel İç Hastalıkları: Güneş Kitabevi*; 1996; 3: 769-76.
17. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
18. Lazarus J, Brenner B. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998; 12: 1513-1520.
19. *Harrison Principles of Internal Medicine, Textbook of Internal Medicine*, 2015.
20. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2014-2017).
21. U.S. Renal Data System. *USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States*, Bethesda, MD: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2001.
22. Brenner B. Chronic renal failure in *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2005; 12 : 1653-54.
23. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak M, Seyahi N, Sifil A. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2007. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*, İstanbul, 2008.
24. Matz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance.

Am J Med. 2002;112(8):684.

25. Stevens L, Li S, Tamura M, Chen S, Vassalotti J. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKDEPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations: Risk Factors for and Complications of CKD and Mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011; 57(3 Suppl 2): 9–16.
26. Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604–12.
27. Becker G, Fairley K. Urinalysis. In Massry SG, Glassock RJ, ed. *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783.
28. Hsu C, McCulloch C, Curhan G. 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.
29. Harnett J, Foley R, Kent G, Barre P, Murray D, Parfrey P. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. 1995;47;884-890.
30. Chan M, Persaud J. Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney int* 1991;25:815.
31. Alpern R, Sakhaee K. The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:201.
32. Hsu C, Chertow G. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1419-1425.
33. Toussaint N, Kerr P. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12(5):500- 9.

34. O'hare AM, Bertenthal D, KE. C. Mortality Risk Stratification in Chronic Kidney Disease: One Size for All Ages? J Am Soc Nephrol 2006;34:126-32.
35. Long B, Koyfman A, Lee C. Emergency medicine evaluation and management of the end stage renal disease patient. Am J Emerg Med 2017; 35(12): 1946-1955.
36. Yıldırım Y, Kara V, Yılmaz E, Yılmaz M. Kronik böbrek hastalığı. In: Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi. (Müftüoğlu E, Kadiroğlu AK, Kara İH, çeviri editörleri) Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi 2016;12: 900-908.
37. Lindner A, Charra B, Sherrard D, Scribner B. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Engl J Med 1974;290: 697-701.
38. US Renal Data SystemUSRDS annual report. Am J Kidney Dis 2010;32:81-88.
39. Menso J. Menso J. Nube. The acute phase respons in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular disease ? Nephrol Dial Transplant 2002;17:19-23.
40. Garg A, Clark W, Haynes R, House A. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. Kidney Int. 2002;61:1486-94.
41. Tammy Keough-Ryan M, Hutchinson M. Studies of prognostic factors in end- stage renal disease: an epidemiological statistical critique. Am J Kidney Dis. 2002;39:1196-1205.
42. Brenner B. The Kidney 7th Edition Vol(2) chapter 50, McMahonLP., Parfrey PS Cardiovascular Aspects of Chronic Kidney Disease 2004;50:2189-2226.
43. Grossman W. Cardiac hypertrophy. Usefull adaptation or pathological process? Am J Med 1980; 69:576-84.

44. Logar C, Herzog C, Beddhu S. Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations. *Am J Med Sci* 2003; 325: 214-27.
45. Salgueira M, Del Toro N, Moreno-Alba R, Jimenez E, Arreste N, Palma A. Vascular calcification in the uremic patient: a cardiovascular risk. *Kidney Int* 2003;63:119-21.
46. Andress D. New therapies raise new issues for lowering parathyroid hormone levels in uremic patients. *Seminars in Dialysis* 1999;12: 282-84.
47. Foley R, Parfrey P, Harnett J, Kent G, Martin C, Murray D. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
48. Owen W, Madore F, Brenner B. An observational study of cardiovascular characteristics of long-term end-stage renal disease survivors. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:931-6.
49. Chertow G, Normand S, Silva L, McNeil B. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1044-51.
50. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003;325:209-13.
51. Boudoulas H, Leier V. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 2001;210:2280-97.
52. Levey A. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998;32:5-13.
53. Sadeghi H, Stone G, Grines C, Mehran R, Dixon S, Lansky A. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2769-75.
54. Logar C, Herzog C, Beddhu S. Diagnosis and therapy of coronary artery

- disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations. *Am J Med Sci* 2003;325:214-27.
55. Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:2495–501.
 56. Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007;4:1385–92.
 57. Pietrasik G, Goldenberg I, Zdzienicka J, et al. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events inpatients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:583–6.
 58. Maskoun W, Suradi H, Mahenthiran J, et al. Fragmented QRS complexes on a 12-lead ECG predict arrhythmic events in patients with ischemic cardiomyopathy who receive an ICD for primary prophylaxis. *Heart Rhythm* 2007;4:S211–2.
 59. Das MK, Maskoun W, Shen C, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2010;7(1):74-80.
 60. Michael MA, Das MK. Fragmented QRS on 12-lead EKG is a sign of acute or recent myocardial infarction. *Circulation* 2006;114:512-9.
 61. Das MK, Michael MA, Suradi H, et al. Usefulness of Fragmented QRS on a 12-Lead Electrocardiogram in Acute Coronary Syndrome for Predicting Mortality. *Am J Cardiol*. 2009;104(12):1631-7.
 62. Korhonen P, Husa T, Konttila T, et al. Fragmented QRS in Prediction of Cardiac Deaths and Heart Failure Hospitalizations after Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010;15(2):130-7.
 63. Torigoe K, Tamura A, Kawano Y, et al. The number of leads with fragmented QRS is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction. *J Cardiol*. 2012;59(1):36-41.
 64. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2008;1:258–68.

65. El-Sherif N. The rsR pattern in left surface leads in ventricular aneurysm. *Br Heart J*. 1970;32:440–8.
66. Flowers NC, Horan LG, Thomas JR, et al. The anatomic basis for high-frequency components in the electrocardiogram. *Circulation*. 1969; 39:531–9.
67. Reddy CV, Cheriparambill K, Saul B, et al. Fragmented left sided QRS in absence of bundle branch block: sign of left ventricular aneurysm. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006. 11:132-8.
68. Homsı M, Alsayed L, Das MK, et al. Fragmented QRS complexes on a 12-lead ECG is a marker of greater myocardial scarring related to noncoronary artery diseases by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (10S):A140.
69. Michael MA, Das MK: Fragmented QRS (fQRS) on 12- lead EKG is a predictor of arrhythmic events and mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm* Vol 3, No 5, May Supplement;S103; Abstract No 50-2. 3 (2006) S103.
70. Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118(17):1697-704.
71. Peters S, Trümmel M, Koehler B:QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2008;5(10):1417-21.
72. Yuce M, Davutoglu V, Ozbala B, et al. Fragmented QRS is predictive of myocardial dysfunction, pulmonary hypertension and severity in mitral stenosis. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(4):279-83.
73. Aysun Toraman, Berna Eren, İlknur Yılmaz, Fatih Duzgun, Fatma Taneli, Seyhun Kursat, et al. Fragmented QRS as a predictor of subclinical cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Intern Med J* 2020 Jan 7. Epub 2020 Jan 7.
74. Adem Adar, Abdulkadir Kiriş, Şükrü Ulusoy, Gülsüm Özkan, Hüseyin Bektaş, Sercan Okutucu & Orhan Onalan (2014) Fragmented QRS is associated with subclinical left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease, *Acta Cardiologica*, 69:4, 385-390

75. Güçlü, A.; Nar, G.; İçli, A.; Özhan, N.; Sezer, S. Relationship between Fragmented QRS Complex and Aortic Stiffness in Chronic Hemodialysis Patients. October 2016. Medical Principles and Practice 26.
76. Peng Liu¹, Jine Wu¹, Lu Wang, Dan Han, Chaofeng Sun and Jingjing Sun. The prevalence of fragmented QRS and its relationship with left ventricular systolic function in chronic kidney disease. J Int Med Res 2019 Dec 24;300060519890792. Epub 2019 Dec 24.
77. Mahenthiran J, Khan BR, Sawada SG, Das et al. Fragmented QRS complexes not typical of a bundle branch block: a marker of greater myocardial perfusion tomography abnormalities in coronary artery disease. J Nucl Cardiol. 2007;14(3):347-53.
78. Ari H, Cetinkaya S, Ari S, et al. The prognostic significance of a fragmented QRS complex after primary percutaneous coronary intervention. Heart Vessels 2012 Jan;27(1):20-8
79. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. American Journal of Kidney Diseases. 2013;62(1):139-49.
80. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. Circulation. 2012;125(5):677-84.
81. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis†: Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC). European journal of heart failure. 2012;14(10):1139-46.
82. Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, Nielsen OW, Hansen JF, Haugaard SB. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. The American journal of medicine. 2009;122(7):679-86.
83. Mazza A, Pessina A, Pavei A, Scarpa R, Tikhonoff V, Casiglia E. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. European journal of epidemiology. 2001;17(12):1097-104.
84. Wannamethee S, Shaper A, Lennon L, Papacosta O, Whincup P. Mild hyponatremia, hypernatremia and incident cardiovascular disease and mortality in

older men: a populationbased cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2016;26(1):12-9.

85. Oren RM. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2005. doi:10.1016/j.amjcard.2005.03.002, Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017. doi:10.1681/ASN.2016101139
86. D.D. Oygur, M.R. Altıparmak, S. Apaydın, M. Pekpak, E. Erek, K. Serdengeçti The survival and factors affecting survival, in hemodialysis patients *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003;12 (1) 52-60

