

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA ATEROJENİK PLAZMA İNDEKSİNİN
(logTRİGLİSERİD/HDL) KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ**

DR. ABDULLAH KILLIBAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA ATEROJENİK PLAZMA İNDEKSİNİN
(logTRİGLİSERİD/HDL) KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ**

DR. ABDULLAH KILLIBAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. Nedim Yılmaz SELÇUK

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve bilgilerini esirgemeyen tüm Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine tek tek teşekkür ederim.

Uzmanlık tezi süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a Konya Şehir Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim GÜNEY'e, NEÜ Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi ve Konya Şehir Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi hemşire ve personel ekibine yardımlarından ötürü teşekkürü borç bilirim.

Uzman hekim olma sürecimin yanı sıra hayatımın her alanında iyi bir insan olmanın önemini bana aşıl原因, eğitim-öğretim hayatımın her anında beni destekleyen, biricik annem Fatma KILLIBAŞ, babam Süleyman KILLIBAŞ ve canım kız kardeşim ESRA KILLIBAŞ'a minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Her daim yanımda olan, önümüze gelen her zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz, asistanlık eğitimim ve tez sürecinde de her zaman desteğini hissettiğim, en değerli varlığım sevgili eşim Selin KILLIBAŞ'a teşekkür ederim.

Dr. ABDULLAH KILLIBAŞ

ÖZET

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ATEROJENİK PLAZMA İNDEKSİNİN (logTRİGLİSERİD/HDL) KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Abdullah KILLIBAŞ, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2023

Amaç: Dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki genel popülasyonda oldukça iyi bilinmesine rağmen, diyaliz hastalarında kanıtlar tartışmalıdır. Bu çalışmada amacımız, hemodiyaliz hastalarında aterojenik plazma indeksinin [log (TG/HDL-K) oranı] kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Konya Şehir Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde rutin hemodiyalize giren 18 yaş üstü toplam 150 hastada retrospektif çalışma yapıldı. Antihiperlipidemik ajan kullanan hastalar çalışmanın dışında bırakıldı. Hastane otomasyon sistemleri ve hasta dosyaları taranarak veriler elde edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların %57,30'i (n=86) erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 51,84±17,48, VKİ ortalaması 24,28 ±4,56 kg/m², hemodiyaliz süresi ortalaması 56,61 ± 49,62 ay olarak tespit edildi. Hastaların %48,7'si (n=73) sigara kullandığını belirtti. Hastaların %74,7'sinde (n=112) hipertansiyon, %27,3'ünde (n=41) diyabetes mellitus, %13,3'ünde (n=20) koroner arter hastalığı mevcuttu. Kardiyovasküler hastalık görülme oranı %25,3 (n=38) olarak tespit edildi. Hastaların HDL ortalaması 40,16 ± 13,07 mg/dl, TG ortalaması 147,92 ± 75,22 mg/dl, AIP index ortalaması ise 0,17 ± 0,30 olarak belirlendi. Hastaların cinsiyete göre vücut kitle indeksi gruplarının dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi (p=0,035). Bu fark erkeklerde kilolu (VKİ=≥25,0-29,9 kg/m²) hasta oranının kadınlara göre daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. Kadınlarda sigara kullanım oranı erkek hastalara göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi (p<0,001). HDL ve total kolesterol düzeyleri kadın hastalarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,012; p=0,025). Hastaların AIP index düzeylerinin VKİ gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (p=0,046). Bu fark vücut kitle indeksi <18,5 kg/m² olan hasta grubunda, vücut kitle indeksi ≥30,0 kg/m² olan hasta grubuna göre düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (p<0,05). Sigara kullanan hastalarda sigara kullanmayan hastalara göre AIP düzeyi istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p<0,001). Kan lipit parametrelerinden HDL ve trigliserit düzeyi kardiyovasküler hastalık bulunan hastalarda kardiyovasküler hastalık bulunmayan hastalara kıyasla daha yüksek kaydedildi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmedi (p>0,05). Çalışmamızda hastalar AIP index düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. (AIP <0,11; düşük risk, 0,11-0,21; orta risk, >0,21 yüksek risk) Hastaların 60'ının AIP indeks düzeyi <0,11; 23'ünün AIP index düzeyi 0,11-0,21 aralığında; 67'sinin AIP index düzeyi ise >0,21 olarak kaydedildi. 38 hasta kardiyovasküler hastalık geçirmiş olarak tespit edildi ve bunların 17'i AIP indeksine göre düşük riskli grupta, 4'ü orta riskli grupta ve 17'ü yüksek riskli gruptaydı. Yani AIP indeksine göre kardiyovasküler hastalık geçirmiş olan hemodiyaliz hastaları U şeklinde bir dağılım göstermekteydi. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: AIP, kardiyovasküler hastalıkların göstergesi olabilecek basit, tekrarlanabilir ve düşük maliyetli bir parametre olmasına karşın HD hastalarında bu biyobelirtecin kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle, gelecekteki çalışmaların HD hastalarına özgü risk faktörlerini belirlemeye odaklanması ve bu hastalarda kötü sonuçlardan sorumlu olan altta yatan mekanizmaları deşifre etmesi hayati önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Trigliserid / HDL kolesterol oranı, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, dislipidemi

ABSTRACT
RELATIONSHIP OF ATHEROGENIC PLASMA INDEX
(logTRIGLYCERID/HDL) WITH CARIOVASCULAR DISEASES IN
HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. Abdullah Killıbaş, Specialist Thesis, KONYA, 2023

Objective: Although the association between dyslipidaemia and cardiovascular events is well established in the general population, the evidence is controversial in dialysis patients. In this study, we aimed to evaluate the association of atherogenic plasma index [log (TG/HDL-C) ratio] with cardiovascular diseases in hemodialysis patients.

Methods: A retrospective study was performed in a total of 150 patients aged ≥ 18 years undergoing routine haemodialysis at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine and Konya City Hospital Haemodialysis Unit. Patients using antihyperlipidaemic agents were excluded from the study. Data were obtained by scanning hospital automation systems and patient files.

Results: Among the patients included in our study, 57.30% (n=86) were male. The mean age of all patients was 51.84 ± 17.48 years, mean BMI was 24.28 ± 4.56 kg/m², and mean haemodialysis duration was 56.61 ± 49.62 months. Smoking was reported by 48.7% (n=73) of the patients. Hypertension was present in 74.7% (n=112), diabetes mellitus in 27.3% (n=41), and coronary artery disease in 13.3% (n=20). The rate of cardiovascular disease was 25.3% (n=38). The mean HDL was 40.16 ± 13.07 mg/dl, mean TG was 147.92 ± 75.22 mg/dl, and mean AIP index was 0.17 ± 0.30 . A statistically significant difference was found in the distribution of body mass index groups according to sex (p=0.035). This difference was due to the fact that the rate of overweight patients (BMI= ≥ 25.0 - 29.9 kg/m²) was lower in males than in females. The rate of smoking was significantly lower in women than in men (p<0.001). HDL and total cholesterol levels were found to be statistically significantly higher in female patients than in male patients (p values; p=0,012; p=0,025, respectively). A statistically significant difference was found in the distribution of AIP index levels according to BMI groups (p=0,046). This difference was due to the fact that AIP index levels were lower in the patient group with a BMI <18.5 kg/m² than in the patient group with a BMI ≥ 30.0 kg/m² (p<0.05). AIP level was found to be statistically significantly higher in smoking patients than in non-smoking patients (p<0.001). Among the blood lipid parameters, HDL and triglyceride levels were higher in patients with cardiovascular disease compared to patients without cardiovascular disease. However, no statistically significant difference was found (p>0.05). In our study, patients were divided into three groups according to AIP index levels (AIP <0.11; low risk, 0.11-0.21; moderate risk, >0.21; high risk). 60 patients had AIP index level <0.11, 23 patients had AIP index level between 0.11-0.21 and 67 patients had AIP index level >0.21. 38 patients were found to have had a cardiovascular disease and 17 of them were in the low-risk group, 4 in the intermediate-risk group and 17 in the high-risk group according to the AIP index. In other words, haemodialysis patients who had cardiovascular disease according to the AIP index showed a U-shaped distribution. However, this was not statistically significant.

Conclusion: Although AIP is a simple, reproducible and low-cost parameter that may be an indicator of cardiovascular diseases, further studies are needed to utilise this biomarker in HD patients. Therefore, it is vital that future studies focus on identifying risk factors specific to HD patients and decipher the underlying mechanisms responsible for poor outcomes in these patients.

Keywords: Triglyceride / HDL cholesterol ratio, cardiovascular diseases, renal failure, dyslipidemia

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1 Tanım ve Evreler	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	5
2.1.3.Risk Faktörleri ve Etiyoloji.....	7
2.1.4 Patofizyoloji	8
2.1.5 Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi	9
2.1.6 Kronik Böbrek Hastalarında Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar.....	10
2.1.7 Yetişkinlerde Kronik Böbrek Hastalığının Yönetimine Genel Bakış.....	22
2.1.8 Renal Replasman Tedavileri	24
2.2 Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Hastalıklar ve Dislipidemi İlişkisi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Verilerin Analizi	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
6. KAYNAKLAR.....	45

TABLULAR

Tablo 1:KDIGO 2012 KBH Kriterleri.....	3
Tablo 2:KBH’de GFR Kategorileri	4
Tablo 3:KBH’de Albüminüri Kategorileri.....	4
Tablo 4:GFR ve Albüminüri ile Kronik Böbrek Hastalığının Prognozu.....	4
Tablo 5:Kronik Böbrek Hastalığının Varlığı ve Evresine Göre Eşlik Eden HT, DM, Dislipidemi, Obezite Veya Metabolik Sendrom Sıklığı	7
Tablo 6:KBH Risk Faktörleri	7
Tablo 7:Türkiye’de Diyalize Yeni Başlayan Hastalarda Etiyolojik Nedenlerin Zamanla Değişimi	8
Tablo 8:KBH Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	11
Tablo 9:KBH'de Anemiye Neden Olan Durumlar.....	14
Tablo 10:KBH'de Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörleri	17
Tablo 11:KBH Evresine Göre Kardiyovasküler Risk.....	18
Tablo 12:KBH'de Kardiyovasküler Hastalıklar ve Klinik Durumlar	20
Tablo 13:Renoproteksiyona Yönelik Adımlar	21
Tablo 14:Böbrek Hastalığının İlerlemesini Yavaşlatmak ve Kardiyovasküler Hastalıkları Önlemek İçin Farmakolojik Stratejiler	21
Tablo 15:Diyalize Başlamaya Yönelik Genel Yaklaşım Tablosu	25
Tablo 16:Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin, Sigara Kullanımı ve Hemodiyaliz Sürelerinin Dağılımları	31
Tablo 17: Cinsiyete Göre Yaş, Vücut Kitle İndeksi, Sigara Kullanımı ve Hemodiyaliz Süresinin Dağılımı.....	32
Tablo 18:Hastaların Kronik Hastalıklarının Dağılımları	33
Tablo 19:Hastaların Kan Lipit Düzeylerinin Dağılımları.....	34
Tablo 20:Cinsiyete Göre Kronik Hastalıkların ve Kardiyovasküler Olayların Dağılımı	34
Tablo 21:Cinsiyete Göre EF, AIP, Kan Lipit Düzeylerinin Dağılımı	35
Tablo 22:Hemodiyaliz Süresi Gruplarına Göre Kardiyovasküler Hastalık ve Kan Lipit Düzeylerinin Dağılımı	36
Tablo 23: Vücut Kitle İndeksi, Sigara Kullanımı ve Hemodiyaliz Süresine Göre AIP Dağılımı.....	36

Tablo 24:Kronik Hastalıklara Göre AIP Dağılımları.....	37
Tablo 25:AIP Düzeyi ile Yaş, Vücut Kitle İndeksi, Hemodiyaliz Süresi ve Kan Lipit Değerleri Arasındaki İlişki	38
Tablo 26:Kardiyovasküler Hastalık Varlığına Göre Kan Lipit Düzeylerinin Dağılımı. 38	
Tablo 27:AIP Gruplarına Göre Hasta ile İlişkili Parametrelerin Dağılımı	39
Tablo 28: AIP Gruplarına Göre Kardiyovasküler Hastalıkların Dağılımı	40

ŞEKİLLER

Şekil 1:CREDIT Türkiye KBH Prevelans Araştırması	6
Şekil 2:Kronik Böbrek Hastalığının Konservatif ve Koruyucu Yönetimi.....	23

KISALTMALAR

ABCA-1	ATP Bağlayıcı Kaset Ailesi Tip-1
ACAT	Açıl-Koenzim A: Kolesterol Açıltransferaz
ACE-I	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACR	Albümin-Kreatinin Oranı
ADMA	Asimetrik Dimetil Arjinin
AER	Albüminin Atılım Hızı
AIP	Aterojenik Plazma İndeksi
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
APOA-I,II	APOLİPOPROTEİN A-I, II
ASKH	Aterosklerotik Kalp Hastalığı
BUN	Kan Üre Azotu
Ca	Kalsiyum
Ca x P	Kalsiyum-Fosfor Çarpımı
CE	Kolesterol Ester
CETP	Kolesterol Ester Transfer Protein
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CREDIT	Chronic Renal Disease In Turkey
DALY	Engelliliğe Göre Ayarlanmış Yaşam Yılları
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ESA	Eritropoez Uyarıcı Ajan
ESKD	Son Dönem Böbrek Hastalığı
FGF-23	Fibroblast Büyüme Faktoru 23
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HB	Hemoglobin
HbA1C	Hemoglobin A1C
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
IDL	Ara Dansiteli Lipoprotein
KB	Kan Basıncı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBH-MKB	Kronik Böbrek Hastalığı İle İlişkili Mineral Ve Kemik Bozukluğu
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	Duşuk Yoğunluklu Lipoprotein
MDRD	Modification Of Diet In Renal Disease

MIA	Malnutrisyon İnflamasyon Ateroskleroz
PTH	Parathormon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
S _{cr}	Serum Kreatinin
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGLT	Sodium-Glucose Linked Transporter
SRB-1	Scavenger Receptor Class B Type 1
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TG	Trigliserit
TNF	Tumör Nekroz Faktör
TSAT	Transferrin Saturasyonu
TMV	Turnover Mineralizasyon Volüm
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VKI	Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünyada bir halk sağlığı sorunudur. 2017'de, küresel prevalansı %9,1 olan hastalık yükü, sosyodemografik indeksin en düşük olduğu ülkelerde daha çok yoğunlaşmıştır(1). Son dönem böbrek yetmezliğinde tedavi seçenekleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklinden oluşmaktadır. 2010 yılı verisine göre dünya çapında 2.6 milyon insan hemodiyaliz olarak renal replasman tedavisi (RRT) almaktadır(2).

Türkiye'de en yaygın olarak kullanılan renal replasman tedavi (RRT) yöntemi hemodiyalizdir. Ülkemizde 2020 senesi itibariyle 60 bin 558 hemodiyaliz hastası bulunmaktadır. Yine 2020 senesinde açıklanan T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu'nda ülkemizde hemodiyaliz hastalarındaki ölüm nedenlerine bakıldığında ilk sırada %42.6 ile kardiyovasküler hastalıkların geldiği belirtilmiştir(3). Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıkların önde gelen mortalite nedeni olmasında aterosklerozun birincil katkı sağladığı düşünülmektedir(4). Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi geleneksel risk faktörlerinin ve volüm yükü, anemi, glukoz intoleransı ve hiperparatiroidizm gibi geleneksel olmayan risk faktörlerinin sıklığının artması sonucunda hızlanmış bir ateroskleroz vardır.

Dislipidemi, genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık için yerleşik bir risk faktörüdür (5). Özellikle, yüksek trigliserit (TG) ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) düzeylerinin bir arada bulunması anlamına gelen aterojenik dislipideminin genel popülasyondaki olumsuz klinik sonuçlarla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir(6) Hemodiyaliz (HD) hastalarında da dislipideminin aterosklerotik kardiyovasküler olayları öngördüğünü söyleyen çalışmalar olmakla birlikte lipit düşürücü ilaçları araştıran bazı klinik araştırmalar bu hasta grubunda yararlı etkiler tespit etmemiştir.(7)

Aterojenik plazma indeksi (AIP), plazma trigliserit (TG) seviyesinin yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-c) (log [TG/HDL-c]) oranına logaritmasıdır ve bu değer iyi bir aterojenite belirteçidir(4).Yüksek bir AIP değeri, aort diseksiyonu, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve yaşlı erişkin hastalarda daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Aynı şekilde diyabetik ve hipertansif hastalarda kardiyovasküler olaylarla ilişkili bir biyobelirteçtir. HD hastalarında bazı çalışmalar yüksek AIP indeksinin daha yüksek mortalite ve kardiyovasküler olaylarla (KVO) ilişkili olduğunu ileri sürmesine karşın diğer

alışmalar AIP indeksinin yüksekliğinin daha düşük kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu bulmuştur. Buradan vardığımız sonuç dislipidemi ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki genel popülasyonda oldukça iyi bilinmesine rağmen hemodiyaliz hastalarında deliller tartişmalıdır(1). Bu hasta grubunda lipoproteinlerin oksidasyonu ve glikasyonu gibi diğer modifikasyonlar daha fazla ateroskleroza destekleyebilir. SDBY ve böbrek nakli popülasyonunda dislipidemiye incelemeyi amaçlayan az sayıdaki çalışmada lipid düşürücü tedavinin bu popülasyondaki etkisinin belirsiz olduğu kanısına varılmıştır. Bu nedenle HD hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi potansiyel olarak tahmin edebilen biyobelirteçler řu anda araştırma aşamasındadır. Bunlardan yola çıkarak biz de çalışmamızda antihiperlipidemik ajan almayan hemodiyalize giren erişkin hasta grubunda kardiyovasküler hastalıkları öngörmede bir biyobelirteç olarak aterojenik plazma indeksini inceledik.

Çalışmadaki amacımız, diyaliz hastalarındaki lipoprotein seviyelerinin ve özellikle AIP değerinin böbrek fonksiyonu bozulmamış hastalarda gözlenen etkilerle aynı etkiyi sağlayıp sağlamadığını görmek ve kardiyovasküler olaylarla ilişkisinin antihiperlipidemik ilaç kullanmayan hasta grubunda nasıl olduğunu araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Tanım ve Evreler

Kronik böbrek hastalığı (KBH), anormal böbrek fonksiyonu ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ilerleyici bir düşüşle ilişkili bir dizi patofizyolojik süreci kapsar. KBH ilerleme riski hem GFR hem de albuminüri miktarı ile yakından bağlantılıdır. Son dönem böbrek hastalığı terimi ise; normalde böbrekler tarafından atılan toksinlerin, sıvıların ve elektrolitlerin birikmesinin, toksinlerin diyaliz veya böbrek nakli kullanılarak renal replasman tedavisi ile giderilmediği sürece ölüme yol açtığı bir KBH aşamasını temsil eder(8). Böbrek Hastalığı: Global Sonuçların İyileştirilmesi [The Kidney Disease:Improving Global Outcomes(KDIGO)] tarafından KBH'nın Değerlendirilmesi ve Tedavi Kılavuzu'nda kronik böbrek hastalığı böbreğin yapısında veya işlevinde 3 aydan uzun süren bozukluk olarak tanımlanır. Bu yapısal veya işlevsel bozukluklar, böbrek hasarı göstergeleriyle ve/veya GFR nin 60 ml/dk./1.73 m² altına düşmesi ile kendini gösterir. Albuminürinin 30 mg/gün veya daha fazla olmasıyla (alb/kr \geq 30 mg/g) idrar sediment bozuklukları (mikroskopik hematüri gibi), görüntüleme yöntemleri ile saptanan bozukluklar, tübüler hastalıklara bağlı anormallikler (ör:renal tübüler asidoz), histolojik olarak saptanmış anormallikler ve böbrek transplantasyon öyküsünün olması tanımda bahsedilen hasar göstergelerini oluşturur(9). KDIGO'ya göre KBH, GFR seviyesine (G1-G5), albuminüri derecesine (A1-A3) ve KBH'nın sebebine göre sınıflara ayrılabilir.

Tablo 1:KDIGO 2012 KBH Kriterleri

Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri (aşağıdakilerden biri >3 aydır mevcut)

Böbrek Hasarı Belirteçleri	<ul style="list-style-type: none"> • Albuminüri (AER ≥ 30 mg/24 saat; ACR ≥ 30 mg/gr) • İdrar sedimentindeki anormallikler • Tübüler disfonksiyona bağlı anormallikler • Histolojik olarak saptanmış anormallikler • Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler • Böbrek transplantasyonu öyküsü
GFR Azalması	GFR < 60 mL/dk/1.73 m ² (G3a-G5)

AER: albüminin atılım hızı, ACR: albümin-kreatinin oranı

Albuminüriyi değerlendirmek ve tanımlamak için bir dizi farklı ölçüm yöntemi kullanılmış olmasına rağmen, rastgele "spot" idrardaki albümin-kreatinin oranının (ACR) birçok avantajı vardır. Anormal derecede yüksek bir ACR için kabul edilen eşik 30 mg/g (3,4 mg/mmol) ve üstüdür.

Tablo 2:KBH'de GFR Kategorileri

GFR Kategorisi	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Terminoloji
G1	≥ 90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif derecede azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	< 15	Son dönem böbrek yetmezliği

Tablo 3:KBH'de Albüminüri Kategorileri

Kategori	AER (mg/24 saat)	ACR (mg/g)	Terminoloji
A1	< 30	< 30	Normal-hafif yüksek
A2	30-300	30-300	Orta derecede yüksek
A3	> 300	> 300	İleri derecede yüksek

Tablo 4:GFR ve Albüminüri ile Kronik Böbrek Hastalığının Prognuzu

	Albüminüri Kategorileri
--	-------------------------

				A1	A2	A3
				Normal- Hafif artmış	Orta Derecede artmış	İleri Derecede artmış
				<30 (Mg/g)	30-300 (Mg/g)	> 300 (Mg/g)
GFR Kategorileri	G1	Normal ya da yüksek	≥ 90	Yeşil	Sarı	Turuncu
	G2	Hafifçe azalmış	60-89	Yeşil	Sarı	Turuncu
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59	Sarı	Turuncu	Kırmızı
	G3b	Orta-ağır derecede azalmış	30-44	Turuncu	Kırmızı	Kırmızı
	G4	Ağır derecede azalmış	15-29	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı
	G5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı

‘Yeşil’ yazan kutucuk: düşük risk (başka böbrek hasarı belirtici yoksa, KBH yok); ‘Sarı’ yazan kutucuk: orta derecede artmış risk; ‘Turuncu’ yazan kutucuk: yüksek risk; ‘Kırmızı’ yazan kutucuk çok yüksek risk.

KDIGO’nun 2012’de yayımlanmış olduğu GFR ve albüminüri seviyelerine göre KBH’in prognozu Tablo 4’te gösterilmiştir(10).

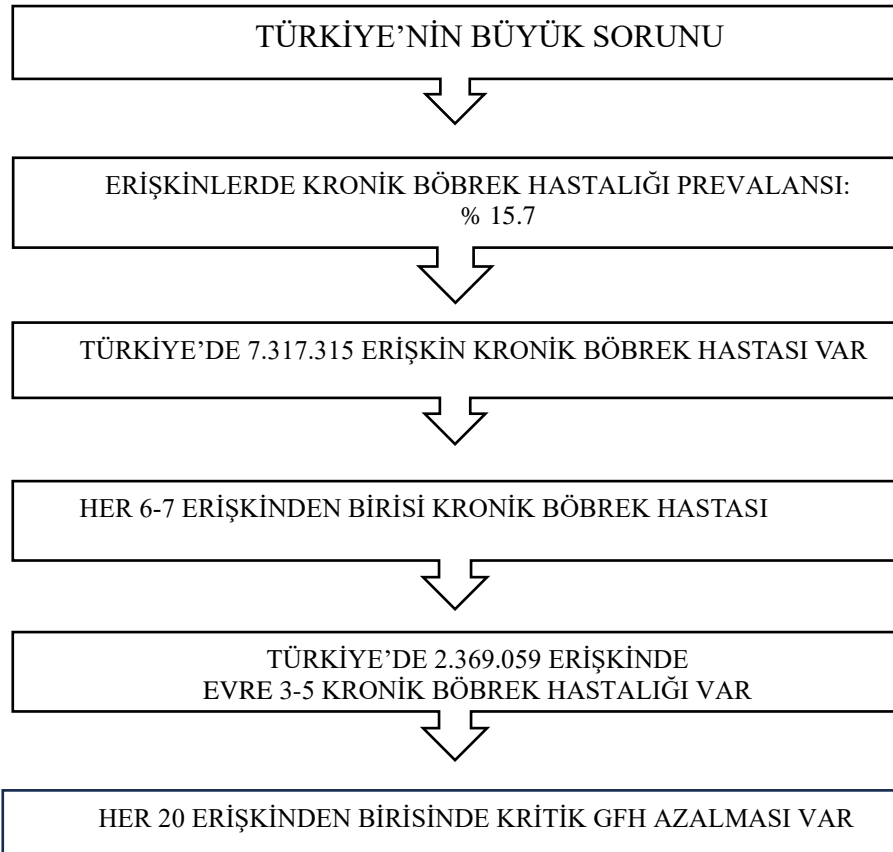
2.1.2 Epidemiyoloji

KBH genellikle hastalık ilerleyene kadar semptom göstermez. Bu sebeple hastalık yükünün kesin olarak hesaplanması zordur. KBH’nin küresel prevalansı yaklaşık olarak %13,4’tür (%11,7-15,1). Bunun yanısıra renal replasman tedavisi altındaki son dönem böbrek hastalığı tanısı olan 4,9 ile 7 milyon arasında insan olduğu tahmin edilmektedir(11). Hill ve ark. 2016 da yaptığı bir meta-analiz, 6.908.440 katılımcıyı içeren 100 çalışmayı gözden geçirmiştir. Bu meta-analizde KBH evre 1-5’in küresel tahmini prevalansı %13,4 ve evre 3-5 inki ise %10,6 olarak bulunmuş. Evrelere göre KBH prevalansı ise evre 1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla %3,5, %3,9 , %7,6 , %0,4 ve %0,1 olarak açıklanmıştır(12). Ayrıca katılımcılarda hipertansiyon, diyabet prevalansı ve yaşın, KBH prevalansı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Dünya nüfusunun %93’ünü temsil eden birçok ülkeden verilerin toplandığı kapsamlı bir sistematik incelemede SDBY 'nin renal replasman tedavisiyle ilgili veriler bildirilmiştir (Liyane ve ark. 2015). Bu çalışmaya göre 2010 yılı itibariyle 2.6 milyon kişi renal replasman tedavisi görmekte, 2.05 milyon kişi diyalize girmektedir. Dünya çapında son dönem böbrek hastalığı yükü, gelişmiş ülkelerde olduğu kadar gelişmekte olan ülkelerde de artmaya devam edecektir. Renal replasman tedavisi alan tahmini insan sayısının 2030

yılında 5.4 milyona yükselmesi beklenmektedir. 2013 yılında, azalmış GFR, dünya çapındaki ölümlerin yüzde 4'ü yani yaklaşık 2,2 milyon ölümlle ilişkilendirilmiştir. Bu atfedilebilir ölümlerin yüzde ellisinden fazlası kardiyovasküler ölümlerdi (1,2 milyon). Halbuki 0,96 milyonu SDBY ile ilişkiliydi. Diğer risk faktörleriyle karşılaştırıldığında, azalmış GFR, hipertansiyon, yüksek plazma glikozu ve obezitenin altında sıralanmıştır. Ancak benzer şekilde, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan dünya bölgelerinde engelliliğe göre düzeltilmiş yaşam yılları için bir risk faktörü olarak yüksek kolesterol ile benzerdir(13).

Ülkemizde durum nedir diye bakmak istediğimizde karşımıza CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışması çıkmaktadır. Bu çalışmada erişkin bireylerde KBH prevalansı %15,7 olarak bulunmuştur. 60 yaş üzeri popülasyonda bu oran %38,3'e kadar çıkmaktayken 60 yaş altı grupta %11,5 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca kadınlarda (%18.4) erkeklere (%12.8) oranla daha yüksek oranda KBH tespit edilmiştir. Yine Kırsalda yaşayan popülasyonda kentsel alanlarda yaşayanlara göre prevalans daha yüksek saptanmıştır(2). Sonuç olarak, tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi KBH ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. KBH ve çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiler, bunun önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu, genel morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğunu vurgulamaktadır(14).



Şekil 1: CREDIT Türkiye KBH Prevalans Araştırması

Tablo 5:Kronik Böbrek Hastalığının Varlığı ve Evresine Göre Eşlik Eden HT, DM, Dislipidemi, Obezite Veya Metabolik Sendrom Sıklığı

	KBH GENEL	EVRE-1	EVRE-2	EVRE-3	EVRE-4	EVRE-5
HT %	56.3	34.8	55.1	79.8	82.6	92.3
DM %	26.6	16.4	32.1	32.3	40.9	45.5
DİSLİPİDEMİ %	83.4	74.3	84.2	92.6	87.5	91.7
OBEZİTE %	29.2	23.7	29.7	34.7	29.2	33.3
M.SENDROM %	46	31.1	51.4	57	68.2	66.7

2.1.3.Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Kronik böbrek hastalığı için risk faktörlerinin bilinmesi ve risk altındaki bireylerin yakın takiplerle izlenmesi toplum sağlığı açısından oldukça değerlidir. KBH'nın önlenmesi ve erken safhalarda yakalanarak SDBY'ne gidişinin engellenmesi çok önemlidir. Bu bağlamda risk faktörleri iyi bilinmelidir.(15)

Tablo 6:KBH Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	Tanım	Örnekler
Duyarlılık Faktörleri	Böbrek hasarı için duyarlılık yaratan durumlar	İleri yaş, ailede KBH öyküsü, böbrek kitlesinde azalma, düşük doğum ağırlığı, düşük gelir ve eğitim düzeyi
Başlatan Faktörler	Doğrudan böbrek hasarına neden olan durumlar	Diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, sistemik infeksiyonlar, idrar yolu infeksiyonları, böbrek taşı, ilaç toksisitesi
Progresyon Faktörleri	Böbrek hasarını artıran ve böbrek fonksiyonlarının daha hızlı bozulmasına yol açan faktörler	Proteinüri derecesi, yüksek kan basıncı, diyabette kötü glikemik kontrol, sigara

Kuzey Amerika ve Avrupa'da KBH'nin en sık nedeni, çoğunlukla tip-2 DM'e sekonder olan diyabetik nefropatidir. Bununla birlikte yeni tanı almış hastalarda sıklıkla hipertansiyon vardır. Primer bir glomerüler veya tübülointerstisyel böbrek hastalığı süreci için açık bir kanıt olmadığında, KBH sıklıkla hipertansiyona atfedilir. Ancak artık bu tür bireylerin iki kategoride ele alınabileceği anlaşılmaktadır. Bunlardan ilki altta yatan sessiz primer glomerülo nefritin (fokal segmental veya global glomerüloskleroz) hipertansiyonla ilerlemesi; ikincisi ise hipertansiyona bağlı vasküler ve iskemik böbrek hastalığıdır. Ülkemizde 2016'da yayımlanan TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre SDBY'li hastaların yüzde 63'ünde etiyolojiyi diyabet ve hipertansiyon oluşturmaktadır. Diğer nedenler ise kronik pyelonefrit, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, amiloidoz, obstrüktif nefropatiler, glomerülo nefritler, tübülointerstisyel hastalıklar, renal vasküler hastalıklar gibi patolojilerdir(16). KBH'nin erken evrelerinde olan hastaların birçoğu daha ileri evrelere ilerlemeden önce kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir. Aslında, GFR'de küçük bir azalma ya da albüminürinin varlığı bile artık kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(8).

Tablo 7:Türkiye'de Dyalize Yeni Başlayan Hastalarda Etiyolojik Nedenlerin Zamanla Değişimi

	1995	2001	2006	2011	2016
DM (%)	15.3	25.3	28.9	36.2	38.5
HT (%)	9.2	17.2	23.3	28.3	24.6
GN (%)	28.1	22.3	6.6	5.9	6.3
TİN (%)	12	4	3.9	2	0.9
Kistik B.H (%)	5.2	5.8	5.3	3.1	4.2
Sebebi bilinmeyenler %	18.2	12.1	15.2	13.4	16.9

2.1.4 Patofizyoloji

Böbreklerin boşaltım kapasitesini ölçmek için serum üre ve kreatinin konsantrasyonları kullanılsa da bu iki molekülün birikmesi, ilerlemiş böbrek yetmezliğinde üremik sendromu karakterize eden birçok belirti ve bulguyu açıklamamaktadır. KBH'nin patofizyolojisi iki geniş hasar mekanizması başlığını içinde bulundurur. Birincisi altta yatan etiyolojiye özgü başlangıç mekanizmaları (örneğin, böbrek gelişimi veya bütünlüğündeki anormallikler, immün kompleks birikimi, glomerülo nefritler veya renal tübüllerin ve interstisyumun toksin maruziyeti) iken ikinci grup; kalan canlı nefronların hiperfiltrasyonu ve hipertrofidir. Renal

hasarın sonucu olarak daha az sayıda nefron tarafından daha büyük bir fonksiyonel yük taşınır ve böylece nefron kaybı telafi edici glomerüler hiperfiltrasyon (nefron başına artan GFR) ve renal hipertrofi ile sonuçlanır. Hiperfiltrasyon kısa vadede adaptif olabilir ve toplam renal GFR'nin korunmasına izin verebilir, ancak bu telafi edici gibi görünen hiperfiltrasyon, fibrozis ve glomerüler skleroza zemin hazırlar. Netice itibarıyla nefron yıkımı ve kaybı artar, böylece rezidüel renal fonksiyon yetersiz olduğunda ortaya çıkan üremiye ilerleme hızlanır(17) İntraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofiye ek olarak, sekonder böbrek hasarına katkıda bulunabilecek faktörler arasında albüminüri, apoptoz yoluyla podosit kaybı, tübüler atrofi ve/veya obstrüksiyon, kalsiyum fosfat birikimi, metabolik asidoz, yüksek lipid seviyeleri, hiperürisemi ve değişmiş prostanooid metabolizması yer alır. Bir başka mekanizma olarak Anjiyotensin II hemodinamik olmayan etkileriyle tübulointerstisyel fibrozis gelişimine katkıda bulunabilir. Bu muhtemelen profibrotik faktörlerin ve diğer kemokinlerin oluşumundan kaynaklanmaktadır. Bu ikincil faktörler için patojenik bir rolün doğrulanması potansiyel olarak önemlidir. Çünkü bazıları tedavi edilebilir ve muhtemelen prognozu iyileştirir.

Üremik sendrom, renal boşaltım yetmezliğinden daha fazlasını içerir. Normalde böbrekler tarafından düzenlenen birçok metabolik ve endokrin fonksiyon da bozulur ve bu da anemi, malnütrisyon gibi durumlara ve bazı hormon düzeylerinde değişmeye neden olur (PTH, FGF-23, insülin, glukagon, D vitamini ve seks hormonları dahil steroid hormonları ve prolaktin). Ayrıca KBH artmış sistemik inflamasyon ile ilişkilidir. Artmış C-reaktif protein seviyeleri, albümin ve ferritin gibi negatif akut faz reaktanlarında azalma saptanabilir. Bu nedenle, KBH ile ilişkili inflamasyon, vasküler hastalığın hızlanmasına ve SDBY ile ilişkili komorbiditeye katkıda bulunabilir.

2.1.5 Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Böbrek hastalığı keşfedildiğinde, böbrek fonksiyon bozukluğunun varlığı veya derecesi, böbrek hasarı ve ilerleme hızı değerlendirilir ve altta yatan hastalık teşhis edilir. Öykü ve fizik muayene yardımcı olabilsede, en yararlı bilgiler başlangıçta glomerüler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanması, albuminüri (veya proteinüri) değerlendirmesi ve idrar sedimentinin incelenmesinden elde edilir. GFR, böbreğin bu çeşitli işlevleri yerine getirme yeteneğinin en iyi genel ölçüsü olarak kabul edilir ve bu nedenle GFR'nin tahmini, böbrek yetmezliğinin derecesini değerlendirmek ve hastalığın seyrini takip etmek için klinik olarak kullanılır. Bununla birlikte, GFR, böbrek hastalığının nedeni hakkında bilgi sağlamaz. Bu bilgi, idrar tahlili, idrar protein atılımının ölçülmesi, böbrek görüntüleme ve gerekirse böbrek

biyopsisi ile elde edilir. Ayrıca böbrek kütlesi kaybı (yani nefron kaybı) ile GFR kaybı arasında kesin bir ilişki yoktur ve stabil bir GFR mutlaka stabil hastalık anlamına gelmez.

eGFR çoğu zaman böbrek fonksiyonunun "birinci basamak" testi olarak kullanılmaktadır. Seçilmiş durumlarda önerilen altın standart yöntem, eksojen bir filtrasyon belirtecinin idrar veya plazma klirensini hesaplamaktır. Yaygın olarak bulunan ve sıklıkla ölçülen kreatinin, en sık kullanılan endojen belirteçtir. Bir diğer endojen belirteç ise sistatin C dir. Normal GFR; çalışan tüm nefronlardaki filtrasyon hızlarının toplamına eşittir. Glomerüller, günde yaklaşık 180 litre (125 mL/dk) plazmayı süzmektedir. Normal GFR değeri yaşa, cinsiyete ve vücut büyüklüğüne bağlıdır ve sağlıklı bireyler arasında bile önemli farklılıklarla birlikte yaklaşık 90 ila 120 mL/dk/1,73 m² dir (18)

Günümüzde GFR hesabı için çok fazla formül mevcuttur. Bunlar arasında en fazla kullanılanlar Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), Cockcroft-Gault ve Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülleri bulunmaktadır. Formülleri aşağıda gösterilmiştir(19).

MDRD Formülü:

$$\text{MDRD} = 186 \times \text{Serum Kreatinin}^{-1,154} \times \text{Yaş}^{-0,203} [\text{Bayan ise } \times 0,742], [\text{Siyah ırk ise } \times 1,210]$$

CKD-EPI Formülü:

$$\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}} = 141 \times \min(\text{S}_{\text{cr}}/\text{k}, 1)^a \times \max(\text{S}_{\text{cr}}/\text{k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Yaş}} [\text{Kadınlar için } \times 1,018] \\ [\text{Siyah ırk için } \times 1,159]$$

Cockcroft-Gault Formülü:

$$\text{GFR}_{\text{C\&G}} = \frac{(140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı (kg)}}{72 \times \text{Serum Kreatinini (mg/dl)}} \times [0,85] (\text{Kadınlar için})$$

S_{cr} . = serum kreatinin, k = kadınlar için 0,7; erkekler için 0,9 a = kadınlar için -0,329; erkekler için -0,411 min = Scr / k minimumu ya da 1; max = Scr / k maksimumu

Bu formüller içinden CKD-EPI formülünün diğerlerine göre daha doğru sonuçlar verdiği düşünülmektedir (20).

2.1.6 Kronik Böbrek Hastalarında Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

KBH hastaları, ödem veya hipertansiyon gibi doğrudan azalmış böbrek fonksiyonu kaynaklı bulgularla başvurabilirler. Bununla birlikte, birçoğunun hiçbir klinik semptomu yoktur ve bu hastalarda böbrek hastalığı sıklıkla yüksek serum kreatinin, azalmış eGFR veya anormal bir idrar tahlili ile tesadüfen tespit edilir. Ayrıca başka bir nedenle yapılan görüntülemelerde kronik hasarı düşündüren küçük ve ekojenik böbrekler, polikistik böbrek hastalığını

düşündüren büyümüş böbrekler vb görülebilir. KBH ilerlemişse, hastalar yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, metalik tat, kasıtsız kilo kaybı, kaşıntı, mental durum değişiklikleri, nefes darlığı veya periferik ödem bildirebilir(21). Genel anlamda Kbh de Klinik belirti ve bulgular Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8:KBH Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Sistem	Klinik Bulgular
Deri	Solukluk ve Hiperpigmentasyon Kaşıntı Kalsiflaksi Ekimoz,hematom
Kardiyovasküler	Volüm yüklenmesi ve hipertansiyon Sol ventrikül hipertrofisi Kalp yetmezliği Üremik perikardit Ritm bozuklukları Hızlanmış ateroskleroz
Gastrointestinal	İştahsızlık Bulantı-kusma Malnütrisyon Gis kanama Üremik fetor Ülser
Hematolojik	Anemi İmmun sistem bozuklukları (enfeksiyona eğilim) Kanama diyatezi
Nörolojik	Serebrovasküler hastalık Üremik ensefalopati Nöropati
Kemik	Renal osteodistrofi Kas güçsüzlüğü Amiloid artropatisi(B2-mikroglobulin birikmesi)
Endokrin	İnfertilite Cinsel fonksiyon bozuklukları Glukoz intoleransı Hiperlipidemi
Laboratuvar	Hiperkalemi,hiperfosfatemi,hipokalsemi,hipermagnezemi,hiperüri semi, metabolik asidoz, hiponatremi

KBH’ı şüphelendirecek bulguları iyi özümsemek ilerleyen böbrek hasarı her zaman açıkça bulgu vermediği için önemlidir. Diyabeti, kronik hipertansiyonu, albuminürisi, ödemi, hematüri/noktüri gibi idrar anormallikleri ve aile öyküsü olanlarda KBH olabileceğinden kuşkulananmak gerekmektedir. Hastalık ilerledikçe anemi, metabolik asidoz,

hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hipoalbuminemi gibi belirtiler görülebilir. Anemi, noktüri/poliüri genellikle gfr 60'ın altına düştükten sonra görülürken, 4. Evreden sonra üremik toksinlerin atılımının giderek azalması ile iştahsızlık, bulantı, düşkünlük hali başlar. Yine sodyum, potasyum, su ve asit -baz bozuklukları da 3. Evre'den sonra görülmeye başlayabilir ama genellikle Evre 4'ten sonra belirgin hale gelir. Hiperfosfatemi, eGFR >45 mL/dk/1.73 m² olan KBH hastalarında yaygın değildir. Öte yandan PTH, eGFR'de hafif bir azalmayla (yani, 40 ila 70 mL/dk/1.73 m) bile hafifçe yükselebilir. Giderek idrar çıkışının da azalmasıyla vücutta volüm yükü oluşur ve hastada yavaş yavaş periferik ödem, kontrol altına alınamayan hipertansiyon ve son olarak da akciğer ödeme kadar varabilecek hipervolemi bulguları gelişir. İleri evre KBH aşamasına gelindiğinde, asidoz da derinleşir ve takipne de belirtiler arasına katılır. KBH çok sayıda komplikasyona yol açar. Anemi ve hiperparatiroidizm gibi yaygın olarak bilinen hormonal ve metabolik komplikasyonlara ek olarak, sistemik ilaç toksisitesi, kardiyovasküler hastalık, enfeksiyon, kognitif bozukluk ve fiziksel fonksiyon bozukluğu gibi durumlar da görülebilir.

Sıvı-elektrolit ve asit-baz metabolizması bozuklukları:

KBH'li hastalarda tipik olarak bir dereceye kadar fazla Na⁺ ve su bulunur, bu da böbrek yoluyla tuz ve su atılımının azalmasını yansıtır. Bununla birlikte, sürekli aşırı Na⁺ alımı (tipik bir Batı diyetinde olduğu gibi) daha fazla sıvı tutulmasına yol açar ve kalp yetmezliğine, hipertansiyona, periferik ödem ve kilo alımına katkıda bulunur. Öte yandan, aşırı su alımı hiponatremiye katkıda bulunur. Kronik böbrek hastalığı olan hasta için yaygın bir öneri, sodyumun 2 g/gün veya daha azıyla sınırlandırılması ve sıvı alımının, idrar çıkışı artı 500 mL'ye eşit olacak şekilde kısıtlanmasıdır(17). Diüretiğe dirençli hipervolemi ve buna bağlı dirençli hipertansiyon hemodiyalize başlama endikasyonu olabilir. Kbh'de en önemli elektrolit bozukluğu hiperkalemidir. Hiperkalemiye yatkınlık oluşturan etmenlerden bazıları ise şöyledir: diyetle fazla K alımı, hemoliz, hemoraji, metabolik asidoz, nsaid/acei/arb/potasyum tutucu diüetik kullanımı, Tip 4 renal tübüler asidoz.

Metabolik asidoz, ilerlemiş KBH'de sık görülen bir rahatsızlıktır. Kronik böbrek hastalığında böbreklerde amonyum üretimi ve bunun sonucunda Hidrojen atılımı azalır. Erken dönemde normal anyon gapli metabolik asidoz görülürken ileri dönemde anyon gapi artmış metabolik asidoz görülür. Hafif dereceli metabolik asidoz bile protein katabolizması ile ilişkilidir. Serum bikarbonat düzeyi 22 meq/l düzeyinde tutulduğunda protein katabolizması azalır ve böbrek hastalığı progresyonu yavaşlar(22).

Endokrin sistem bulguları:

KBH hastalarında cinsel fonksiyon bozuklukları sıktır. Örnek olarak, üremik erkeklerin yarısından fazlası erektil disfonksiyon, azalmış libido ve cinsel ilişki sıklığında belirgin düşüşler gibi semptomlardan şikâyet etmektedir(23). Ayrıca hiperprolaktineminin neticesi olarak kadınlarda amenore ve galaktore bulguları ortaya çıkabilmektedir.

Böbrek normalde tiroid hormonlarının metabolizmasında, parçalanmasında ve atılımında önemli bir rol oynar. Bu nedenle, böbrek fonksiyonundaki bozukluğun tiroid fizyolojisinde bozulmaya yol açması şaşırtıcı değildir. Hormon üretimi, dağılımı ve atılımındaki değişiklikler de dahil olmak üzere hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin tüm seviyeleri tutulabilir. Son dönem böbrek hastalığı (ESKD) olan hastaların çoğunda, periferde T4'ün (tiroksin) T3'e dönüşümünün azalmasını yansıtan plazma serbest (T3) seviyeleri düşüktür. Plazma rT3 seviyeleri tipik olarak normal olduğundan, bu anormallik T4'ün metabolik olarak aktif olmayan (rT3)'e artan dönüşümü ile ilişkili değildir. Bu bulgu KBH'li hastayı kronik hastalığı olan hastalardan ayırır. Düşük toplam ve plazma serbest T3 seviyelerine ek olarak, soğuğa tahammülsüzlük, kabarıklık görünüm, kuru cilt, uyuşukluk, yorgunluk ve kabızlık dahil olmak üzere hem hipotiroidi hem KBH de ortak olan bir dizi semptom vardır. Ayrıca, son dönem böbrek hastalığında guatr sıklığı belirgin şekilde artar(24).

Erken dönemdeki KBH de insülin direnci ve glukoz intoleransı görülürken SDBY de insülin yarı ömrünün uzaması ve renal glukoz üretiminin azalmasına bağlı olarak hipoglisemi sık görülen bir bulgudur. Ayrıca tüm bunlara ek olarak sekonder hiperparatiroidi, osteomalazi, hipertrigliseridemi, lipoprotein artışı, Hdl kolesterolde azalma gibi endokrin bozukluklar KBH'de görülebilir.

Hematolojik bozukluklar:

Tipik olarak normositik ve normokromik anemi esastır ve böbrekte peritübüler hücreler tarafından azalan eritropoetin üretimine ve kısalmış eritrosit ömrüne bağlıdır(25). Anemi, diyalize bağımlı olmayan KBH'li birçok hastada yaygın bir özelliktir ve eGFR'ler 30 mL/dak/1.73 m²'nin altına düştüğünde, özellikle diyabetiklerde anemi giderek yaygınlaşmaktadır(26). KBH tanısı almış hastalarda anemi sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalitede artış ile ilişkilidir. KBH ile gözlenen anemiye, eGFR'si uygun şekilde azalmış olan hastada aneminin renal olmayan nedenlerinin büyük ölçüde dışlanmasıyla tanı koyulur. Bu nedenle hastaların değerlendirilmesinde,

eritrosit indeksleri, mutlak retikülosit sayısı, serum demiri, toplam demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, serum ferritini, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, MCV artmış ise folat ve B12 düzeyleri çalışılmalı ve gaitada gizli kan testi yapılmalıdır. Bu inceleme, Eritropoez uyaran ajan tedavisi başlanılmadan önce yapılmalıdır. Bununla birlikte, hemodiyaliz hastaları arasında, ne transeferrin saturasyonu (TS)ne de serum ferritin düzeyi, hangi hastaların demir takviyesinden sonra ESA'lara daha iyi yanıt vereceğini doğru bir şekilde tahmin edemez (27). TS yüzde 20 -30 arası ve serum ferritini 200 ila 500 ng/mL olan birçok hemodiyaliz hastası, ek demir uygulamasına Hb seviyesinde artış ve/veya ESA dozunda azalma ile yanıt verecektir.(28)

Genel popülasyonda serum ferritin < 30 ng/mL veya TSAT < %15 olması demir eksikliğini güçlü bir şekilde göstermekteyken KBH'da durum farklıdır; KBH hastalarında TSAT < %20, ferritin < 100 ng/mL (HD için < 200) olması demir eksikliği tanısı koydurur ve iki başlık altında incelenir:

Mutlak demir eksikliği: TSAT < %20, ferritin < 100 ng/mL (depo demiri eksik) -

Fonksiyonel demir eksikliği: TSAT < %20, ferritin > 100 ng/mL (inflamasyon – hepsidin artışı nedeniyle demir var ama kullanılmıyor)

Hastalarda Demir eksikliği tedavi edildikten sonra, 1-2 aylık süreç sonunda hemoglobin düzeyi <10 g/dL ise eritropoetin stimulan ajan (ESA) tedavisine başlanır ve 10.5-12 gr/dL arası hedeflenir.

Aneminin haricinde KBH hastaları anormal hemostaz sergiler. KBH'nin ileri evrelerinde olan hastalarda uzamış kanama süresi, azalmış trombosit faktör III aktivitesi, anormal trombosit agregasyonu ve adhezyonu ve bozulmuş protrombin tüketimi vardır. Klinik belirtiler arasında kanama ve morarma eğiliminin artması, cerrahi insizyonlardan kaynaklanan uzamış kanama, menoraji ve gastrointestinal kanama yer alır. İlginç bir şekilde, KBH hastalarında, özellikle nefrotik düzeyde proteinüri içeren böbrek hastalığı varsa, tromboembolizme karşı daha çok yatkınlık vardır. Hipoalbüminemi ve trombofilik bir duruma yol açabilen antikoagülan faktörlerin renal kaybı bu durumu açıklar(8).

Tablo 9:KBH'de Anemiye Neden Olan Durumlar

EPO eksikliği (en önemli neden olmasına rağmen düzeyinin ölçülmesi önerilmez.)
EPO direnci
Eritrosit ömründe kısalma

Demir eksikliği (KBH deki inflamasyona bağlı artan hepsidin demir utilizasyonunu bozar)
Üremiye bağlı kemik iliği baskılanması
Hiperparatiroidizme bağlı kemik fibrozu
B12 ve folik asit eksiklikleri
Diyaliz sırasında veya gastrointestinal sistemden kan kaybı

Nörolojik Bulgular:

Santral sinir sistemi belirtileri ilerlemiş KBH’de sık görülür ve baskın olarak kognitif fonksiyonlardaki değişiklikler ve uyku bozuklukları ile karakterizedir. Ayrıca bu hastalarda hızlanmış ateroskleroza bağlı serebrovasküler olay görülme sıklığı da artmıştır. Letarji, irritabilite, asteriksiz, nöbetler, ensefalopati ve koma üreminin daha az görülen belirtileridir ve renal replasman tedavisinin zamanında başlatılmasıyla genellikle önlenir. Diğer bir komplikasyon periferik nöropatidir; tipik olarak sinsi bir şekilde alt ekstremitelerde miks simetrik polinöropati ile kendini gösterir. Ayrıca otonom sistem ve duyu bozuklukları görülebilir(9).

Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral Ve Kemik Bozukluğu (KBH-MKB):

Kronik böbrek hastalığındaki mineral ve kemik bozuklukları, kalsiyum, fosfor, 1,25-dihidroksikolekalsiferol serum konsantrasyonlarındaki anormallikler ve kemik morfolojisi ve vasküler kalsifikasyondaki parathormon anormallikleri ile karakterize edilir(29). KBH-MKB tanınması KDIGO tarafından yapılmış olup mineral metabolizmasının morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi vurgulanmıştır(29)

Kronik böbrek hastalığı (KBH), genellikle aşağıdaki üç bileşenden biri veya birkaçının kombinasyonu ile kendini gösteren mineral ve kemik metabolizması bozuklukları ile ilişkilidir:

- Kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve D vitamini metabolizmasındaki anormallikler
- Kemik döngüsü, mineralizasyon, hacim doğrusal büyümesi veya gücündeki anormallikler
- İskelet dışı kalsifikasyon

KBH-MBD'nin çoğu unsuru genellikle GFR 40 mL/dk'nın altına düştüğünde kendini gösterse de bazı bileşenler KBH seyrinde daha erken gözlenebilir ve serum fosfor, kalsiyum, PTH ve D vitamininde klinik olarak saptanabilir anormalliklerin başlangıcından önce gelebilir. Bunlar arasında klotho kaybı, artmış FGF23 sekresyonu, azalmış kemik oluşumu ve vasküler kalsifikasyon yer alır (30). Evre 3'ten itibaren böbreğin fosfatürük etkisi azalır. Aktif D vitamininin de azalması sonucu hipokalsemi gelişir. Bu durum parathormonu uyarır ve aşırı yükselmesine sebep olur. Pth artışına bağlı kemikte hem osteoblastik hem osteoklastik aktivite artar. Aynı zamanda hiperfosfatemi osteositlerden fosfatonin (FGF23) salınmasına neden olur. FGF 23 klotho adlı koreseptörüyle birlikte renal fosfat ekskresyonunu artırır ve 1-alfa hidroksilaz enzimini inhibe ederek d vitamini sentezini azaltıp barsaktan fosfor reabsorbsiyonunu azaltmış olur. Yüksek FGF-23 seviyeleri KBH, HD, renal transplant hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve mortalite için bağımsız risk faktörüdür. Kemik dinamik bir organdır. Evre 3-4 KBH grubunun çoğunda kemiklerde yüksek döngü bulunmaktadır. HD hasta grubunda ise diyabet, kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcılarının kullanılması ve parathormonun kalsitriol ile aşırı baskılanması sebebiyle daha çok düşük döngü hakimdir. Ek olarak renal osteodistrofide kemik mineralizasyonu, miktarı ve volümü de önemlidir. Yeni kemik formasyonu eğer mineralizasyon olmazsa osteoid olarak kalır. İşte bu kompleks durumlar renal osteodistrofiyle ilgili eski klasifikasyon (yüksek/düşük döngülü) yerine turnover, mineralizasyon ve volüm değerlendirmesini içeren TMV sınıflamasının bulunmasını açığa çıkarmıştır. Başlıca KBH ile ilişkili kemik hastalıklarının TMV özellikleri aşağıdaki gibidir:

●**Osteitis fibrosa sistika**: sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle yüksek kemik döngüsü ile karakterizedir.

●**Adinamik kemik hastalığı**: Düşük kemik döngüsü ile karakterizedir. Alüminyum birikimi bu bozukluğa neden olabilse de mevcut vakaların çoğu paratiroid bezlerinin aşırı baskılanmasından kaynaklanmaktadır. Bu, periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarındaki ana kemik lezyonunu temsil eder.

●**Osteomalazi**: anormal mineralizasyonla birlikte düşük kemik döngüsü ile karakterize edilir(31) .İnsidansı, alüminyum bazlı fosfat bağlayıcıların terk edilmesi ve diyaliz tekniklerinin geliştirilmesiyle azalmıştır (32).

●**Miks üremik osteodistrofi** – Karışık üremik osteodistrofi, yüksek veya düşük kemik döngüsü ve anormal mineralizasyon ile karakterizedir. Bunlara ek olarak başka bir

üremik kemik hastalığı tipi, uzun süreli diyaliz hastalarında ortaya çıkan ve beta2-mikroglobulin ile ilişkili amiloid birikintilerinden kaynaklanan kemik kistleridir.

Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları:

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yüksek oranda rastlanılmakta ve bu hasta grubunda ölümlerin en sık nedenini oluşturmaktadır. Patogenez, kalp ve böbrekler arasındaki yakın ilişkiyi, geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörlerini içerir. Kardiyorenal sendromun köklü bir sınıflandırmasına göre, KBH'da kardiyovasküler tutulum "tip-4 kardiyorenal sendrom" olarak bilinir. Başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; koroner aterosklerotik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal fibrozis, kardiyak aritmi ve ani kardiyak ölüm olarak sıralanabilir(33).

Tablo 10:KBH'de Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri	Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri
İleri yaş	Albuminüri
Erkek cinsiyet	Anemi
Diyabet	Homosistein
Ht	Hiperparatiroidi ve hiperfosfatemi
Yüksek LDL-k	Extraseküler volüm fazlalığı
Düşük HDL-k	Oksidatif stress
Sigara	İnflamasyon
Sedanter yaşam	Malnütrisyon
Aile öyküsü	Trombojenik faktörler
Menapoz	Elektrolit imbalansı

Hipertansiyon (sol ventrikül hipertrofisinin eşlik edebileceği), sigara içme, diyabet, dislipidemi ve ileri yaş gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, KBH popülasyonlarında oldukça yaygındır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin sayısı, böbrek fonksiyon bozukluğunun ciddiyeti ile ilişkili görünmektedir(34). Fakat bazı geleneksel risk faktörleri ile SDBY hastalarında görülen tüm nedenlere bağlı ölüm arasındaki ilişki kompleksdir. Örneğin LDL-kol düzeyi ile ASKH arasındaki ilişki diyalize bağımlı olmayan KBH'da genel popülasyona göre daha zayıftır ve bu 800.000 hastalık bir çalışmada gösterilmiştir (The Alberta Kidney Disease Network). Oysaki KBH nin ileri evrelerinde muhtemel inflamasyon ve malnütrisyonu bağlı düşük kolesterol düzeyleri ile KVH arasında ilişki görülmektedir(9). KBH olan hastalarda ayrıca kardiyovasküler riskin artışına katkıda bulunabilecek metabolik sendroma sahip olma olasılığı daha yüksektir(35). Bu sendrom,

insülin direnci, dislipidemi, yüksek serum glukozu, abdominal obezite ve hipertansiyonun bir kombinasyonu olarak tanımlanır.

Tablo 11:KBH Evresine Göre Kardiyovasküler Risk

KBH Evre	eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	Kardiyovasküler risk (odds ratio)
1	>90	0,5-0,8
2	60-89	1,5
3	30-59	2-4
4	15-29	4-10
5	<15	10-50
SDBY	RRT	20-1000

Kaynak:(33)

Hem azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hem de artan proteinüri, kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Bu ilişkiler, hem toplum tabanlı popülasyonlarda (örn., KBH veya kardiyovasküler hastalığı olan bireyleri kaydetmek için özel olarak seçilmeyen kohortlar) hem de yüksek kardiyovasküler risk altındaki hasta popülasyonlarında bulunmuştur. En iyi veriler, idrar albümin-kreatinin oranı (ACR) ölçümleri olan 105.872 katılımcıyı ve idrar protein ölçüm çubuğu ölçümleri olan 1.128.310 katılımcıyı içeren genel popülasyon kohortlarının bir meta-analizinden gelmektedir. Bu metaanalizde ACR ölçümleri ile yapılan çalışmalarda, mortalite riski 75 mL/dk/1,73 m² ve 105 mL/dk/1,73 m² arasında eGFR ile ilişkili bulunmamıştır. Tahmini GFR'si 95 mL/dk/1,73 m² olan katılımcılarla karşılaştırıldığında, 7,9 yıllık takip süresince tüm nedenlere bağlı ölümler için tehlike oranları (HR) eGFR 60 tan 15'e düştükçe artmıştır. Kardiyovasküler mortalite için benzer sonuçlar gözlenmiştir(33). Ek olarak, KBH ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki, beyaz bireylerle karşılaştırıldığında siyah bireyler arasında daha güçlü olabileceği sonucu çıkarılmıştır(36). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığına ilerlemeden daha fazla kardiyovasküler hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksektir(37). KBH'nin tek başına genel popülasyonda KVH riskini artırdığı göz önüne alındığında, KBH olmayan bireyler arasında gelecekteki kardiyovasküler riski analiz etmek için geleneksel yöntem olan Framingham risk skorunun KBH'li hastalarda kardiyovasküler olayları tahmin etmede zayıf genel doğruluk sağlaması şaşırtıcı değildir(38). KBH'li hastalar arasında KVH için gelecekteki olayları tahmin etmeye yardımcı olmak adına yeni tahmin denklemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Ek olarak, bazı çalışmalara göre kreatinin bazlı GFR tahmini ile karşılaştırıldığında, sistatin C ye dayalı

bir denklem kullanılarak yapılan tahmin, mortalite, kardiyovasküler olaylar ve son dönem böbrek hastalığı (ESKD) için risk sınıflandırmasını iyileştirir sonucuna ulaşmıştır(39).

Sol ventrikül hipertrofisi KBH de çok sık rastlanılan bir bulgudur ve tüm KBH de HD den bağımsız olarak mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Bunun nedeni KBH de hem basınç hem volüm fazlalığına bağlı olarak sol ventrikülün iş yükünün artmasıdır. HT, arterioskleroz ve aort stenozu basınç fazlalığına sebep olurken arteriovenöz fistüller ise volüm fazlalığına neden olmaktadır. Bununla birlikte anemi de sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olabilir. Özellikle hemoglobin seviyesinin 12.8 g/l nin altında olması bu duruma yol açmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi diyastolik disfonksiyon bulguları ile de gelebilmektedir.

Kronik inflamasyon, insülin direnci, hiperhomosisteinemi ve lipid dismetabolizması da KBH hastalarında kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunabilir. GFR düştükçe, çok sayıda toksin (b2 mikroglobulin, guanidinler, fenoller, indoller, alifatik aminler polioller, leptin, ve eritropoez inhibitörleri) kademeli olarak birikir(40). Öte yandan, GFR düştükçe troponinler, asimetrik dimetilarjinin (ADMA), plazminojen-aktivatör inhibitörü tip I, homo sistein, natriüretik peptidler, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A proteini, iskemi ile modifiye edilmiş albümin gibi diğer birçok biyobelirteç artar. Bunların tümü, KBH ile ilişkili vasküler hastalık gelişiminde rol oynar(41).

SDBY hastalarının, endokardiyal ve epikardiyal fibrozun baskın olduğu hipertansif ve kronik iskemik kalp hastalığı hastalarına benzer şekilde kardiyak fibroz geliştirdiği artık kabul edilmiştir. Son kanıtlar, indoksil sülfat ve p-kresol gibi üremik toksinlerin KBH hastalarında kardiyak fibroza katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir(42).

Çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi, böbrek hasarı olan hastalarda kardiyak aritmi ve ani ölüm riski daha fazladır. KBH hastaları, özellikle HD tedavisi görenler, aritmiler, özellikle atriyal fibrilasyon ve ventriküler taşiaritmiler geliştirmeye daha yatkındır(33). Araştırmalar, son dönem böbrek hastalığı popülasyonundaki kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısının kardiyak aritmi veya ani ölümle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bir başka çalışmada GFR'si 30 ile 90 ml/dk/1,73 m² arasında olan 261 hastada koroner kateterizasyon prosedürleri değerlendirilerek KBH'nin erken evrelerinde KAH prevalansı değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, GFR >90 olan hastaların yarısından fazlasının en az bir koroner arterde %70 darlığa sahip olduğunu ve GFR <30 olan hastaların %84'ünden

fazlasının esas olarak LAD'i (sol koroner arter) tutan önemli KAH gösterdiğini bulmuşlardır(33).

Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz-kalsifikasyon (MIAC) sendromu, SDBY hastalarında kronik inflamasyonun (artmış proinflamatuvar sitokin seviyeleri), yetersiz beslenmenin ve vasküler kalsifikasyonların varlığı ile karakterize edilmektedir. Bu sendromun, proinflamatuvar sitokinlerin hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında aterosklerotik hasarın gelişmesinde ve kardiyovasküler mortalite oranının artmasında birincil rol oynayabileceği kısır bir döngü olduğu varsayılmaktadır(33). SDBY hastalarında, MIAC sendromu gelişimi ile epikardiyal yağ dokusu (EAT) yoğunluğu ilişkisi olduğu düşünülmektedir. EAT'ın patofizyolojik rolü hala kısmen belirsiz olsa da TNF-a, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), IL-6 ve resistin gibi birkaç pro-aterojenik sitokin üreterek kronik inflamatuvar tabloya katkıda bulunduğu öngörülmektedir(43).

Tablo 12:KBH'de Kardiyovasküler Hastalıklar ve Klinik Durumlar

Periferik Arter Hastalığı	Her iki kol arasında kan basıncı farkı olabilir. AV fistül yoksa her iki koldan da kan basıncı ölçülmelidir. Kalsiflaksi riskine dikkat edilmelidir.
Serebrovasküler hastalık (İskemik SVO veya kanama)	Bilişsel işlevlerde de bozukluk
Göğüs ağrısı, koroner arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü	Atipik göğüs ağrısı olabilir. Kardiyak troponinler miyokardiyal iskeminin veya non-iskemik kardiyomiyopatinin bir belirteci olabilir.
Kalp yetmezliği/ Volüm yükü	Na alımının fazla olması ve atılım bozukluğu hipervolemi ile sonuçlanır. İntravasküler volüm 3-5 litre artmadan ödem görülmez
Perikardit	Üremik toksinler, kollajen doku hastalıkları, viral infeksiyonlar, perikarda kanamalar, yetersiz diyaliz vb. perikarditten sorumludur. Fizik muayenede üfürüm, sürtünme sesi grafide ani kalp büyümesi saptanır.
Sol ventrikül hipertrofisi	Hipertansiyona bağlı basınç etkisi ile konsantrik hipertrofi gelişirken; volüm yüküne bağlı eksantrik hipertrofi olur. Diyaliz sırasında diyastolik işlev bozukluğu olan hastalarda ani hipotansiyon atakları görülebilir.
İnfektif endodardit (İE)	Hemodiyaliz kateteri olanlarda ve özellikle kalbin sağ yarısında daha siktir.

Ani kardiyak ölüm	HD hastalarında özellikle haftasonu girmeyip pazartesi veya salı günü haftanın ilk seanslarında; ani elektrolit değişkenliklerinde, aritmi öyküsü ve koroner arter hastalığı olanlarda siktir.
-------------------	--

Renoproteksiyon; hastaya KBH tanısı konulmasıyla birlikte böbrek fonksiyonlarının korunması ve daha fazla kötüleşmemesi için alınan tedbirlerin tümüne verilen isim olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte komplikasyonları, özellikle de kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yönelik adımları da içermektedir.

Tablo 13:Renoproteksiyona Yönelik Adımlar

Diyetin düzenlenmesi
Protein ve tuz kısıtlaması
Sigaranın bırakılması
Nefrotoksik ajanlardan kaçınılması (nsaid gibi)
Aneminin düzeltilmesi (hb 11-12 g/dl arasında tutulması)
Kan basıncı kontrolü
RAAS inhibisyonu
Kan şekeri regülasyonu
Plazma lipitlerinin kontrolü
Hiperfosfateminin kontrolü
Antioksidan tedavi

Tablo 14:Böbrek Hastalığının İlerlemesini Yavaşlatmak ve Kardiyovasküler Hastalıkları Önlemek İçin Farmakolojik Stratejiler

Stratejiler	Böbrek Hastalığı Progresyonundaki Etkisi	Kardiyovasküler Olay ve Mortalite Üzerindeki Etkisi Ve Öneriler
Kan Basıncı Düşürme Ve Hedefleri	Kan basıncını düşürmenin genel olarak böbrek yetmezliği riski üzerindeki faydası net değildir. Fakat albüminürisi olanlarda faydalı olabilir.	Yoğun kan basıncı düşürme (<120 mm Hg), diyabeti olmayan kişilerde kardiyovasküler olayları ve ölüm oranını azaltırken, KBH olan ve olmayan kişilerde tutarlı faydalar sağlar.
RAS Blokajı	Diyabetik ve non-diyabetik böbrek hastalığı olan kişilerde böbrek yetmezliğine ilerleme riskini azaltır; en belirgin fayda, önemli miktarda albüminürisi olan kişilerdedir (ACR>300mg/gün)	KBH de kardiyovasküler sonuçları azaltır. Diyabet ve albüminürisi (>30 mg/g) olan tüm hastalarda ve non-diyabetik böbrek hastalığı ve yüksek düzeyde albüminürisi (>300 mg/g) olan hastalarda tedaviye öncelik verilmelidir.
Kan Şekeri Düşürücü	Yoğun glukoz kontrolü, böbrek hastalığının ilerlemesini azaltır.	Glisemik hedeflerin bireyselleştirilmesi önemlidir; daha kırılğan hastalar için hipoglisemiden kaçınmak gerekir.
Lipit Düşürücü	Böbrek hastalığının ilerlemesi üzerinde olası etki nötr.	Simvastatin ve ezetimib kombinasyonu, KBH’de majör vasküler olay riskini

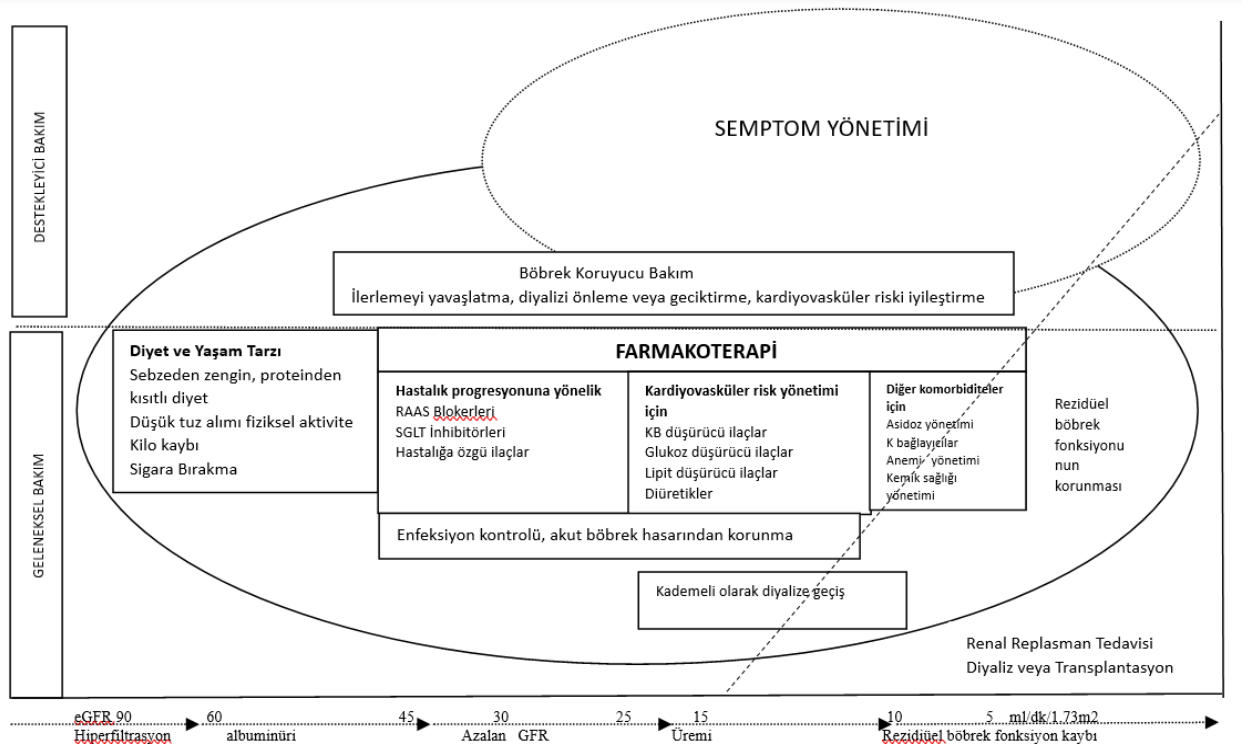
	Diyalize ihtiyaç duyan kişilerde tedaviye başlamanın net bir faydası yok.	önemli ölçüde azalır. İkosapentetil ve PCSK9 inhibitörleri KVO riskini azaltabilir.Fakat ilgili çalışmalar az sayıda KBH hastasını içerir.Tedaviden görülen fayda GFR deki düşüşle birlikte azalır.
Sgl-2 İnhibitörleri	Tip 2 DM li kişilerde böbrek yetmezliği riskini azaltır.	Başta kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm olmak üzere birçok kardiyovasküler sonucu ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltır.. Böbrek yetmezliği, kardiyovasküler olaylar veya her ikisinin riskini azaltmak için, diyabetin varlığından bağımsız olarak ciddi şekilde artmış albüminürisi (ACR >300mg/g) olan kişilerde önerilir.
Glp-1 Agonistleri	Albüminüriye dayalı komposit böbrek sonuçları riskini azaltır.	Farklı böbrek fonksiyon seviyelerinde benzer göreceli fayda ile kardiyovasküler olayları azaltır.
Antiplatelet Tedavi	Etkisi yok	KBH'de birincil kardiyovasküler korunma için antiplatelet kullanımı kararında, bireyin kardiyovasküler riskinin yanı sıra kanama riski ve tercihleri de dikkate alınmalıdır.

Kaynak:(44)

2.1.7 Yetişkinlerde Kronik Böbrek Hastalığının Yönetimine Genel Bakış

KBH'li hastanın genel yönetimi aşağıdaki konuları içerir:

- Böbrek yetmezliğinin geri dönüşümlü nedenlerinin tedavisi
- Böbrek hastalığının ilerlemesini önleme veya yavaşlatma
- Böbrek yetmezliği komplikasyonlarının tedavisi
- Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düzeyi için ilaç dozlarının ayarlanması
- Böbrek replasman tedavisinin gerekli olacağı hastanın belirlenmesi ve yeterli şekilde hazırlanması



Şekil 2: Kronik Böbrek Hastalığının Konservatif ve Koruyucu Yönetimi

Genel olarak bilinmesi gerekenler şunlardır:

Altta yatan nedeni tedavi etmek, kan basıncını ve proteinüriyi yönetmek: Diyabeti olup olmadığına bakmaksızın idrar albümin atılımı 30 mg/günü aşan erişkinlerde kan basıncı yönetiminde sistolik kan basıncı 130 mmHg'nin altında ve diyastolik kan basıncının 80 mmHg'nin altında olacak şekilde hedeflenmelidir. Proteinürisi olan diyabetik hastalarda, idrar albümin değerlerinin 30-300 mg/gün veya >300 mg/gün 'ın üzerinde olduğu durumlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiyotensin 2 reseptör blokleri (ARB) başlanmalıdır. Bu ilaçlar, özellikle GFR 60 mL/dk'nın altına düşmeden veya serum kreatinin değeri kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla 1.2 ve 1.5'i aşmadan önce başlandığında hastalığın ilerlemesini yavaşlatır.

Önleyici bakım ve izlemdeki diğer hedefler: sıkı glisemik kontrol, kardiyovasküler risk azaltma, sigarayı bırakma ve diyet kısıtlaması gibi genel yaşam tarzı önerilerini içermelidir. KBH de mikrovasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmek için genellikle hba1c %7'den düşük olmalıdır. Yine Sodyum-glikoz taşıyıcı-2 (SGLT-2) inhibitörlerinin kullanılmasının hastalık yükünü azaltabileceği bildirilmiştir(44).

Dislipidemi yönetimi: özellikle hipertrigliseridemi olma eğilimi vardır. Açlık lipid panellerinin izlenmesi ve HMG-coA redüktaz inhibitörleri gibi kolesterol düşürücü ajanlara hastalığın erken evrelerinde başlanmalıdır(45).

Volüm yüklenmesi veya pulmoner ödem gibi durumlar loop diüretikleri veya ultrafiltrasyon ile tedavi edilmelidir.

Hiperfosfatemi, fosfat bağlayıcılar (kalsiyum asetat, sevelamer karbonat veya lantan karbonat) ve diyetle fosfat kısıtlaması ile tedavi edilmelidir.

Tuzdan fakir diyet (günde 2 g'dan az), fosfor içeriği yüksek gıdalardan kaçınmak ve günlük proteini günde 0,8 g/kg ile sınırlamak, hastalık yükünü yönetmek için gerekmektedir. Hasta evre 5 KBH'ye yaklaştığında ise spontan olarak protein alımı azalmaktadır ve hastada protein enerji malnütrisyon gelişebilmektedir. Bu durumda, protein alımı günlük 0.9 g/kg önerilmeli ve yüksek biyolojik değerli proteinlerin alınması tavsiye edilmelidir.

Üremik manifestasyonlar için uzun süreli renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakli) başlanmalıdır.

2.1.8 Renal Replasman Tedavileri

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, glisemik kontrol, ACEi ile renoproteksiyon gibi önleyici stratejilere rağmen, dünya nüfusunun yaklaşık binde 1'i böbrek yetmezliğine sahiptir ve düşük ila düşük-orta gelirli ülkelerde yüzde 90'dan fazlası tedavi edilmemektedir. Bununla birlikte 123 ülkenin (dünya nüfusunun yaklaşık olarak yüzde 93'ü) meta-analizinden elde edilen veriler, 2010 yılında 2,6 milyon kişinin, renal nakile nazaran ağırlıklı olarak diyaliz (yüzde 78) olmak kaydıyla, RRT lerinden birini aldığını göstermiştir. Son dönem böbrek yetmezliği tanım olarak GFR 15 ml/dk/1,73 m² nin altındaki hastaları içerir ve bu evredeki hastalar renal replasman tedavisine (RRT) gereksinim duyarlar. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon başlıca tedavi seçenekleridir. Renal nakil, SDBY için tercih edilen optimal tedavi yöntemidir. Başarılı bir renal nakil, diyalizle karşılaştırıldığında çoğu hastanın yaşam kalitesini artırıp ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Erken transplantasyonu kolaylaştırmak için, 2008 Ulusal Böbrek Vakfı (NKF)-KDOQI konferansı tarafından hastalara bu konuyla alakalı erken eğitim verilmesi ve bir nakil merkezine sevk edilip potansiyel canlı donörlerin belirlenmesi önerilmiştir(46). Türkiye Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporunda açıklanan verilere göre 2020 yılı itibariyle 60.558 hasta HD, 3.387 hasta periton diyalizi, yaklaşık 19.405 hasta renal transplant nedeniyle takip edilmektedir (çocuklar dahil) (3).

KBH si olan hastalarda diyalize başlamak için bazı endikasyonlar mevcuttur. Bunlar;
(47)

>Üremik Perikardit veya plörit (acil endikasyon)

>Konfüzyon, asteriksis, miyoklonus, nöbet (acil endikasyon) gibi belirtilerin eşlik ettiği ilerleyici üremik ensefalopati veya nöropati

>Üremiye atfedilebilen klinik olarak anlamlı bir kanama diyatezi

>Diüretiklere yanıt vermeyen dirençli hipervolemik yüklenme

>Medikal tedaviye yanıtız hiperkalemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipokalsemi ve hiperfosfatemi gibi metabolik bozukluklar

> Kalıcı mide bulantısı ve kusma

>Rölatif endikasyonlar ise; azalmış dikkat ve bilişsel görev, depresyon, kalıcı kaşıntı veya huzursuz bacak sendromu olarak sayılabilir.

İdeal olarak, diyalize başlama kararı, hastanın böbrek nakli için bir değerlendirmeden geçmesinden, tercih ettiği diyaliz yöntemini belirlemesinden ve işlevsel bir diyaliz erişiminin yolunun sağlanmasından sonra verilmelidir.

Glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dk/1.73 m²'nin altına düştüğünde diyaliz ihtiyacından önce hastaların böbrek nakli için değerlendirilmesi ve canlı vericileri belirlemeye yönelik işlemler yapılmalıdır. Avrupa kılavuzları, GFR <15 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda, semptomlar mevcut olduğunda diyalizin düşünülmesi gerektiğini, ancak hastaların çoğunluğunun GFR 6 ila 9 aralığında semptomatik olacağını ve diyalize başlaması gerektiğini kabul etmektedir(48). 2015 KDOQI kılavuzları, diyalize başlama kararının böbrek fonksiyon düzeyine değil, üremik belirti ve semptomlara, protein-enerji kaybı bulgularına ve metabolik anormalliklere ve aşırı hacim yüklenmesine göre verilmesini önermektedir.

Tablo 15:Diyalize Başlamaya Yönelik Genel Yaklaşım Tablosu

eGFR	Yaklaşım
>15 mL/dk/1,73 m	<ul style="list-style-type: none">• SDBY ile ilgili olası semptomları olsa bile, genellikle kronik diyaliz önerilmiyor.• Genellikle medikal tedavi ile kontrol altına alınabilir ve nadiren diyaliz gerekir.
5-15 mL/dk/1.73 m ² (ve asemptomatik)	<ul style="list-style-type: none">• SDBY ile ilişkili belirti ve semptomların ortaya çıkması açısından yakından takip edilmelidir (aylık takip)• Belirti veya semptomların yokluğunda diyaliz önerilmemektedir

<p>5-15 mL/dk/1.73 m² (ve semptomatik)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Özellikle eGFR >10 olanlarda semptomlara sebep olacak diğer nedenler dışlanmalı veya diyalizsiz medikal tedavi denenmeli • Tedaviye dirençli olan hastalarda diyalize başlanmalı • Üremik semptomlar gibi mutlak endikasyon varlığında vakit kaybetmeden diyalize başlanmalıdır. • <GFR 10 düştüğünde, hastaların tedaviye dirençli semptomları vardır ve artık diyaliz ihtiyacı oluşmuştur.
<p><5 mL/dk/1.73 m²</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Çoğu hasta için semptomlar olsun ya da olmasın diyalize başlanır

2.2 Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Hastalıklar ve Dislipidemi İlişkisi

Kardiyovasküler hastalık (KVH), son dönem böbrek hastalığı (ESKD) olan hastalardaki ölümlerin çoğundan sorumludur. KVH ile ilgili bu ölümlerin büyük çoğunluğu aritmi/ani kardiyak ölümden kaynaklanırken, daha az kısmı koroner arter hastalığı, inme ve kalp yetmezliği nedenlidir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, idame diyaliz tedavisi gören hastalarda KVH insidansın önemli ölçüde artmasının nedeni, hem KVH için geleneksel risk faktörlerinin artması hem de ciddi böbrek fonksiyon kaybından kaynaklanan risk faktörleridir. Bu risk faktörlerinden biri olan dislipideminin KBH hastalarında ana belirleyicileri, eGFR düzeyi, diabetes mellitus varlığı, proteinürinin şiddeti, immunosupresif ajanların kullanımı, renal replasman yöntemi, komorbidite ve beslenme durumudur(49).

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH), lipid ve lipoprotein metabolizmasının derin düzensizliği ve proaterojenik bir lipid profili ile ilişkilidir. Dislipidemi bu popülasyonda inflamasyon, oksidatif stres, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve vasküler kalsifikasyon gibi SDBH ilişkili diğer risk faktörleriyle birlikte ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylara önayak olmaktadır. Bu hastalarda esas olarak yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserit (TG) açısından zengin lipoproteinlerin metabolizmasını etkilenir. Bu bağlamda, ApoA-I, ApoA-II ve HDL kolesterolün plazma konsantrasyonları azalırken, HDL-TG ve pre-beta HDL konsantrasyonları yükselir ve kolesterol esterden (CE) fakir HDL-3'ün CE'den zengin HDL-2 ye çevrilmesi bozulur. Ayrıca, SDBY'de VLDL ve şilomikronların klirensi bozulur ve VLDL, IDL, şilomikron artıkları ve toplam TG'nin plazma konsantrasyonları artar. Bununla birlikte, SDBY'de aterojenik küçük-yoğun LDL-3 alt tipinin konsantrasyonu sürekli olarak artar. Lipit profili, diyalizin tipi (periton diyalizi/hemodiyaliz), lipit seviyesini etkileyebilecek ilaç kullanımı (ör: sevelamer,

kalsinörin inhibitörleri, steroidler, statinler, fibratlar) inflamasyon, malnutrisyon ve kalıtsal metabolizma bozuklukları gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. SDBY popülasyonunda yaygın olarak mevcut olan inflamasyonun hem toplam kolesterol ve hem de HDL kolesterol seviyelerini düşürdüğü ve oksidatif stres ve ateroskleroz patogenezinde rol aldığı bilinmektedir(50). Patofizyolojiyi anlamak için dislipidemi mekanizmasına hakim olmak gerekmektedir.

ApoA-I ve ApoA-II, HDL'nin primer protein bileşenleridir. Bu apolipoproteinlerin serum konsantrasyonu, KBY olan hastalarda ciddi ölçüde azalır. Karaciğer tarafından bu apoproteinlerin gen ekspresyonunun ve biyosentezinin bu hastalarda azaldığı bilinmektedir. Fazla kolesterolün periferik dokulardan HDL aracılı uzaklaştırılmasındaki ilk adım, (kolesterol ester)CE-fakir HDL-3'ün, ATP bağlayıcı kaset Tip A1 (ABCA-1) olarak tanımlanan HDL bağlayıcı proteine bağlanması ile başlar. Bu sebeple ABCA-1 eksikliği veya işlev bozukluğu olan hastalarda HDL kolesterol konsantrasyonu azalabilir ve Tangier hastalığında görüldüğü gibi HDL olgunlaşması büyük ölçüde bozulur. Henüz KBY nin ABCA-1 üzerindeki etkisi net olarak anlaşılamamıştır. ABCA-1 aracılı yola ek olarak, HDL, kolesterol içeriğinin önemli bir miktarını, periferde serbestçe yüzen HDL'i taşıyan albümininden alır. Bu nedenle, SDBY hastalarında (inflamasyon, malnutrisyon veya harici kayıplar nedeniyle) sıklıkla bulunan hipoalbüminemi, serumda düşük HDL kolesterolün olmasına yol açabilir. Normal koşullar altında, HDL'nin yüzeyine ulaşan serbest kolesterol, lesitin: kolesterol açıltransferaz (LCAT) enzimi tarafından esterleştirilir (ki hidrofobik hale gelsin) ve CE'nin HDL'e tutunmasını mecbur kılar. Böylelikle, LCAT enziminin olması, CE yönünden fakir HDL-3 ün kardiyovasküler koruyuculuğu fazla olan CE'den zengin HDL-2'ye olgunlaşması için gereklidir. SDBY olanlarda serum LCAT aktivitesi belirgin şekilde azalır. Azalmış olan LCAT seviyesi, düşük HDL kolesterol, bozulmuş HDL matürasyonu ve HDL-3 ve pre- β HDL tiplerinin serumda artması gibi sonuçlardan büyük ölçüde sorumludur. Ek olarak, bu fenomen immatür HDL'nin karaciğer ve böbrek tarafından daha hızlı uzaklaştırılmasına ve degradasyonuna sebep olarak plazma ApoA-1, ApoA-II ve toplam HDL konsantrasyonlarının azalmasına katkı sağlar. CE yüklü HDL-2 partikülleri oluştuktan sonra periferik hücrelerdeki bağlanma yerlerinden ayrılır ve reseptörü olan SRB-1'e tersinir bir bağlanma yoluyla lipid kargolarının taşınması ve atılması için karaciğere doğru bir yolculuğa başlar ve ardından bu döngü tekrar başlar. Ayrıca Geçiş sırasında HDL-2, kolesterol ester transfer proteini (CETP) tarafından katalize edilen bir süreç ile TG karşılığında CE içeriğinin bir kısmını IDL'ye aktarır. Bu nedenle, SDBY hastalarında CETP

düzeyinin artması, HDL kolesterolün azalmasına ve HDL-TG'nin yükselmesine katkıda bulunabilir. Bir başka mekanizma olarak SRB-1'in azalması, ters kolesterol taşınmasını sınırlayabilir ve SDBY hastalarında ateroskleroza teşvik edebilir. Bunun için araştırmalar sürmektedir. Son olarak hepatik lipaz, HDL'nin TG içeriğinin hidrolizi ve temizlenmesi için gereklidir. Hepatik lipaz gen ekspresyonu ve aktivitesi, kronik böbrek yetmezliği, ağır proteinürisi olanlarda önemli ölçüde azalır(51).

Yeni oluşan VLDL ve şilomikronlar(TG den zengin lipitler) dolaşıma salındıktan sonra HDL-2'den ApoE ve ApoC-II (lipoprotein lipaz aktivatörü) alırlar. İskelet kası, yağ dokusu ve myokardiyumu perfüze eden kapiller yatakta, endotele bağlı lipoprotein lipaz, olgun VLDL ve şilomikronların TG içeriklerinin hidrolizini katalize eder. Bu süreç, IDL ve şilomikron kalıntılarının oluşmasıyla sonuçlanır. İnsülin direnci, tekrarlayan heparinizasyon, yüksek preB HDL düzeyi gibi birçok faktör hemodiyalize girenlerde hipertrigliserideminin patogenezinde ve TG'den zengin lipoproteinlerin bozulmuş metabolizmasında rol oynar. Lipoprotein lipazın lipolitik etkisinin bir sonucu olarak üretilen şilomikron kalıntıları ve IDL'nin küçük bir kısmı, çok fonksiyonlu reseptör LRP tarafından uzaklaştırılır. Bu durum da kısmen , kronik böbrek yetmezliğinde oksidasyona elverişli aterojenik lipoprotein kalıntılarının birikmesinden sorumludur. SDBY dislipidemisinde; kolesterolün esterleşmesini ve CE'nin sırasıyla karaciğer ve bağırsak tarafından VLDL ve şilomikronlarda paketlenmesini ve salınmasını katalize eden ACAT enziminin de rol oynayabileceği düşünülmektedir(51). Diyaliz popülasyonunda kardiyovasküler hastalıktan ölümlerin serum kolesterolü ile ters orantılı olduğuna dair epidemiyolojik gözlemler, bu popülasyonda ateroskleroz patogenezinde dislipidemisinin rolünün göz ardı edilmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, hiperkolesteroleminin aksine bozulmuş HDL aracılı geri kolesterol taşınması ve oksidasyona eğilimli, yüksek oranda aterojenik ve proinflamatuvar lipoprotein kalıntılarının birikmesi, SDBY ile ilişkili dislipidemisinin özelliklerinden olup bu anormallikler, şiddetli inflamasyon ve hipokolesterolemisi olanlar da dahil olmak üzere SDBY hastalarında mevcuttur ve yüksek ihtimalle aterojenik profile katkıda bulunmaktadır. Buradan hareketle inflamasyonu ve oksidatif stresi hafifletmek, TG açısından zengin lipoproteinlerin ve bunların kalıntılarının temizlenmesini sağlamak ve HDL aracılı revers kolesterol taşınmasını artırmayı hedefleyen tedaviler, kolesterol düşürücü tedavilere göre çoğu SDBY hastasında daha fazla kardiyovasküler koruma sağlayabilir sonucuna ulaşılmaktadır.

Genel popülasyonun aksine, yüksek plazma HDL-k seviyeleri, SDBY hastalarında düşük kardiyovasküler olay oranı ile ilişkili değildir. Aslında, epidemiyolojik kanıtlar, en yüksek plazma HDL-k seviyelerine sahip olan SDBY hastaları arasında daha yüksek kardiyovasküler ve genel mortalite olduğunu göstermektedir. Mantığa aykırı gibi görünen bu bulgular, özellikle SDBY grubundaki hastalarda kardiyovasküler olayları tahmin etmede bir belirteç arayışına girilmesine neden olmuştur(52). Bunun için araştırılan belirteçlerden biri de aterojenik plazma indeksidir.

Plazmanın aterojenik indeksi (AIP), trigliseritin (TG), HDL kolesterole logaritmik oranı olup genel popülasyondaki klinik sonuçlarla doğrusal bir ilişki göstermektedir(53). Fakat hemodiyaliz hastalarında bu parametrenin kardiyovasküler olaylarla ilişkisi hala araştırılma aşamasındadır. Yükselmiş TG ve düşük HDL-C'nin bir arada bulunmasının prognostik etkisi ilk olarak Gaziano ve arkadaşları tarafından genel popülasyonda araştırılmıştır ve ikisinin birbirine oranının genel popülasyonda miyokard enfarktüsünün güçlü bir göstergesi olduğunu göstermişlerdir(54). Çalışmalarda genel popülasyonda AIP ve kardiyovasküler risk arasındaki yakın ilişkinin nedeni, esas olarak tümü kardiyovasküler olaylar için önemli risk faktörleri olan lipoprotein partikül boyutu, insülin direnci ve metabolik sendrom ile açıklanmıştır(55,56). Diyaliz tedavisi gören SDBY hastalarında TG/HDL-K oranı ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştıran ve 2015 yılında yayımlanan iki çalışmada TG/HDL-K oranının en yüksek beşte birlik diliminin, en düşük kısma kıyasla artmış kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(57,58). Yine AIP ve diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalitenin araştırıldığı 2017'de yayımlanan Kore menşeli prospektif bir çalışmada hastalar AIP değerine göre 5 gruba ayrılmış ve Kardiyovasküler mortalite açısından, yalnızca en yüksek AIP grubu (Q5, HR = 2,59, %95 CI = 1,06–6,34) artmış risk ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş. Diğer gruplarda ise anlamlı bir ilişki gösterilememiş. Ayrıca bu çalışmada tüm nedenlere bağlı ölüm açısından en düşük AIP grubu yüksek riskli bulunmuş ve bu durum diyaliz hastalarında da U şeklinde bir ilişki göstermiş(53). Hemodiyaliz hastalarındaki bu çelişkili sonuçlar sebebiyle aterojenik plazma indeksinin kardiyovasküler olaylarla ilişkisini tahmin etmede bir biyobelirteç olarak kullanılması konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10 Şubat 2023 tarih ve 2023/4191 sayılı kararı ile onay alındı.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi(n=66) ve Konya Şehir Hastanesi(n=84) Hemodiyaliz Ünitesi'nde rutin hemodiyalize giren 18 yaş üstü toplam 150 hasta (kadın ve erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, hemodiyalize başlama tarihleri, eşlik eden kronik hastalıkları, kardiyovasküler olay öyküleri, sigara içme durumu, ejeksiyon fraksiyon değerleri ve laboratuvar değerleri hastane otomasyon sistemleri ve hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi. 18 yaş altı hastalar ve antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların geçmişe yönelik poliklinik notları, ilaç raporları, elektrokardiyogramları, ekokardiyografileri, koroner anjiyografi ve koroner bypass raporları, kranial görüntüleme raporları, renkli doppler ultrasonografi rapor yorumları incelendi. Hastaların Mayıs 2022-Mayıs 2023 arasındaki laboratuvar sonuçlarına bakılarak lipit değerlerinin ortalaması alındı. Trigliserit(TG) değerinin, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterole(HDL-c) oranının logaritması alınarak ($\log [TG/HDL-c]$) her hasta için aterojenik plazma indeksi değeri hesaplandı.(53)

3.1 Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, minimum-maximum, %95 güven aralığı kullanılarak gösterildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılım gösteren sayısal verilerin dağılımı Independent Samples T testi ile, ikiden fazla grupta sayısal verilerin dağılımı One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grupta normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile, ikiden fazla grupta sayısal verilerin dağılımı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test sonucu anlamlı bulunan değişkenlerin post hoc analizi Mann Whitney U testi ile yapıldı ve dunn bonferoni düzeltmesi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Normal dağılım gösteren iki sayısal değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon analizi ile, normal dağılıma uymayan iki sayısal veri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: $r=0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r=0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Konya Şehir Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya 150 hemodiyaliz hastası dahil edildi. Hastalara ait Sosyodemografik özelliklerin, sigara kullanımı ve hemodiyaliz sürelerinin dağılımı Tablo 16'da sunuldu. Hastaların %57,3'ü ($n=86$) erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması $51,84 \pm 17,48$ yıl olarak belirlendi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $24,28 \pm 4,56$ kg/m^2 , hemodiyaliz süresi ortalaması $56,61 \pm 49,62$ ay olarak tespit edildi. Hastaların %48,7'si ($n=73$) sigara kullandığını belirtti.

Tablo 16: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin, Sigara Kullanımı ve Hemodiyaliz Sürelerinin Dağılımları

	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min- Max)	%95 CI
Yaş	$51,84 \pm 17,48$	52,50 (21-90)	49,02-54,66
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	$24,28 \pm 4,56$	23,85 (14,70-42,50)	23,54-25,01
Hemodiyaliz Süresi (ay)	$56,61 \pm 49,62$	44,50 (2,00-241,00)	48,60-64,62
	N		%
Cinsiyet			
Kadın	64		42,7
Erkek	86		57,3
Sigara Kullanımı			
Yok	77		51,3
Var	73		48,7
Vücut Kitle İndeksi			
<18,5 kg/m^2	10		6,7
18,5-24,9 kg/m^2	86		57,3
25,0-29,9 kg/m^2	38		25,3
$\geq 30,0$ kg/m^2	16		10,7
Hemodiyaliz Süresi			
0-3 yıl	70		46,7
3-6 yıl	39		26,0
>6 yıl	41		27,3

Toplam	150	100,0
---------------	-----	-------

Ortalama \pm Standart Sapma, Ortanca (minimum, maximum), %95 Güven Aralığı

Hemodiyaliz hastalarının cinsiyete göre vücut kitle indeksi gruplarının dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi ($p=0,035$). Bu fark erkeklerde kilolu ($VKİ \geq 25,0-29,9$ kg/m^2) hasta oranının kadınlara göre daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. Kadın hemodiyaliz hastalarında sigara kullanım oranı erkek hemodiyaliz hastalarına göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi ($p<0,001$). Yaş, VKİ, hemodiyaliz süresi ve hemodiyaliz süre gruplarının dağılımı cinsiyete göre benzer tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Cinsiyete Göre Yaş, Vücut Kitle İndeksi, Sigara Kullanımı ve Hemodiyaliz Süresinin Dağılımı

	Erkek (n=86) n (%)	Kadın (n=64) n (%)	Test Değeri	P
Yaş	51,19 \pm 17,62	52,72 \pm 17,40	0,530*	0,597
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	23,30 (16,40-35,20)	24,55 (14,70-42,50)	1,820**	0,069
Vücut Kitle İndeksi				
<18,5 kg/m^2	5 (5,8)	5 (7,8)		
$\geq 18,5-24,9$ kg/m^2	58 (67,4)	28 (43,8)	8,621***	0,035
$\geq 25,0-29,9$ kg/m^2	16 (18,6)	22 (34,4)		
$\geq 30,0$ kg/m^2	7 (8,1)	9 (14,1)		
Sigara Kullanımı				
Yok	31 (36,0)	46 (71,9)	18,854***	<0,001
Var	55 (64,0)	18 (28,1)		
Hemodiyaliz Süresi	43,50 (3,00-241,00)	45,50 (2,00-230,00)	0,979**	0,328
Hemodiyaliz Süresi				
0-3 yıl	41 (47,7)	29 (45,3)		
3-6 yıl	23 (26,7)	16 (25,0)	0,313***	0,855
>6 yıl	22 (25,6)	19 (29,7)		

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

** : Mann Whitney U Testi

***: Pearson Ki-kare Testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların kronik hastalıklarının dağılımı Tablo 18’de verildi. Hastaların %74,7’sinde (n=112) hipertansiyon, %27,3’ünde (n=41) diyabetes mellitus, %13,3’ünde (n=20) koroner arter hastalığı mevcuttu. Ejeksiyon fraksiyonu 50’nin altında

olması kalp yetmezliği olarak kabul edildi ve kalp yetmezliği olan hastaların oranı %9,3 (n=14) olarak tespit edildi. Ayrıca koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, koroner bypass, periferik arter hastalığı ve kalp yetmezliği kardiyovasküler hastalık olarak tanımlanmış olup çalışmamızda kardiyovasküler hastalık görülme oranı %25,3 (n=38) olarak tespit edildi.

Tablo 18:Hastaların Kronik Hastalıklarının Dağılımları

	N	%
Hipertansiyon		
Yok	38	25,3
Var	112	74,7
Diyabetes Mellitus		
Yok	109	72,7
Var	41	27,3
Koroner Arter Hastalığı		
Yok	130	86,7
Var	20	13,3
Serebrovasküler Olay		
Yok	143	95,3
Var	7	4,7
Koroner BYPASS		
Yok	145	96,7
Var	5	3,3
Periferik Arter Hastalığı		
Yok	147	98,0
Var	3	2,0
Kalp Yetmezliği		
Yok (EF≥50)	136	90,7
Var (EF <50)	14	9,3
Atriyal Fibrilasyon		
Yok	147	98,0
Var	3	2,0
Kardiyovasküler Hastalık		
Yok	112	74,7
Var	38	25,3
Renal Transplant		
Yok	137	91,3
Var	13	8,7
Toplam	150	100,0

Çalışmaya alınan hemodiyaliz hastalarının kan lipit düzeylerinin dağılımı Tablo 19 ile özetlendi. Hastaların HDL ortalaması $40,16 \pm 13,07$ mg/dl, trigliserit ortalama değeri $147,92 \pm 75,22$ mg/dl, Aterojenik Plazma İndex ortalaması ise $0,17 \pm 0,30$ olarak belirlendi.

Tablo 19:Hastaların Kan Lipit Düzeylerinin Dağılımları

	Ortalama \pm SS	Ortanca (min-max)	%95 CI
HDL (mg/dl)	40,16 \pm 13,07	37,00 (16,00-86,00)	38,05-42,27
LDL (mg/dl)	87,93 \pm 90,57	82,50 (26,00-181,00)	83,00-92,86
Trigliserit (mg/dl)	147,92 \pm 75,22	127,50 (39,30-433,00)	135,79-160,06
Total kolesterol (mg/dl)	153,82 \pm 37,84	149,00 (70,00-280,00)	147,71-159,92
AIP	0,17 \pm 0,30	0,18 (-0,53-1,06)	0,12-0,22

Ortalama \pm Standart Sapma, Ortanca (minimum, maximum), %95 Güven Aralığı

Çalışma kapsamına alınan hemodiyaliz hastalarının cinsiyete göre kronik hastalık ve kardiyovasküler olay oranlarının dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20:Cinsiyete Göre Kronik Hastalıkların ve Kardiyovasküler Olayların Dağılımı

	Erkek (n=86) n (%)	Kadın (n=64) n (%)	Test Değeri	p
Hipertansiyon				
Yok	23 (26,7)	15 (23,4)	0,212*	0,645
Var	63 (73,3)	49 (76,6)		
Diyabetes Mellitus				
Yok	58 (67,4)	51 (79,7)	2,770*	0,096
Var	28 (32,6)	13 (20,3)		
Koroner Arter Hastalığı				
Yok	72 (83,7)	58 (90,6)	1,514*	0,219
Var	14 (16,3)	6 (9,4)		
Serebrovasküler Olay				
Yok	84 (97,7)	59 (92,2)	2,483**	0,137
Var	2 (2,3)	5 (7,8)		
Koroner BYPASS				
Yok	82 (95,3)	63 (98,4)	1,086**	0,394
Var	4 (4,7)	1 (1,6)		
Periferik Arter Hastalığı				
Yok	84 (97,7)	63 (98,4)	0,109**	1,000
Var	2 (2,3)	1 (1,6)		
Kalp Yetmezliği				
Yok (EF \geq 50)	76 (88,4)	60 (93,8)	1,254*	0,263

Var (EF <50)	10 (11,6)	4 (6,3)		
Atriyal Fibrilasyon				
Yok	85 (98,8)	62 (96,9)	0,721**	0576
Var	1 (1,2)	2 (3,1)		
Kardiyovasküler Hastalık				
Yok	65 (75,6)	47 (73,4)	0,089*	0,765
Var	21 (24,4)	17 (26,6)		
Renal Transplant				
Yok	79 (91,9)	58 (90,6)	0,071*	0,790
Var	7 (8,1)	6 (9,4)		

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Fisher Exact Testi

Hemodiyaliz hastalarının cinsiyete göre Ejeksiyon Fraksiyonu ve kan lipit düzeylerinin dağılımı Tablo 21’de sunuldu. EF, LDL, trigliserit ve AIP düzeylerinin cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). HDL ve total kolesterol düzeyleri kadın hastalarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; $p=0,012$; $p=0,025$).

Tablo 21:Cinsiyete Göre EF, AIP, Kan Lipit Düzeylerinin Dağılımı

	Erkek (n=86) n (%)	Kadın (n=64) n (%)	Test Değeri	P
Ejeksiyon Fraksiyonu	60,00 (25,00-60,00)	60,00 (35,00-60,00)	0,720*	0,472
HDL	35,00 (16,00-75,20)	41,05 (20,00-86,00)	2,499*	0,012
LDL	75,50 (26,00-181,00)	87,50 (45,00-168,00)	1,513*	0,130
Trigliserit	125,20 (43,50-422,00)	133,00 (39,30-433,00)	0,169*	0,866
Total kolesterol	147,86 ± 36,91	161,83 ± 37,88	2,268**	0,025
AIP	0,20 ± 0,30	0,13 ± 0,29	1,440**	0,152

*: Mann Whitney U Testi

** : Bağımsız Gruplarda T Testi

Hastaların hemodiyaliz süresi gruplarına göre kardiyovasküler hastalık ve kan lipit düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 22). Bununla birlikte HDL değeri, 6 yıldan uzun süredir diyalize girenlerde diyaliz süresi 6 yıldan kısa olanlara göre daha yüksek bulundu, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 22: Hemodiyaliz Süresi Gruplarına Göre Kardiyovasküler Hastalık ve Kan Lipit Düzeylerinin Dağılımı

	0-3 Yıl (n=70) n (%)	3-6 yıl (n=39) n (%)	>6 yıl (n=41) n(%)	Test Değeri	p
Kardiyovasküler Hastalık					
Yok	50 (71,4)	29 (70,7)	33 (84,6)	2,764*	0,251
Var	20 (28,6)	12 (29,3)	6 (15,4)		
HDL	36,50 (16,20-86,00)	35,70 (16,00-68,40)	40,00 (17,00-77,00)	0,857**	0,652
LDL	87,00 (37,00-168,00)	87,00 (27,00-181,00)	77,00 (26,00-129,00)	2,402**	0,301
Trigliserit	128,75 (39,30-433,00)	127,50 (60,00-298,00)	125,00 (60,00-298,00)	0,237**	0,888
Total kolesterol	156,57±35,22	157,67±44,62	145,46±34,70	1,394***	0,251
AIP	0,15±0,34	0,21±0,25	0,16±0,26	0,422***	0,657

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Kruskal Wallis Testi

***: One Way ANOVA Testi

Hastaların AIP index düzeylerinin VKİ gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p=0,046$). Bu fark vücut kitle indeksi $<18,5$ kg/m² olan hasta grubunda, vücut kitle indeksi $\geq 30,0$ kg/m² olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olmasından kaynaklanmaktaydı ($p<0,05$). Sigara kullanan hastalarda sigara kullanmayan hastalara göre AIP düzeyi istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 23).

Tablo 23: Vücut Kitle İndeksi, Sigara Kullanımı ve Hemodiyaliz Süresine Göre AIP Dağılımı

	AIP Ortalama ± SS	Test Değeri	P
Vücut Kitle İndeksi			
$<18,5$ kg/m ²	-0,06 (-0,18-0,64)		
$\geq 18,5-24,9$ kg/m ²	0,17 (-0,53-0,72)	8,006*	0,046
$\geq 25,0-29,9$ kg/m ²	0,18 (-0,39-0,68)		
$\geq 30,0$ kg/m ²	0,33 (-0,08-1,06)		
Sigara Kullanımı			
Yok	0,05 ± 0,26	5,252**	<0,001
Var	0,29 ± 0,28		
HD Süresi			
0-3 yıl	0,15 ± 0,34		
3-6 yıl	0,21 ± 0,25	0,422***	0,657
>6 yıl	0,16 ± 0,26		

*: Kruskal Wallis Testi

** : Bağımsız Gruplarda T Testi

***: One Way ANOVA Testi

Hemodiyaliz hastalarının kronik hastalıklara göre AIP düzeylerinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 24). Kardiyovasküler hastalık geçiren hasta grubunda AIP düzeyi ortalaması ($0,16 \pm 0,36$) kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayanlarla benzer şekilde ($0,17 \pm 0,28$) bulundu($p=0,814$).

Tablo 24:Kronik Hastalıklara Göre AIP Dağılımları

	AIP Ortalama \pm SS	Test Değeri*	p
Hipertansiyon			
Yok	0,21 \pm 0,29	0,974	0,332
Var	0,15 \pm 0,30		
Diyabetes Mellitus			
Yok	0,15 \pm 0,29	0,866	0,388
Var	0,20 \pm 0,31		
Koroner Arter Hastalığı	0,17 \pm 0,28	0,085	0,933
Yok	0,16 \pm 0,40		
Var			
Serebrovasküler Olay			
Yok	0,17 \pm 0,30	1,010	0,314
Var	0,06 \pm 0,36		
Koroner BYPASS			
Yok	0,18 \pm 0,30	1,637	0,104
Var	-0,04 \pm 0,30		
Periferik Arter Hastalığı	0,17 \pm 0,30	0,151	0,880
Yok	0,14 \pm 0,12		
Var			
Kalp Yetmezliği			
Yok (EF \geq 50)	0,18 \pm 0,30	0,973	0,332
Var (EF <50)	0,09 \pm 0,27		
Atriyal Fibrilasyon			
Yok	0,17 \pm 0,30	1,329	0,186
Var	-0,05 \pm 0,31		
Kardiyovasküler Hastalık			
Yok	0,17 \pm 0,28	0,236	0,814
Var	0,16 \pm 0,36		
Renal Transplant			
Yok	0,16 \pm 0,30	0,614	0,540
Var	0,22 \pm 0,30		

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

AIP index ile yaş, vücut kitle indeksi, hemodiyaliz süresi ve kan lipit değerleri arasındaki ilişki Tablo 25’de incelendi. VKİ ile AIP index arasında pozitif yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,199$; $p=0,015$). Diğer değişkenler ile AIP index arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 25:AIP Düzeyi ile Yaş, Vücut Kitle İndeksi, Hemodiyaliz Süresi ve Kan Lipit Değerleri Arasındaki İlişki

		AIP
Yaş	r*	-0,070
	p	0,398
Vücut Kitle İndeksi	r**	0,199
	p	0,015
Hemodiyaliz Süresi (yıl)	r**	0,033
	p	0,687
LDL	r**	0,054
	p	0,511
Total kolesterol	r**	0,113
	p	0,170

*: Pearson Korelasyon Katsayısı

** : Spearman Korelasyon Katsayısı

Hastalarda kardiyovasküler hastalık tanı varlığına göre kan lipit düzeylerinin dağılımı Tablo 26’da sunuldu. Kan lipit parametrelerinden HDL ve trigliserit düzeyi kardiyovasküler hastalık bulunan hastalarda kardiyovasküler hastalık bulunmayan hastalara kıyasla daha düşük, LDL ve total kolesterol düzeyleri kardiyovasküler hastalık bulunan hastalarda kardiyovasküler hastalık bulunmayan hastalara kıyasla daha yüksek kaydedildi, fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 26:Kardiyovasküler Hastalık Varlığına Göre Kan Lipit Düzeylerinin Dağılımı

	Kardiyovasküler Hastalık Yok (n=112) n (%)	Kardiyovasküler Hastalık Var (n=38) n (%)	Test Değeri	p
HDL	40,20 (16,00-75,00)	36,00 (17,00-86,00)	1,826**	0,068
LDL	78,00 (27,00-163,00)	84,00 (26,00-181,00)	0,424**	0,672
Trigliserit	150,00 (43,50-422,00)	125,40 (39,30-433,00)	0,080**	0,936
Total kolesterol	152,64± 36,50	157,29 ± 41,87	0,653*	0,515

*: Mann Whitney U Testi

** : Bağımsız Gruplarda T Testi

Hastalara ait AIP index düzeyleri gruplandırıldı. Hastaların 60'ının AIP indeks düzeyi <0,11; 23'ünün AIP index düzeyi 0,11-0,21 aralığında; 67'sinin AIP index düzeyi ise >0,21 olarak kaydedildi (sırasıyla düşük/orta/yüksek riskli). AIP indeks gruplarına göre vücut kitle indeksi değerlerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (p=0,022). Bu fark AIP indeksi <0,11 olan grupta vücut kitle indeksi düzeyinin, AIP indeksi >0,21 olan gruba göre daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (p=0,018). AIP indeks gruplarına göre sigara kullanım oranlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (p<0,001). Bu fark AIP indeksi >0,21 olan grupta diğer gruplara kıyasla sigara kullanım oranının yüksek olmasından kaynaklanıyordu (p<0,05). Diğer hasta ilişkili parametrelerin AIP indeks gruplarına göre dağılımında fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 27).

Tablo 27: AIP Gruplarına Göre Hasta ile İlişkili Parametrelerin Dağılımı

	AIP			Test Değeri	p
	<0,11 (n=60) n (%)	0,11-0,21 (n=23) n (%)	>0,21 (n=67) n (%)		
Yaş	51,80 ± 17,81	57,83 ± 17,94	49,82 ± 16,81	1,814*	0,167
Cinsiyet					
Kadın	28 (46,7)	8 (34,8)	28 (41,8)	0,998**	0,607
Erkek	32 (53,3)	15 (65,2)	39 (58,2)		
Vücut Kitle İndeksi	23,05 (14,70-40,70)	24,80 (19,00-35,00)	24,20 (17,30-42,50)	7,644**	0,022
Hemodiyaliz Süresi (ay)	45,50 (6,00-204,00)	35,00 (6,00-168,00)	45,00 (6,00-241,00)	0,517**	0,772
Sigara Kullanımı					
Yok	43 (71,7)	14 (60,9)	20 (29,9)	23,144***	<0,001
Var	17 (28,3)	9 (39,1)	47 (70,1)		
Hipertansiyon					
Yok	11 (18,3)	7 (30,4)	20 (29,9)	2,594***	0,273
Var	49 (81,7)	16 (69,6)	47 (70,1)		
Diyabetes Mellitus					
Yok	44 (73,3)	17 (73,9)	48 (71,6)	0,067***	0,967
Var	16 (26,7)	6 (26,1)	19 (28,4)		
Renal Transplant					
Yok	54 (90,0)	21 (91,3)	62 (92,5)	0,257***	0,879
Var	6 (10,0)	2 (8,7)	5 (7,5)		

Var					
LDL	82,50 (26,00-181,00)	77,00 (51,00-163,00)	86,00 (31,00-163,00)	1,162**	0,559
Total kolesterol	150,06 ± 38,71	152,04 ± 34,07	153,82 ± 37,84	0,688*	0,504

*: One Way ANOVA Testi

** : Kruskal Wallis Testi

***:Pearson Ki-kare Testi

Hastalara ait AIP indeks gruplarına göre kardiyovasküler hastalıkların dağılımında istatistiki olarak bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 28).

Tablo 28: AIP Gruplarına Göre Kardiyovasküler Hastalıkların Dağılımı

	AIP			Test Değeri	p
	<0,11(n=60) n (%)	0,11-0,21 (n=23) n (%)	>0,21 (n=67) n(%)		
Koroner Arter Hastalığı					
Yok	52 (86,7)	21 (91,3)	57 (85,1)	0,575*	0,750
Var	8 (13,3)	2 (8,7)	10 (14,9)		
Serebrovasküler Olay					
Yok	57 (95,0)	22 (95,7)	64 (95,5)	-	-
Var	3 (5,0)	1 (4,3)	3 (4,5)		
Koroner BYPASS					
Yok	57 (95,0)	22 (95,7)	66 (98,5)	-	-
Var	3 (5,0)	1 (4,3)	1 (1,5)		
Periferik Arter Hastalığı					
Yok	58 (96,7)	23 (100,0)	66 (98,5)	-	-
Var	2 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,5)		
Kalp Yetmezliği					
Yok (EF≥50)	52 (86,7)	22 (95,7)	62 (92,5)	2,087*	0,352
Var (EF <50)	8 (13,3)	1 (4,3)	5 (7,5)		
Atriyal Fibrilasyon					
Yok	58 (96,7)	23 (100,0)	66 (98,5)	-	-
Var	2 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,5)		
Kardiyovasküler Hastalık					
Yok	43 (71,7)	19 (82,6)	50 (74,6)	1,052*	0,591
Var	17 (28,3)	4 (17,4)	17 (25,4)		

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), son dönem böbrek yetmezliğine ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açan, dünya çapında büyüyen bir sağlık sorunudur(14). Küresel Hastalık Yüğü (GBD) 2015 çalışması, 315 hastalık arasında KBH'nin engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı(DALY) açısından sıralamasının 1990'da 30 iken 2005'te 22'ye ve 2015'te 20'ye yükseldiğini bildirmiştir. Son dönem böbrek hastalığı olan bireylere birçok komorbidite eşlik etmektedir. Hipertansiyon ve diyabet bu komorbiditelerin başında gelir. Çalışmamızda hastaların %74,7'sinde (n=112) hipertansiyon, %27,3'ünde (n=41) diyabetes mellitus, %13,3'ünde (n=20) koroner arter hastalığı eşlik etmekteydi(59). Ülkemizde yapılan CREDİT çalışmasındaki genel KBH grubuna kıyasla çalışmamızdaki popülasyonun HT ve DM yüzdesi daha yüksek bulundu(14).

Hemodiyaliz hastalarının bakımında ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, bu popülasyondaki mortalite hala yüksektir. Hastaların yaklaşık %50'si tanı konulduktan 5 yıl sonra ölmektedir ve ölümlerin başlıca nedeni kardiyovasküler olaylardır(60,61). Kardiyovasküler olaylardan kaynaklanan ölümler, bu hastalarda bilinen nedenlerin %50'sini oluşturmaktadır ve bunlar geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleriyle ilişkilidir. Bu faktörler, artmış oksidatif stres, renin anjiyotensin aldosteron sistemi unsurları, kalsiyum ve fosfor değişimleri, üremik toksinler ve diğerleridir. Bu öneminden dolayı, diyaliz hastalarında kardiyovasküler olayları potansiyel olarak öngörebilecek biyobelirteçler hala araştırılmaktadır.

Trigliserit/yüksek yoğunluklu kolesterol-lipoprotein (TG/HDL-c) indeksi, arteriyel sertliği öngören ve yüksek aterosklerik düşük yoğunluklu lipoproteinlerin tahmin edilmesini sağlayan bir biyobelirteçtir. Yüksek TG/HDL indeks değeri, aort diseksiyonu, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve yaşlı yetişkin hastalarda daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Aynı şekilde, diyabetik ve hipertansif hastalarda kardiyovasküler olaylarla ilişkili bir biyobelirteçtir. Diyaliz hastalarında, bazı çalışmalar yüksek TG/HDL-c indeksinin daha yüksek mortalite ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu öne sürmüştür; ancak, çelişkili kanıtlar vardır. Çünkü diğer çalışmalar bu biyobelirtecin yüksek değerlerinin daha düşük kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu bulmuştur. Benzer şekilde, dislipidemi ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki genel popülasyonda oldukça iyi bilinmesine rağmen (62) diyaliz hastalarında kanıtlar tartışmalıdır(63). Hemodiyaliz popülasyonunda TG/HDL-K indeksinin prognostik faydasına ilişkin sınırlı miktarda veri olması nedeniyle kardiyovasküler hastalıkları öngörüp öngöremeyeceğini belirlemek için biz de

antihiperlipidemik ajan kullanmayan 150 hemodiyaliz hastasını retrospektif olarak değerlendirdik. Çalışmamızda hastalar AIP index düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. Hastaların 60'ının AIP indeks düzeyi $<0,11$; 23'ünün AIP index düzeyi $0,11-0,21$ aralığında; 67'sinin AIP index düzeyi ise $>0,21$ olarak kaydedildi. (AIP değeri $<0,11$ değerlerinde düşük risk, $0,11$ ile $0,21$ arasındaki değerlerde orta risk ve $>0,21$ değerlerinde ise yüksek risk olarak kabul edilmektedir)(64). 38 hasta kardiyovasküler hastalık geçirmiş olarak tespit edildi ve bunların 17'si AIP indeksine göre düşük riskli grupta, 4'ü orta riskli grupta ve 17'si yüksek riskli gruptaydı. Yani AIP indeksine göre kardiyovasküler hastalık geçirmiş olan hemodiyaliz hastaları U şeklinde bir dağılım göstermekteydi. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Chen ve arkadaşları(58) tarafından 2015'te yayınlanan makalede 602 diyaliz hastası (hemodiyaliz ve periton diyalizi) TG/HDL oranına göre beş grup oluşturulmuş. (Grup 1'den 5'e doğru artan şekilde: grup1:0,38-1,55 grup2:1,56-2,52 grup3:2,55-4,07 grup4:4,08-6,6 ve grup5: $>6,6$ olarak ayrılmış). Grup 3 ve grup 1 karşılaştırıldığında kardiyovasküler olay riski grup 3 için iki katına çıkmıştır. (Q3 vs. Q1-ayarlanmış HR= 2,01; %95 CI [1,1-3,8]) Bununla birlikte 5.grup ile 1.grup arasındaki karşılaştırma da kardiyovasküler olay riskinde aynı artışı göstermiş. (Q5'e karşı Q1'e göre ayarlanmış HR = 2,03; %95 CI [1,19-3,47]) 4.grup ile 1.grup karşılaştırıldığında ise risk artışı daha düşük saptanmış (Q4'e karşı Q1'e göre ayarlanmış HR= 1,45 [0,9-2,44]). Aynı çalışma için 3,8 bir kesim noktası belirlendiğinde, 3,8'den büyük bir TG/HDL-c oranının, daha düşük değerlere sahip olanlara kıyasla kardiyovasküler olay riskini %24 artırdığı; fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlemlenmiştir. (Düzeltilmiş HR= 1,24; %95 CI [0,91-1,68]). Japonya'da Hasegawa ve arkadaşları(65) tarafından yapılan ve 2016'da yayımlanan retrospektif kohort çalışmasında ise hemodiyaliz hastaları TG/HDL-c oranına göre üç gruba ayrılmıştır.(Tg/Hdl oranı grup1: 0,35-1,6/grup2: 1,61-3,0/grup3: 3,01-6,4) 3.grup, 1.grup ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olay riskinin %82 oranında arttığı gözlemlenmiştir. (Grup3'e karşı düzeltilmiş Grup1-HR= 1,82; %95 GA [1,01-3,35]). Belirteç ikili değişken olarak kullanıldığında, TG/HDL-c oranının 1,64'ten büyük olması kardiyovasküler olay riskini %81 artırmıştır. (Düzeltilmiş HR = 1,81; %95 CI: [1,11-3,06]) . Lee ve arkadaşları (53)1174 diyaliz hastası ile yaptıkları prospektif kohortta çalışmamıza benzer şekilde log TG/HDL-c olarak hesaplanan aterosjenik indeksini (AIP) maruziyet olarak değerlendirmiştir. Bununla birlikte çalışmada sonlanım noktasını kardiyovasküler olay nedenli mortalite olarak belirlemişlerdir. Yazarlar, indeksi beş grup(quintile) halinde kategorize etmiş ve referans grup olarak 3.grubu almış. (Q1:-0,57-0,2 Q2:0,21-0,39 Q3:0,4-0,54 Q4:0,55-0,70 Q5:0,71-

1,58) "J" dağılımına sahip olmalarına rağmen tüm beşli gruplarda artmış global risk bulmuşlardır. 5.grupta kardiyovasküler mortalite riski yaklaşık 2,5 kat artarken (Q5 düzeltilmiş HR = 2,59; %95 CI [1,06-6,34]), 2.grupta risk sadece %15 artmış olarak bulunmuştur. (Q2 düzeltilmiş HR = 1,15; %95 CI [0,43-3,12]). Literatürde bu konuyla alakalı yayımlanan, 50 bini aşkın hemodiyaliz hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada Chang ve arkadaşları(66) TG/HDL-c maruziyetini 10 gruba ayırarak incelemiş ve referans noktası olarak grup 6'yı kullanmıştır. Yazarlar, önceki çalışmaların aksine, yüksek TG/HDL-c oranının daha uzun sağkalımla ve kardiyovasküler mortalite açısından koruyucu bir etkiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu dikkat çekici çalışma hemodiyaliz hastalarında TG/HDL-c indeksi ile mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk sistematik derlemenin en büyük örneğini oluşturan çalışmadır. Gonzales-Rubianes ve arkadaşlarının yayımladığı sistematik incelemede bu çalışmaya atıfta bulunularak hemodiyaliz hastalarında, dislipidemi ve kardiyovasküler arasında paradoksal bir ilişki olduğuna dikkat çekilmiştir. Yine bu derlemeye göre çalışmalar genel popülasyonun aksine yüksek LDL değerlerinin kardiyovasküler bir risk faktörü olmadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda da LDL değerleri ile kardiyovasküler olaylar arasında istatistiksel olarak bir ilişki kuramadık. Benzer şekilde, klinik çalışmalar hem periton hem de hemodiyaliz diyaliz hastalarında statin kullanımının kardiyovasküler olayları veya mortaliteyi azalttığını bulamamıştır, bu nedenle KDIGO kılavuzu bu hastalarda statin kullanımını önermek için kanıt bulamamaktadır(63). Yine bir başka durum genel popülasyonda TG/HDL-K oranı halihazırda insülin direnci ve DM'nin bir öngörücüsü olarak kullanılmakta olduğudur(66,67). Hasegawa ve arkadaşlarının yayımladığı çalışmada da hemodiyaliz hastalarında bununla tutarlı bir ilişki bulunmuştur.(65) Belirteç olarak AIP'i kullanmış olmakla birlikte bizim çalışmamızda ise AIP indeks gruplarına göre vücut kitle indeksi değerlerinin ve sigara kullanım oranlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmasına karşın DM ile anlamlı bir ilişki saptamadık. Sonuç olarak, diyabetik HD hastalarında uzun vadeli KV sonuçları öngörmek için AIP'in faydası, daha büyük ölçekli araştırmalarda dikkatle değerlendirilmelidir.

Özetle; hemodiyaliz hastalarında TG/HDL-k oranının logaritması olan AIP ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki genel popülasyona göre çok daha karmaşıktır. SDBY'de dislipideminin ayırt edici özellikleri olarak VLDL ve şilomikronların bozulmuş klirensi, orta yoğunluklu lipoprotein ve şilomikron kalıntılarının birikimi, HDL'nin antioksidan, anti-enflamatuar ve ters kolesterol taşıma aktivitelerinin kusurlu olması

olgunlaşmasının bozulması gibi mekanizmaların bilinmesi önemlidir(69). Ayrıca yüksek TG / HDL-C oranı ile kardiyovasküler olaylar arasındaki karmaşık ilişkiler, oksidatif stres ve inflamasyon gibi geleneksel olmayan risk faktörlerinin, hemodiyaliz hastalarında dislipidemiye nazaran daha kritik bir rol oynayabileceğini de akla getirmektedir. Üremi, oksidatif stres ve enflamasyon ortamında HDL'nin antioksidan ve antiinflamatuvar bir lipoproteinden pro-oksidan, proenflamatuvar bir partiküle dönüşebileceği artık netleşmeye başlamıştır(69,70). Bu nedenle, serum HDL-C konsantrasyonlarının ölçümü, belirli bir hastada mevcut olan HDL yapısının doğası,işlevi veya özellikleri hakkında herhangi bir bilgi sağlamaz. Aslında, rutin HD'e giren Japon hastalardan oluşan bir kohortta yapılan çalışmada, daha yüksek HDL-K konsantrasyonlarının daha yüksek oksitlenmiş HDL-K seviyeleri ile ilişkili olduğu ve bunun da artmış KV mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur(72).

Benzer durum TG ve TG'den zengin lipoproteinlere de uygulanabilir. Çünkü serum TG seviyeleri TG taşıyan lipoproteinlerin niteliksel özelliklerini yansıtmaz. Bu nedenle, belirli bir lipoprotein yapısı, KV hastalık ve mortalite üzerindeki etkisini belirlemede miktarından çok daha önemli olabilir. Görünüşte paradoksal olan bu ilişkilerin bir diğer potansiyel açıklaması da dislipideminin yol açtığı olumsuz etkilerin zamana bağlı olmasıdır. Dislipideminin aterogenezdeki zararlı etkileri tipik olarak daha uzun vadede ortaya çıkmaktayken, kısa vadede serum lipit seviyelerinin diğer faktörleri yansıtmaması da mümkündür (örneğin, serum TG'leri yüksek olanların beslenme durumu daha iyidir). Bu aynı zamanda "ters nedensellik" olarak adlandırılan durumla da uyumludur; yani düşük TG/HDL-K oranı bir neden değil, bu popülasyonda eş zamanlı olarak kötü sonuçlara yol açan malnutrisyon gibi altta yatan koşulların bir sonucu da olabilir. Kısacası yetersiz beslenmenin rolünü daha iyi değerlendirmek için, gelecekteki çalışmaların daha objektif nutrisyonel değerlendirmeleri ve bunların hemodiyaliz hastalarında serum TG düzeyleri ile sonuçlar arasındaki ilişkiye etkisini incelemesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla hemodiyaliz hastalarında aterojenik plazma indeksi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ülkemizdeki ilk çalışmadır. AIP, renal yetmezliği olmayan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi öngören bir belirteç olmasına rağmen; hemodiyaliz hastalarında altta yatan mekanizma ne olursa olsun, lipid anormallikleri ve kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişki hala tam olarak açıklığa kavuşturulamadığı için aterojenik plazma indeksinin KV sonuçları öngörmede uygun bir belirteç olmadığını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco M V., Suri RS, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 Nov;66(5):884–930.
2. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015 May 16;385(9981):1975–82.
3. “Türkiye 2020 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu,” 2021.
4. Zhou C, Peng H, Yuan J, Lin X, Zha Y, Chen H. Visceral, general, abdominal adiposity and atherogenic index of plasma in relatively lean hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2018 Dec 16;19(1):206.
5. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004 Sep;364(9438):937–52.
6. Turak O, Afşar B, Ozcan F, Öksüz F, Mendi MA, Yayla Ç, et al. The Role of Plasma Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio to Predict New Cardiovascular Events in Essential Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016 Aug;18(8):772–7.
7. Nakano T, Hiyamuta H, Yotsueda R, Tanaka S, Taniguchi M, Tsuruya K, et al. Higher Cholesterol Level Predicts Cardiovascular Event and Inversely Associates With Mortality in Hemodialysis Patients: 10-Year Outcomes of the Q-Cohort Study. *Ther Apher Dial*. 2020 Aug;24(4):431–8.
8. J. Larry Jameson MP, Dennis L. Kasper M, Dan L. Longo M, Anthony S. Fauci M, Stephen L. Hauser M, Joseph Loscalzo MP, editors. HARRISON’S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 20TH ed. Vol. 1.
9. LERMA E, PEREZELLA M, ROSNER M, Prof Dr.Ülver Boztepe Derici, Prof Dr.M.Şükrü Sindel, editors.), (2009). CURRENT Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension. (CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT

- SERİSİ Nefroloji Ve Hipertansiyon Tanı ve Tedavi). 2nd ed. McGraw Hill; 2019. 207–212 p.
10. Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. Available from: www.publicationethics.org
 11. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3–15.
 12. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
 13. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jul;28(7):2167–79.
 14. Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1862–71.
 15. Mustafa Arıcı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi D, Hastalıkları Anabilim Dalı İ, Ünitesi N. Kronik böbrek hastalığında yeni risk faktörleri.
 16. Planı E. TÜRKİYE BÖBREK HASTALIKLARI ÖNLEME VE KONTROL PROGRAMI [Internet]. 2018. Available from: www.hsgm.saglik.gov.tr
 17. Pathophysiology of Disease_ An Introduction to Clinical Medicine.
 18. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med.* 2017 Jun 15;376(24):2349–57.
 19. Üniversitesi Tıp Fakültesi U, Biyokimya Anabilim Dalı T. Glomerüler Filtrasyon Belirteçleri ve Hesaplama Formülleri Yunus Emre USTAALİOĞLU, Ahmet Selim BAL, Arzu YILMAZTEPE ORAL. Vol. 41, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2015.

20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604–12.
21. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2017 Dec;12(12):2032–45.
22. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2015 Jun 2;162(11):ITC1-16.
23. Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: A reappraisal. *Kidney Int.* 1981 Feb;19(2):317–23.
24. KAPTEIN EM, QUION-VERDE H, CHOOLJIAN CJ, TANG WW, FRIEDMAN PE, RODRIQUEZ HJ, et al. The Thyroid in End-Stage Renal Disease. *Medicine.* 1988 May;67(3):187.
25. Eschbach JW. Erythropoietin 1991--an overview. *Am J Kidney Dis.* 1991 Oct;18(4 Suppl 1):3–9.
26. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1483–8.
27. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar A V, Levin A, Locatelli F, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021 Jun;99(6):1280–95.
28. Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, Bârsan L, Dumitru D, Lipan M, et al. Bone Marrow Iron, Iron Indices, and the Response to Intravenous Iron in Patients With Non-Dialysis-Dependent CKD. *American Journal of Kidney Diseases.* 2010 Apr;55(4):639–47.
29. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945–53.

30. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE, Yadin O, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone*. 2009 Dec;45(6):1161–8.
31. Fournier A, Morinière P, Ben Hamida F, el Esjer N, Shenovda M, Ghazali A, et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int Suppl*. 1992 Oct;38:S50-61.
32. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
33. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015 May 25;20(3):259–72.
34. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular Risk Factor Profiles and Kidney Function Stage in the US General Population: The NHANES III Study. *Mayo Clin Proc*. 2005 Oct;80(10):1270–7.
35. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 3;140(3):167.
36. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004 May;15(5):1307–15.
37. Laffin LJ, Bakris GL. Intersection Between Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Sep 16;23(9):117.
38. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul;50(3):217–24.
39. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function. *New England Journal of Medicine*. 2013 Sep 5;369(10):932–43.

40. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):85–97.
41. Parikh S V., De Lemos JA. Biomarkers in Cardiovascular Disease: Integrating Pathophysiology into Clinical Practice. *Am J Med Sci*. 2006 Oct;332(4):186–97.
42. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG, et al. Angiotensin II Induces Apoptosis of Adult Ventricular Myocytes In Vitro. *J Mol Cell Cardiol*. 1997 Mar;29(3):859–70.
43. Shirani J, Berezowski K, Roberts WC. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol*. 1995 Aug;76(5):414–8.
44. Weir MR, McCullough PA, Buse JB, Anderson J. Renal and Cardiovascular Effects of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Perspectives on the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial Results. *Am J Nephrol*. 2020;51(4):276–88.
45. Jung J, Bae GH, Kang M, Kim SW, Lee DH. Statins and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 3;9(5).
46. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Mar;3(2):471–80.
47. Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, Update 2006. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006 Jul;48:S2–90.
48. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011 Jul 1;26(7):2082–6.

49. Tonelli M, Wanner C. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2014 Feb 4;160(3):182–9.
50. VAZIRI ND, MORADI H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodialysis International.* 2006 Jan;10(1):1–7.
51. Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases.* 1998 Nov;32(5):S112–9.
52. Heine GH, Rogacev KS, Weingärtner O, Marsche G. Still a reasonable goal: Targeting cholesterol in dialysis and advanced chronic kidney disease patients. *Semin Dial.* 2017 Sep;30(5):390–4.
53. Lee MJ, Park JT, Han SH, Kim YL, Kim YS, Yang CW, et al. The atherogenic index of plasma and the risk of mortality in incident dialysis patients: Results from a nationwide prospective cohort in Korea. *PLoS One.* 2017 May 26;12(5):e0177499.
54. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting Triglycerides, High-Density Lipoprotein, and Risk of Myocardial Infarction. *Circulation.* 1997 Oct 21;96(8):2520–5.
55. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. The atherogenic dyslipidemia ratio [log(TG)/HDL-C] is associated with residual vascular risk, beta-cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. *Lipids Health Dis.* 2012 Dec 9;11(1):132.
56. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apolipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem.* 2001 Oct;34(7):583–8.
57. Wu H, Xiong L, Xu Q, Wu J, Huang R, Guo Q, et al. Higher serum triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio was associated with increased cardiovascular mortality in female patients on peritoneal dialysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2015 Aug;25(8):749–55.

58. Chen HY, Tsai WC, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, et al. Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predicts Cardiovascular Outcomes in Prevalent Dialysis Patients. *Medicine*. 2015 Mar;94(10):e619.
59. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10053):1603–58.
60. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *The Lancet*. 2016 Jul;388(10041):276–84.
61. Chirakarnjanakorn S, Navaneethan SD, Francis GS, Tang WHW. Cardiovascular impact in patients undergoing maintenance hemodialysis: Clinical management considerations. *Int J Cardiol*. 2017 Apr 1;232:12–23.
62. Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(6):e051121189015.
63. González-Rubianes DZ, Figueroa-Osorio LK, Benites-Zapata VA, Pacheco-Mendoza J, Herrera-Añazco P. Utility of TG / HDL -c ratio as a predictor of mortality and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: A systematic review. *Hemodialysis International*. 2022 Apr 14;26(2):137–46.
64. Shen S, Lu Y, Qi H, Li F, Shen Z, Wu L, et al. Association between ideal cardiovascular health and the atherogenic index of plasma. *Medicine*. 2016 Jun;95(24):e3866.
65. Hasegawa A, Kojima F, Ueda M, Tanaka Y, Nitta K. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients. *Ren Replace Ther*. 2016 Dec 10;2(1):60.
66. Chang TI, Streja E, Soohoo M, Kim TW, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Association of Serum Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio with All-Cause and Cardiovascular

Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr 3;12(4):591–602.

67. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisnieguez CE, Balbín E, Dulbecco CA, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol.* 2012 Jun 15;109(12):1749–53.
68. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, Kadota K, Yamasaki H, Takamura N, et al. Association of arterial stiffness and diabetes with triglycerides-to-HDL cholesterol ratio for Japanese men: the Nagasaki Islands Study. *Atherosclerosis.* 2013 Jun;228(2):491–5.
69. Vaziri ND. Role of dyslipidemia in impairment of energy metabolism, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Apr 24;18(2):265–8.
70. Vaziri ND, Moradi H, Pahl M V, Fogelman AM, Navab M. In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney Int.* 2009 Aug;76(4):437–44.
71. Yamamoto S, Yancey PG, Ikizler TA, Jerome WG, Kaseda R, Cox B, et al. Dysfunctional High-Density Lipoprotein in Patients on Chronic Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec;60(23):2372–9.
72. Honda H, Ueda M, Kojima S, Mashiba S, Michihata T, Takahashi K, et al. Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients. *Atherosclerosis.* 2012 Feb;220(2):493–501.