

TC
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNE PROGRESYONU ÖN
GÖRMEDE KDIGO EVRELEMESİ İLE BÖBREK YETMEZLİĞİ RİSK
DENKLEMİNİN GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. İLKNUR ÇEKİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUAMMER BİLİCİ

ZONGULDAK
2021

TC
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNE PROGRESYONU ÖN
GÖRMEDE KDIGO EVRELEMESİ İLE BÖBREK YETMEZLİĞİ RİSK
DENKLEMİNİN GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İlknur ÇEKİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Muammer BİLİCİ

ZONGULDAK

2021

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeye katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP olmak üzere tüm öğretim üyelerimize; bilgi ve tecrübeleriyle tez çalışmamın planlaması ve yürütülmesindeki yardımlarından dolayı danışmanım Doç. Dr. Muammer BİLİCİ' ye,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Didem TOKER ve Dr. Hilal İŞCİ başta olmak üzere tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren, varlıklarıyla güç kazandığım ve benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili annem Esma ÇEKİM ve babam Yüksel ÇEKİM' e her zaman yanımda olan kardeşlerim Fatih ÇEKİM ve Dilek ÇEKİM' e hayatıma kattıkları güzellikler için içtenlikle teşekkür ederim

Zonguldak 2021

Dr. İlknur ÇEKİM

ÖZET

İlknur Çekim, Son Dönem Böbrek Yetmezliğine Progresyonu Ön Görmede, KDIGO Evrelemesi ile Böbrek Yetmezliği Risk Denkleminin Geçerlilik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2021

Giriş ve amaç; Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek yapı ve fonksiyonlarının 3 aydan uzun süreli bozulması olarak tanımlanan kronik bir hastalıktır. Hastalık evrelemesinde ve progresyonu ön görmede glomeruler filtrasyon hızı kullanılmakta ama progresyonu tahmin etmede tek başına yeterli olamamaktadır. KBH progresyonu tahmin etmede çeşitli modeller üzerinde durulmuştur. Bu modellerden biri de Tangri ve arkadaşlarının oluşturduğu böbrek yetmezliği risk denklemidir (BYRD). Çalışmamızda nefroloji polikliniğinde takip edilmekte olan hemodiyaliz hastalarının verileri kullanılarak böbrek yetmezliği risk denklemi modelinin ülkemizde uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi ve KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) evrelemesi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem; Çalışmaya Ocak 2015- Aralık 2020 tarihleri arasında nefroloji polikliniğinde takip edilmekte olan hemodiyaliz hastalarından, hemodiyaliz başlangıcından 2 ve 4 yıl önceki değerlendirmelerinde idrar albümin kreatinin oranına bakılmış olanlardan oluşan 129 hasta dahil edilmiştir. KBH etyolojisi glomerülonefrit, vaskülit, konnektif doku hastalığı olanlar ile malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmadaki tüm veriler SPSS 21.0 programı kullanılarak analiz edildi. ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılarak duyarlılık hesaplanmıştır.

Bulgular; Hastaların dosya kayıtlarından retrospektif olarak demografik ve laboratuvar verileri elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 64.09 ± 11.67 , hastaların %51,2 si kadın %48,8 i erkekti. 4 değişkenli BYRD kullanılarak hastaların 2 ve 4 yıl önceki laboratuvar verileriyle risk hesaplaması yapıldı ve yine bu veriler ile KDIGO ya göre risk durumları belirlendi. Hastalar düşük-orta ($\% < 15$) ve yüksek ($\% > 15$) risk olarak iki gruba ayrıldı. 4 yıl önceki BYRD sonuçları ve KDIGO tahminleri ile yapılan yapay sinir ağı yaklaşımında yüksek riskli gruba doğru sınıflandırma oranı %97.1 düşük riskli gruba doğru

sınıflandırma oranı %80,8, ROC eğrisi altında kalan alan ise hem düşük hem yüksek risk grubunda 0,983 gibi yüksek oranda bulunmuştur. Benzer şekilde hemodiyaliz başlangıcından 2 yıl önceki verileri ile hesaplanan BYRD ve KDIGO tahminleri ile değerlendirmede ise ROC eğrisi altında kalan alan 0,943 olarak bulunmuştur.

Sonuç; Böbrek yetmezliği risk denkleminin Türk popülasyonda son dönem böbrek yetmezliğine gidişatı tahmin etmede ve KDIGO ile karşılaştırmasındaki c-istatistik değeri anlamlı bulunmuş olup çok merkezli ve daha çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *Kronik böbrek hastalığı, böbrek yetmezliği risk denklemi, Son dönem böbrek yetmezliği, KDIGO*

ABSTRACT

İlknur Çekim, Comparison of Validity and Reliability of The Risk Equation With Kdgo Staging, In The Prediction of The End Stage Renal Failure. Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Internal Diseases, Thesis, Zonguldak, 2021.

Introduction and purpose: Chronic kidney disease (CKD) is a chronic disease defined as impairment of kidney structure and function for more than 3 months. Glomerular filtration rate is used in disease staging and predicting progression, but it alone is not sufficient to predict progression. Various models have been emphasized in predicting KBH progression. One of these models is the renal failure risk equation created by Tangri and his colleagues (BYRD). In our study, it is aimed to evaluate the applicability of the renal failure risk equation model in our country and to compare it with KDIGO staging using data from hemodialysis patients who are being monitored in nephrology outpatient clinics.

Equipment and Methods: In this study, 129 patients were included in their evaluations 2 and 4 years before the onset of hemodialysis, consisting of those who were looked at their rate of urine albumin creatinine among the hemodialysis patients who were followed up at nephrology outpatient clinic between January 2015 and December 2020. The patients whose KBH etiology were glomerulonephritis, vasculitis, connective tissue disease and patients with malignancies were not included in the study. All data in the study were analysed using the SPSS 21.0 program. Sensitivity is calculated using the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve.

Findings: Demographic and laboratory data were obtained retrospectively from the file records of the patients. The mean age of the patients included in the study was $64.09 \pm 11.67\%$ and 51.2% of the patients were female and 48.8% were male. Risk calculation was made with laboratory data of patients 2 and 4 years ago using 4 variable BYRD and risk situations were determined according to KDIGO with this data. Patients were divided into two groups as low-medium (<15%) and high (>15%) risk. In the artificial neural network approach made with BYRD results and KDIGO estimates 4 years ago, the correct classification rate for the high-risk group

was 97.1%, the correct classification rate for the low-risk group was found to be 80.8%, and the area under the ROC curve was found to be as high as 0.983 in both the low and high risk groups. Likewise, BYRD and KDIGO estimates calculated with data 2 years before the onset of hemodialysis and the area below the ROC curve were found to be 0.943.

Result: The c-statistical value in comparison with KDIGO and prediction of the progress of the renal failure risk equation to end-stage renal failure in the Turkish population was found to be significant and studies involving a large number of patients are needed.

Keywords: *Chronic kidney disease, renal failure risk equation, end-stage renal disease, KDIGO*

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. Tanım ve Sınıflama	3
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi	4
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Etyolojisi	5
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Doğal Seyri	5
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının İlerleme Hızına Etki Eden Faktörler	6
2.1.6.1. Yaş	7
2.1.6.2. Cinsiyet	7
2.1.6.3. Irk	7
2.1.6.4. Genetik faktörler	7
2.1.6.5. Akut böbrek hasarı	7
2.1.6.6. Obezite	8
2.1.6.7. Kan basıncı	8
2.1.6.8. Gebelik	8
2.1.6.9. Eşlik eden hastalıklar	8
2.1.6.10. Biyokimyasal faktörler	9
2.1.6.11. Diğer faktörler	9
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Özellikleri ve Komplikasyonları	9

2.2.1. Hipertansiyon	10
2.2.2. Volüm Artışı	11
2.2.3. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	11
2.2.4. Anemi	12
2.2.5. Mineral ve Kemik Bozuklukları	13
2.2.6. Metabolik Asidoz	13
2.2.7. Dislipidemi	14
2.2.8. Malnutrisyon	14
2.2.9. Hiperkalemi	14
2.2.10. Endokrin Komplikasyonlar	15
2.2.11. Üremik Kanama	15
2.2.12. Üremik Nöropati	15
2.2.13. Seksüel Bozukluk	16
2.3. Renal Replasman Tedavileri	16
2.3.1. Renal Transplantasyon	17
2.3.2. Hemodiyaliz	17
2.3.3. Periton Diyalizi	18
2.4. Bireysel ve Toplumsal Olarak Kronik Böbrek Hastalığından Korunma	18
2.5. KBH Taraması Kimlerde Yapılmalıdır?	19
2.6. Renal Risk Skorları	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Hasta Seçimi	21
3.2. Etik Kurul ve Kurum İzinleri	21
3.3. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi	21
3.4. Araştırma Ön Denemesi	22
3.5. Çalışma Tasarımı	22
3.6. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	41

7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	50
Ek 1: Etik Kurul Kararı	50



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler/Kısaltmalar	Açıklamalar
AAO	Albumin Atılım Oranı
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACE	Angiotensin-Converting Enzim
AKO	Albumin Kreatinin Oranı
ARB	Angiotensin II Reseptör Blokeri
AVF	Arteriovenöz fistül
BYRD	Böbrek Yetmezliği Risk Denklemi
CREDIT	Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
DM	Diabetes Mellitus
EPO	Eritropoietin
ESA	Eritropoietin Stimule Edici Ajanların
GFH	Glomeruler Filtrasyon Hızı
HT	Hipertansiyon
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
PTH	Parathormon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
USRDS	United States Renal Data System

TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	KBH Tanı Kriterleri	3
2	Kronik Böbrek Hastalığında GFH ve Albüminüri Kriterleri	4
3	Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesinden Sorumlu Risk Faktörleri	6
4	İleri Evre KBH nın (üremik sendrom) Klinik Özellikleri	9
5	Rehberlere göre KBH Hedef Kan Basıncı Değerleri ve Tedavi Seçenekleri	10
6	Hastaların Demografik Verileri	24
7	Hastaların Laboratuvar Ölçüm Değerleri	25
8	Hastaların 2 ve 4 Yıl Öncesindeki Laboratuvar Bulguları	27
9	2 ve 4 Yıllık BYRD ve KDIGO Sonuçları	28
10	4 Yıl Önceki Bulgular ile KDIGO Sınıflandırma Tablosu	30
11	2 Yıl Önceki Bulgular ile KDIGO Sınıflandırma Tablosu	31
12	Yapay Sinir Ağları Yaklaşımı ile 4 Yıl Önceki KDIGO Sınıflarının Tahmini	32
13	Yapay Sinir Ağları Yaklaşımı ile 2 Yıl Önceki KDIGO Sınıflarının Tahmini	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Cinsiyet Dağılımı	25
2	Hastalık Durumu Dağılımları	26
3	Beden Kitle İndeks Dağılımları	26
4	Hastaların 2 ve 4 Yıl Önceki Evre Durumları Dağılımları	27
5	KDIGO ve BYRD Sınıf Dağılımları	29
6	4 Yıl Önceki Bulgular ile KDIGO ROC Eğrisi	30
7	2 Yıl Önceki Bulgular ile KDIGO ROC Eğrisi	31
8	4 Yıl Önceki Bulgular İçin Yapay Sinir Ağı Mimarisi	32
9	4 Yıl Öncesindeki Bulgular ile ROC Eğrisi	33
10	2 Yıl Önceki Bulgular İçin Yapay Sinir Ağı Mimarisi	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek yapı ve fonksiyonlarının 3 aydan uzun süreli bozulması olarak tanımlanan kronik bir hastalıktır. Muhtemelen epigenetik ve sağlıktaki sosyal belirleyiciler tarafından ülkelere göre KBH' nın insidansı, prevalansı ve ilerlemesi değişmektedir.

Türk Nefroloji Derneği tarafından 2011 yılında Türkiye'deki KBY prevalansı ve eşlik eden komorbid durumların sıklığı hakkında Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması (CREDIT) araştırması yapılmıştır. Bu çalışmaya göre KBY prevalansı Türkiye de %15,7 olarak bulunmuştur. Evre 1 de %5,43 evre 2 de %5,15, evre 3 te %4,67, evre 4 te %0,27 ve evre 5 de %0,015 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde farklı evrelerde böbrek hasarı mevcuttur.

Hastalığın sınıflaması böbrek hastalığının nedenine, albuminüri düzeyine, glomeruler filtrasyon hızı (GFH) düzeyine göre yapılmaktadır. GFH, kreatinin albuminüri düzeyleri hastalık evrelemede kullanılmakta ama klinik karar verme de yeterli değildir. Albüminüri düzeyi ile kardiyovasküler hastalık risk oranlarında artış ile ilişkili bulunmuştur. Genellikle hastalığa diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi komorbid durumlarda eşlik etmektedir.

KBH'na neden olan faktörlerin tanımlanması, birçok böbrek hastalığının da erken yakalandığında erken müdahale ile hastalık sürecinin yavaşlatılıp durdurulabilmesi üzerinde durulmaktadır. Son dönemlerdeki çalışmalara rağmen KBH progresyonu tahmin etmede güvenilir bir yöntem henüz bulunamamıştır. 2011 yılında Tangri ve arkadaşları laboratuvar değerleri ve demografik verileri kullanarak yaptıkları çalışmada çeşitli modeller üzerinde durmuş, yaş, cinsiyet, GFH, idrar albumin kreatinin oranı ve demografik veriler kullanılarak oluşturulan "böbrek yetmezliği risk denklemi" modelini oluşturmuştur. Bu modelle düşük ve yüksek risk grupları belirlenerek düşük risk gruplarının ilk basamak sağlık kuruluşlarında takip edilmesi, yüksek riskli grupların nefrologia yönlendirilmesi

yakın takip komplikasyon izlemi ve tedavi planlanması açısından değerlendirilmesinin sağlanması amaçlanmıştır.

Bu araştırma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniğinde takip edilmekte olan hemodiyaliz hastalarının verilerinin kullanılarak bu tahmin modelinin ülkemizde uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi ve KDIGO ile karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Giriş

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erken tanı ile sıklıkla ilerlemesi geciktirilebilir fakat erken tanı oranının düşük olması birçok olguda buna olanak vermemektedir (1).

2.1.2. Tanım ve Sınıflama

2002 ile 2012 yıllarında National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) ve Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından yayınlanmış iki rehber ile Kronik Böbrek Hastalığı(KBH) ile ilgili tanımlamalar büyük oranda standart hale getirilmiştir (2). Buna göre KBH ; üç aydan uzun süren böbrek yapı ve fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (Tablo 1) (3).

Tablo 1: KBH Tanı Kriterleri

KBH kriterleri; en az birinin 3 aydan uzun süredir olması gereklidir	
Böbrek hasarı belirteçleri (bir veya daha fazlası)	• Albuminüri (AAO$\geq$30 mg/24 saat; AKO$\geq$30 mg/gün) • İdrar sediment anormallikleri • Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler • Histolojik olarak tespit edilmiş anormallikler • Görüntüleme ile tespit edilmiş yapısal anormallikler • Böbrek nakil öyküsü
Azalmış GFH	• GFH<60 ml/dk/1.73 m²

AAO: Albumin Atılım Oranı, AKO: Albumin-Kreatinin Oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

GFH nefronlardan birim zamanda filtre edilen sıvı miktarını göstermektedir (4). KBH'nın hem tanımlama hem de sınıflamasında kullanılmaktadır. GFH'nın belirlenmesi için güncel rehberlerde ilk aşamada kreatinin temelli formülden yararlanılması önerilmektedir ancak kas atrofisi /hipertrofisi, vejetaryen diyet gibi bazı durumlarda bu öngörü formüllerinin güvenilirliği azalmaktadır, bu durumlarda sistatin c ölçümü veya klirens çalışması yapılması önerilir (3).

2012 yılında yayınlanan KDIGO rehberinde KBH evrelemesi GFH ve albuminüriye göre 5 evreye, albuminüriye göre 3 evreye ayrılmıştır (Tablo 2) (3).

Tablo 2: Kronik Böbrek Hastalığında GFH ve Albüminüri Kriterleri

GFH evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Kategori
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif ile orta derece azalmış
G3b	30-44	Orta ila çok azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albuminüri evreleri	AAO (mg/gün)	
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

AAO: Albümin Atılım Oranı GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

KBH'nın erken evrelerinin sessiz seyretmesi prevalans ve insidansının belirlenmesini zorlaştırmaktadır.

KBH epidemiyolojisi ile ilgili dünyada ve ülkemizde birçok tarama çalışması mevcuttur. United States Renal Data System (USRDS) verileri kullanılarak Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan analizde bütün evreler için KBH prevalansı %14,8 olarak saptanmış, Evre 3 KBH grubu hastaların %6,6 sını oluşturmaktadır.(5) Ülkemizde ise Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışmasına (CREDIT) göre Türkiye'de genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15.7 bulunmuştur, evre 1 %5.43, evre 2 %5.15, evre 3 %4.67, evre 4 %0.27 ve evre 5 KBH %0.15 olarak

tespit edilmiştir.(6) Bu oranlara göre KBH'nin 2018 yılı sonu itibarıyla ülkemizde 9.2 milyon erişkini etkilediği ve 60 ml/dk/1.73m² 'nin altında GFH'a (evre 3- 5) sahip yaklaşık 3 milyon kişinin olduğu tahmin edilmektedir (2).

Türkiye'de 2018 yılında Renal Replasman Tedavisi (RRT) gerektiren son dönem böbrek hastalığı insidansı milyon nüfus başına 149 , nokta prevalansı milyon nüfus başına 988 olarak hesaplanmıştır (7).

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

KBH çok çeşitli etyolojik nedene bağlı ortaya çıkmakla birlikte gelişmiş ülkelerde ileri yaş, diabetes mellitus (DM) ,hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar en sık nedenlerdir (8).

DM, son dönem böbrek hastalığının en sık etyolojik nedenidir, 2.en sık neden ise hipertansiyondur. Diğer etyolojik sebepler; obstrüktif nedenler (taş, benign prostat hipertrofisi), amiloidoza neden olan lupus eritematosus gibi sistemik hastalıklar, tümörler, polikistik böbrek hastalığı, vaskülitler ve interstisyel nefritlerdir (9).

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Doğal Seyri

KBH' nın ilerleyişi altta yatan hastalığın aktivitesi ve doğal ilerleme mekanizmaları ile oluşmaktadır. Doğal ilerleme mekanizmaları genellikle nefron kaybı % 50 'yi geçmediği sürece ortaya çıkmaz ancak KBH duyarlılığını arttıran faktörlerin varlığında ilerleme olabilir. KBH da ilerlemenin takibi GFH veya proteinüri gibi fonksiyonel değişikliklerin izlenmesi ve böbrek biyopsisi ve ultrasonografi gibi yapısal değişikliklerin gösterilmesi ile yapılabilir (10).

GFH' daki azalmanın en güçlü ve tek ön gördürücüsü proteinüridir, GFH ne kadar düşükse proteinüri miktarı ve ilerleme riski ilişkisi o kadar güçlüdür. Değerlendirmede idrar albümin ve total proteinüri miktarı kullanılır. Proteinüri <500 mg /gün ise albümin /kreatinin oranı daha duyarlı; 500 mg /günü geçtiğinde ise değişiklikler benzerdir (3)(10).

KDIGO grubu kreatinin ve GFH' nın ilk değerlendirmede kullanılmasını gereklilik halinde doğrulama testlerinin yapılmasını önermektedir. Doğrulayıcı testler olarak serum sistatin-C, kreatinin klirensi, eksojen filtrasyon belirteçleri kullanılabilir (11).

2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının İlerleme Hızına Etki Eden Faktörler

Hastalığın seyri primer böbrek hastalığına ve hastanın özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Hipertansiyon, proteinüri ve tekrarlayan akut böbrek hasarı gibi değiştirilebilir risk faktörleri yanında ileri yaşı, ırk, genetik faktörler, cinsiyet gibi değiştirilemeyen risk faktörleri de hastalığın seyrini etkilemektedir.

Tablo 3: Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesinden Sorumlu Risk Faktörleri

Risk faktörleri
Yaşı
Erkek cinsiyet
İrk
Düşük nefron sayısı
Düşük GFH
Diyabetes mellitus
Hipertansiyon
Obezite
Fazla protein alımı
Gebelik
Kardiyovasküler hastalık
Albüminüri
Dislipidemi
Sigara
Hiperürisemi
Nefrotoksinler
Akut böbrek hasarı
Düşük serum bikarbonat düzeyi

2.1.6.1. Yaş

Azalmış GFH için önemli bir risk faktörüdür. İleri yaşta GFH ‘daki azalma daha hızlı olmasına rağmen KBH olanlarda ileri yaş ile son dönem böbrek hastalığına progresyon arasında negatif kolerasyon saptanmıştır (12).

2.1.6.2. Cinsiyet

Birçok çalışmada erkek cinsiyetin KBH ‘nın ilerlemesi için risk faktörü olduğunu göstermiştir (12).

2.1.6.3. Irk

SDBH riski Afrikalı Amerikanlarda, beyaz ve Asya toplumlarına göre artmış bulunmuştur, bu durumdan genetik faktörler, artmış diyabet sıklığı, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir (13).

2.1.6.4. Genetik faktörler

Birinci derece akrabasında SDBH olanlarda risk 3,5 kat artmış olarak tespit edilmiştir. Afrikalı Amerikanlarda ApolipoproteinA1(APOL1) geninde kodlanan 2 risk varyantının bir arada bulunması son dönem böbrek hastalığına ilerlemede önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (14).

2.1.6.5. Akut böbrek hasarı

Bilinen KBH olanlarda gelişen diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı (ABH) SDBH ilerlemeyi artırmakta, daha önceden bilinen böbrek hastalığı bulunmayan bireylerde gelişen diyaliz gerektiren ABH, ilerleyen dönemlerde ileri evre KBH gelişme riskini arttırmaktadır (15)(16).

2.1.6.6. Obezite

KBH için bağımsız bir risk faktörüdür. KBH tanısı olmayan 320252 olguda yapılan araştırmada vücut kitle indeksi artışı ile SDBH gelişimi riskinde ilerleyici bir artış olduğu saptanmıştır (17). Diyet, cerrahi veya ilaçla sağlanan kilo kaybıyla proteinürinin gerilediği glomerül hiperfiltrasyonu olanlarda GFH da azalma düşük GFH lı hastalarda ise artma eğilimi saptanmıştır (18).

2.1.6.7. Kan basıncı

Yüksek kan basıncının düşürülmesi GFH kaybını yavaşlattığı gösterilmesini takiben hipertansiyonun özellikle diyabetik nefropatili hastalarda SDBH için risk faktörü olduğu özellikle RAAS blokoji ile kan basıncının kontrol altına alınmasının riski azalttığı gösterilmiştir (19). Diyabetik olmayan hastalarda da böbrek yetmezliği için bağımsız bir risk faktörü olduğu özellikle proteinüri gelişmiş olanlarda kan basıncını düşürülmesinin hastalığın ilerlemesinin yavaşlattığı gösterilmiştir (2).

2.1.6.8. Gebelik

KBH tanılı hastaların gebelik sonrası hastalığın ilerleyişinin arttığı ve gebelik de görülen preklemsi gibi komplikasyonların ileride SDBH riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir (20).

2.1.6.9. Eşlik eden hastalıklar

Diyabetik nefropati diğer böbrek hastalıklarına göre daha hızlı ilerlemektedir. Diyabet KBH' na yatkınlık ve aynı zamanda KBH' nın ilerlemesinde önemli risk faktörlerindendir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda böbrek hastalığının daha hızlı ilerlediği, KBH'nda da kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı mortalite riski arttığı bilinmektedir.

2.1.6.10. Biyokimyasal faktörler

Dislipidemi, düşük serum bikarbonat düzeyi, yüksek serum ürik asit düzeyi, idrarda protein-albumin atılımı KBH' nın ilerlemesi için risk faktörü olarak saptanmıştır (21).

2.1.6.11. Diğer faktörler

Analjezik kullanımı ve sigara KBH ilerlemesinde bağımsız risk faktörlerindendir (21).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Özellikleri ve Komplikasyonları

KBH ileri evrelere gelinceye kadar sıklıkla asemptomatiktir. Erken dönemde tübüler fonksiyon bozuklukları ile ilgili semptomlar erişkinde idrarın konsantrasyon yeteneğinin bozulması poliüri - noktüri olarak kendini belli eder. GFH' nın giderek azalmasıyla birlikte çok çeşitli sistemik komplikasyon klinik tabloya hakim olur. Son evrede hemen hemen her sistemin etkilenmesine ilişkin birçok belirti ve bulgudan oluşan üremik sendrom ortaya çıkar (Tablo 4) (22).

Tablo 4: İleri evre KBH nın (üremik sendrom) klinik özellikleri

Belirtiler	Bulgular
Halsizlik, çabuk yorulma	Hipertansiyon
İştahsızlık, kilo kaybı	Solukluk(anemi)
Bulantı-kusma, diyare	Kirli sarı cilt rengi
Noktüri	Ciltte kaşıntı izleri
Kaşıntı	Ciltte ekimozlar
Parestezi	Kalp yetmezliği bulguları
Huzursuz ayak	Perikardial frotman
Bilinç değişiklikleri	Aritmi
Kanamalar	Ödem
Nefes darlığı	Nörolojik bulgular
Göğüs ağrısı	
Öksürük, balgam	

2.2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT) kronik böbrek hastalarında %80-85 oranında görülmektedir. KBH ilerledikçe GFH azaldıkça HT prevalansı da artmaktadır.(23) Hipertansiyon hem KBH gelişiminde hem de progresyonunda önemli bir risk faktörüdür etkin tedavi ile progresyon yavaşlatılabilir, en önemli mortalite nedenlerinden olan kardiyovasküler komplikasyonların sıklığı azaltılabilir.(24) KBH da HT gelişiminden sorumlu mekanizmalar sodyum retansiyonu, RAAS aktivasyonu, sempatik sinir sistemi aktivite artışı, sekonder hiperparatiroidiye bağlı gelişen hiperkalsemi sonucu oluşan vazokonstriksiyon, eritopoeitin ile ilişkili hematokrit artışı ve nitrik oksit sentezinde bozulma olarak raporlanmıştır (25).

KBH' nda hedef kan basıncı aralığı KDIGO kan basıncı rehberinde 30 mg/gün ve üzerinde albümin atılım oranı olan hastalarda 130/80 mm/Hg altı, 30 mg/günden az albümin atılım oranı olan hastalarda 140/90 mm/Hg altı olması önerilmektedir (26). Tüm rehberlerde KBH olan beraberinde aşikar proteinüri, albuminüri yada kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda hedef kan basıncı <130/80 mm/Hg olması önerilmektedir (Tablo 5) (27).

Tablo 5: Rehberlere göre KBH hedef kan basıncı değerleri ve tedavi seçenekleri

KBH türü	2017ACC/AHA	2013 ESH/ESC	2018 ADA	2012 NKF KDOQI	2019 THUR
	Albuminüri 300mg/g	Proteinüri	Albuminüri	Albuminüri	KBH
Kan basıncı hedefi	<130/80	<130/80	140/90 KVH riski yüksekse 130/80	<130/80	18-64 yaş için: 120-130/70-80 >64 yaş için: 130-140/70-80
İlk seçenek antihipertansif	ACE inhibitör ya da ARB	ACE inhibitör ya da ARB	ACE inhibitör ya da ARB	ACE inhibitör ya da ARB	ACE inhibitör ya da ARB

ACC: Amerika Kardiyoloji Derneği, ESC:Avrupa Kardiyoloji Derneği, ADA; Amerika Diyabet Derneği, NKF: Amerika Nefroloji Kuruluşu, THUR: Türk Hipertansiyon uzlaş Raporu

KBH ve HT tedavisinde az tuzlu beslenme (Na <2,3g/gün) kan basıncında 10/4 mm/ Hg düşüş, proteinüri ve albuminüri miktarında düşüş, ekstrasellüler volümde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (28).

Antihipertansif tedavi olarak ilk seçenek angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokleri (ARB) tercih edilmektedir. ARB veya ACE inhibitörleri hem sistemik basıncını hem de glomerüler hipertansiyonu azaltarak renoprotektif etki göstermekte, proteinüriyi %50 azaltmakta ve serum kreatinin ikiye katlanma hızında azalmaya neden olmakta böylece kan basıncını etkin düşürürken KBH progresyonu da azaltmaktadır (29). ARB/ACE inhibitör tedavisi başlanması sonrasında hiperkalemi açısından dikkatli olunmalıdır.

İkinci seçenek antihipertansif tedavide kalsiyum kanal blokörleri önerilmektedir. Belirgin ödemi olan KBH' larında diüretikler ilk seçenek antihipertansif tedavi olarak düşünülmeli genellikle loop diüretikler önerilmektedir, tiazid diüretikler GFH $<30 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ etkisi azalmaktadır (28).

2.2.2. Volüm Artışı

Genellikle GFH $<15 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ altına düşene kadar sodyum ve intravasküler volüm dengesi homeostatik mekanizmalar ile sağlanmaktadır. Hastaların volüm durumunu değerlendirmede objektif bir araç bulunmamakta, hastanın vücut ağırlığı, muköz membranların değerlendirilmesi, kan basıncı, elektrolit takibi ve hekimin klinik yaklaşımıyla değerlendirme yapılmaktadır. Diyetle tuz kısıtlaması ve diüretik tedaviye çoğunlukla yanıt alınır ancak medikal tedaviye yanıt alınamayan durumlarda renal replasman tedavisi gerekebilir (30). 2012 KDIGO kılavuzunda kontrendike olmadıkça Na alımı $<2 \text{ g/gün}$ NaCl alımı $<5 \text{ g/gün}$ olarak kısıtlanması önerilmektedir.

2.2.3. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) KBH nın en önemli ölüm sebebidir. KVH riski GFH düştükçe artmaktadır. Hastaların yaşam boyu KVH dan ölme riski son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riskinden çok daha fazladır (31). GFH 45-

59 ml/dk/1.73m² olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyon görülme oranı %43, 15 ml/dk/1,73m² altına düştüğünde bu oran %343 e kadar artmaktadır (32). KBH hastalarında görülen kardiyovasküler sorunlar; arteriyel hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomiyopati, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, aritmiler ve perikardit olarak sayılabilir (22). KBH' larında KVH nedenli mortaliteyi azaltmak için antiplatelet ve statin kullanımı önerilmektedir (33).

2.2.4. Anemi

KDIGO ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre anemi Hb değerinin erkeklerde <13 g/dl kadınlarda <12 g/dl altında olması olarak tanımlanmaktadır. Renal anemi tanısı için ise diğer anemi nedenlerinin ekartasyonu sonrasında böbrek hastalığının evresiyle uyumlu anemi olması gerekmektedir. Renal anemi normokrom normositerdir. Eritropoietin (EPO) üretiminin azalması ve eritrosit ömrünün kısalması nedeniyle gelişmektedir (34).

Amerikan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) verilerine göre anemi kadınlarda GFH 50 ml/dl/1.73 m² erkeklerde 70 ml/dl/1.73 m² altına düştüğünde daha sık görülmektedir. Evre 3 KBH 'da anemi prevalansı %17,4 iken evre 5 de %53,4 e çıkmaktadır (35). Uzun süreli anemi kardiyak output artışı, periferik vasküler dirençte azalma ve sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler hastalıklara neden olarak mortalite artışına neden olur (36).

Nutrisyonel eksiklerin yerine koyulması, demir tedavisi, eritropoietin stimule edici ajanların (ESA) kullanımı, kan transfüzyonu tedavi seçenekleridir. Demir depoları değerlendirilmeli transferrin saturasyonu < %30 ve ferritin <500 olan hastalarda demir tedavisine başlanmalıdır. Aktif malignitesi olan hastalarda ESA kullanımından kaçınılmalıdır. Hb <10 g/dl olan hastalarda ESA tedavisi başlanmalı idame tedavi dozu ve sıklığı Hb düzeyi <9 g/dl altına düşmeyecek >11,5 gr/dl geçmeyecek şekilde düzenlenmeli ve Hb düzeyi 11,5 g/dl ulaşınca tedavi kesilmelidir. 3 ayda bir tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılmalıdır (34).

2.2.5. Mineral ve Kemik Bozuklukları

Evre 3-5 KBH 'larında bazal değerlerini bilmek için en az bir kere fosfor, kalsiyum, PTH (parathormon) ve alkalen fosfataz değerleri ölçülmelidir. KBH erken evrelerinden itibaren filtre edilen fosfat yükü arttığı için fosfat retansiyonu gelişir, PTH salınımı artar ve genellikle GFH >30 ml/dk/1,73m² olan hastalarda hiperfosfatemi ve hipokalsemi dengesi sağlanır (37). Sekonder hiperparatiroidizm gelişimi diyetle fosfor kısıtlaması ve fosfor bağlayıcı ajanlar ile durdurabilir. GFH 40-70 ml/dk/1,73 m² altına düşünce PTH seviyesi artmaya başlar (38). PTH ölçümü kemik mineral bozukluklarının erken göstergelerinden biridir ve takibi gerekir. Diyetle fosfor kısıtlaması, fosfor bağlayıcı ajanlar, kalsitriol veya vitamin D analogları PTH sekresyonunu azaltarak osteitis fibrosa gelişimini önlemek ya da tedavi etmek amacıyla prediyaliz KBH'larında kullanılabilir. Serum kalsitriol düzeyi GFH <40 ml/dk/1,73m² altında düşmeye başlar. Paratiroid bez yüzeyinde bulunan kalsiyum duyarlı reseptörler üzerinde etki eden kalsimimetik ajanlar (sinekalset) PTH sekresyonunu ve hiperplaziyi baskılayabilir (39).

2.2.6. Metabolik Asidoz

Evre 3-4 KBH tanılı hastaların yaklaşık yarısında görülen bir komplikasyondur. Birikime uğrayan asitlerin etkisiyle protein metabolizmasında negatif yönde değişiklikler, kas ve kemik kitlesinde azalma, insülin sentezinde azalma, tiroid metabolizma bozuklukları, kardiyak hastalık riskinde artış, kronik inflamasyon, KBH progresyonu görülmektedir (40). KDIGO 2012 rehberine göre serum bikarbonat düzeyi 22 mEq/L üzerinde tutulmalıdır, bu değerin altında oral bikarbonat tedavisi kontrendike olmadığı sürece başlanmalıdır.

2.2.7. Dislipidemi

KBH' larında anormal lipit metabolizması yaygındır. En sık trigliserit yüksekliği görülmektedir. Diyaliz almayan GFH <60 ml/dk/m² hastalarda tedavide 50 yaş üzerinde statinler yada statin/ezetimibe kombinasyonları 18-49 yaş aralığında sadece statin tedavisi önerilmektedir. Diyaliz alan hastalarda ise tedavide statin kullanımı tartışmalıdır (41).

2.2.8. Malnutrisyon

İleri evre KBH'da malnutrisyon sık görülmektedir. Anoreksiye bağlı beslenme bozukluğu, intestinal absorpsiyonda azalma ve metabolik asidoz nedenli gelişmektedir. Beslenme durum değerlendirmesi için vücut ağırlığı ve albümin düzeyi takibi GFH <20 ml/dk/m² olan hastalarda 1-3 ayda bir takip edilmelidir. Protein kısıtlı diyet malnutrisyona katkıda bulunacağı için dikkatli olunmalıdır (42).

2.2.9. Hiperkalemi

Genellikle potasyumdan zengin beslenme, ilaç ilişkili hipoaldosteronizm (ACE inhibitörleri, ARB), oligüri, doku yıkımı nedenli ile ilişkilidir (43). Serum potasyum düzeyi ≥ 5 meq/l üzerine çıkması ciddi aritmilere neden olabilir. EKG değişikliği gelişen hastalarda aritmileri önlemek için kalsiyum glukonat tedavisi uygulanmalıdır (44). Hiperkalemi tedavisinde iki mekanizma mevcuttur. Potasyumun hücre içine girişini sağlamak için insülin, sodyum bikarbonat, albüretol ile potasyum atılımını arttıran diüretikler, potasyum bağlayıcı reçineler ve diyaliz kullanılabilir (45). Medikal tedaviye dirençli hiperkalemi renal replasman tedavisine başlanmasında belirleyici bir komplikasyondur.

2.2.10. Endokrin Komplikasyonlar

Böbrekler tiroid hormon metabolizmasında rol oynar. KBH da iyot klerensinde azalma meydana gelir ve total iyot miktarındaki artış tiroid hormon üretimini baskılayarak hipotiroidi gelişimine neden olabilir (46).

Glisemik kontrol aşık proteinüri gelişimini ve GFH kaybını azaltır. HbA1c <7 hedeflenerek diyabetin mikrovasküler komplikasyonları önlenabilir, ilerleyişi geciktirilebilir (39). KBH da insülin klirensi azalmıştır ancak periferik insülin direncinde de artış olması nedeni hipoglisemi gelişimi beklenmez. Diyabetik KBH' larında insülin doz düzenlemesi gerekmektedir (47).

En sık görülen endokrin komplikasyon ise sekonder hiperparatiroididir, renal osteodistrofi gelişimine neden olur.

2.2.11. Üremik Kanama

KBH'da trombosit fonksiyon bozukluğu gelişmesi sonucunda kanama zamanı uzayabilir, ancak asemptomatik hastalarda tedavi önerilmemekte aktif kanama, cerrahi ya da girişimsel işlemlerde desmopressin, kryopresipitat, östrojen ya da diyaliz uygulanabilir (39).

2.2.12. Üremik Nöropati

SDBY santral ve periferik sinir sistemini etkilenir ve üremik ensefalopati diyalize başlanması için önemli bir nedendir (39).

2.2.13. Seksüel Bozukluk

Üremik erkeklerin yarısından fazlasında erektil disfonksiyon, cinsel isteksizlik kadınlarda doğurganlıkta azalma, erken doğum, adet düzensizliği görülmektedir (39). Üremi, hipotalamo-hipofizer aksta bozukluklara neden olur ve GnRH, LH, FSH ve prolaktin klirensinin de azalmasıyla seksüel bozukluklara neden olur (48).

2.3. Renal Replasman Tedavileri

Dünyada halen 3 milyon kişi renal replasman tedavisi (RRT) almaktadır. Genel popülasyonda yaşam beklentisinin uzaması, yaşlı nüfusun artışı, KBH insidansının artması, renal replasman tedavisine kabul kriterlerinin genişletilmesi, diyalize erişimin kolaylaşması ve diyaliz hastalarının mortalitesinin azalması nedeniyle RRT alan hasta sayısı da artmıştır (49).

Evre 5 asemptomatik KBH'larında diyalize başlamak için net bir GFH değeri belirlenmemiştir. IDEAL çalışması yüksek GFH değerlerinde diyalize başlamanın herhangi bir klinik yarar göstermediğini ve evre 5 KBH ölçülen GFH'ındaki değişkenliğin böbrek fonksiyonlarını güvenilir şekilde göstermediğini öne sürmüştür (50)(51). GFH $<15 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ altına düştüğünde hastalar üremik semptomlar, ödem, tedaviye dirençli elektrolit bozuklukları asit baz bozuklukları, malnütrisyon gibi diyalizin hemen başlanması gerektiren belirtiler açısından yakın takip edilmelidir (52)(53).

KBH'larında RRT için klinik endikasyonları; perikardit, plörit, progresif üremik ensefalopati, üremiyle ilişkili kanama diyatezi, tedaviye dirençli hipervolemi, dirençli hipertansiyon, medikal tedaviye dirençli metabolik bozukluklar (metabolik asidoz, hiperkalemi, hiponatremi, hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi), malnütrisyondur (54).

Renal replasman tedavileri başlatılması karmaşık bir konudur. Bireysel hasta için en uygun tedavi türünü belirlenmesi tedavinin uygun zamanının belirlenmesi gerekmektedir. Tüm hastalar için standart yaklaşımlardan uzaklaşıp en iyi kalite ve en güvenilir yöntem belirlenip hastaya özel kişiselleştirilmiş tedaviyi belirlemeyi hedeflenmek gerekmektedir (53).

2.3.1. Renal Transplantasyon

Transplantasyon bugün sunulan standart diyaliz türlerine göre daha üstün sağ kalıma sahiptir. Transplantasyon kronik diyaliz tedavisi başlanmadan önce yapılırsa preemtif olarak tanımlanır. Preemtif transplantasyon, hemodiyaliz başlandıktan sonra yapılan böbrek nakline göre daha yüksek oranda başarıya sahiptir. Bundan dolayı transplantasyon uygulanabilirliği ve hazırlığı diyalize ihtiyaç duyulmadan önce değerlendirilmelidir (55).

2.3.2. Hemodiyaliz

Böbreğin iki temel görevini solüt ve sıvı uzaklaştırılmasını sağlar. İşlem sırasında yarı geçirgen zarın (diyalizör) bir yanında diyalizat sıvısı diğer yanında hastanın kanı pompalanır. Konsantrasyon gradyantına bağlı difüzyon ile plazmanın biyokimyasal içeriği değişir, solüt uzaklaştırılması sağlanır. Solüt uzaklaştırılmasının diğer bir mekanizması konveksiyondur yani sıvı uzaklaştırılması ile solüt uzaklaşmasıdır (56).

Genellikle kan akımı 300-400 ml diyalizat akımı 500 ml olacak şekilde uygulanır. Sellüloz, semisentetik ve sentetik membranlar kullanılır günümüzde daha çok etkin diyaliz yan etki ve güvenilirlik açısından daha kullanışlı olan sentetik membranlar tercih edilir (56).

Arteriovenöz fistül (AVF) komplikasyon riski en az olan ve en uzun ömürlü diyaliz giriş yoludur ancak uygun olmayan hastalarda santral venöz kataterler primer damar erişim yolu olarak tercih edilebilir (53).

2.3.3. Periton Diyalizi

Periton diyalizi RRT arasında giderek daha çok tercih edilen, periton zarının diyaliz amacıyla yarı geçirgen zar olarak kullanıldığı peritona yerleştirilen katater aracılığıyla yapılan diyaliz şeklidir (56). Hemodiyalizde ultrafiltrasyon hidrostatik basınç ile periton diyalizinde ise kan ve diyalizat arasındaki osmotik basınç farkıyla gerçekleşir. Basınç farkını % 1,5 ve %4,25 lik glukoz konsantrasyonlarını içeren diyalizat sıvılarıyla oluşturulur (57). Sürekli ayaktan periton diyalizi ve otomatik periton diyalizi başlıca periton diyalizi yöntemleridir (56). Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre Türkiye'de diyaliz hastalarının %4 ü periton diyalizi yapmaktadır. İleri derecede kardiyovasküler hastalığı olanlar, vasküler erişim problemi olanlar (diyabetik hastalar gibi), ev diyalizi yapmak isteyen ancak uygun yardımcısı olmayan hastalar, daha fazla seyahat özgürlüğü olsun isteyen hastalarda tercih edilir (53).

2.4. Bireysel ve Toplumsal Olarak Kronik Böbrek Hastalığından Korunma

KBH yaygınlığı gittikçe artan bir halk sağlığı sorunudur ve oldukça yüksek bir mortaliteye sahiptir. Ülkemizdeki prevalansı %15,4 olduğu düşünülmektedir. Nüfusun yaşlanması, diyabet sıklığının artması, kronik hastalıkların küresel yaygınlığı KBH prevalansında ciddi artışlara neden olmuştur. KBH gelişmesiyle böbrek hasarının geri döndürülmesi çok güçtür ve altta yatan neden ortadan kaldırılsa bile SDBY' ne ilerleyebilir. SDBY gelişmesi halinde renal replasman tedavileri gündeme gelmektedir ki bu tedavilerin hastaların morbidite ve mortalite

oranlarını azaltmak hem de ekonomik yükünü azaltmak için en önemli yaklaşım SDBY insidansını ve önleyici tedbirler ile RRT ihtiyacını azaltmaktır (58).

Risk faktörlerinin belirlenmesi, böbrek hastalığı riski yüksek bireylerin tanımlanması ve risk altındaki nüfusun taranması erken tanıyı arttırarak uygun tedavi ve değiştirilebilir risk faktörlerinin tedavisinin başlanması hedeflenmelidir (58).

Dünya genelinde sağlık hizmetlerinde eşitliği arttırmak küresel sağlık ve ekonomik krizin önüne geçmek için erken tanı ve hastalığın önlenmesine yönelik yöntemlerin geliştirilmesi tek gerçekçi stratejidir (59). KBH önleme yöntemleri hedefleri;

- Risk gruplarının belirlenmesi
- Yaşam tarzı değişikliği ile riskli gruplarda KBH başlanmasının önlenmesi
- Erken evre KBH hastalarının belirlenmesi
- KBH ilerlemesinin önlenmesi için erken müdahale
- Teşhis ve tedavi rehberlerinin geliştirilmesi ve uygulanması
- Kamuoyu, hekimler ve politikacılarda farkındalık oluşturmak
- Fon ve tesisler oluşturarak evrensel yardım sağlamak (59).

2.5. KBH Taraması Kimlerde Yapılmalıdır?

Tüm popülasyonun taranması gerekliliği konusunda yeterli kanıt bulunmaması risk faktörlerinin bulunduğu kişilerde yani hedefe yönelik tarama maliyet uygun bir yaklaşım olacaktır. KDOQI, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI) gibi bazı uluslararası rehberler aralarında bazı farklılıklar olmasına rağmen ortak olarak diyabeti ve hipertansiyonu olan hastaları taramalara dahil edilmesini önermiş ek olarak KDOQI rehberi 65 yaş üzeri kişilerinde taranmasının gerekliliğini belirtmiştir (60).

2.6. Renal Risk Skorları

KBH gelişmesi ve ilerlemesini ön görmede çeşitli hasta gruplarında risk skorları geliştirilmeye çalışılmış ve takip sıklığı, tedavi yaklaşımı, renal replasman tedavisinin planlanması, nakil planı için standartlar oluşturulması hedeflenmiştir (60). Bunlardan en günceli 2011 yılında geliştirilen Böbrek Hasarı Risk Hesaplama Modeli (Kidney Failure Risk Equations) dir. Tangri ve arkadaşlarının 3449 evre 3-5 KBH verisini kullanarak SDBH tahmin etmek için çalışma yapmıştır. Bu çalışma yaş, cinsiyet, GFH, albüminüri, serum kalsiyum, serum fosfor, serum bikarbonat ve serum albümin parametreleri kullanılarak 8 değişkenli AUC değeri 0,917 olan model geliştirilmiştir. İlk dört değişken böbrek hastalığının tanımlama ve sınıflamasında da kullanılmaktadır ve sadece bu dört değişken ile AUC değeri 0,89 olan öngörü algoritması oluşturulmuştur. Bu dört değişkenli denklemin klinik pratikte kullanımı daha kolaydır. Oluşturulan bu risk denklemleri ile kronik böbrek hastalarında 2-5 yıl içinde RRT gerektirecek SDBY gelişme riski hesaplanmaktadır (61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği'nde 2015-2020 yılları arasında izlenmekte olan 18 yaş üzeri ve 90 yaş altı hemodiyaliz alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Kronik böbrek hastalığı etyolojileri vaskülit, konnektif doku hastalığı, glomerulonefrit, malignitesi olan hastalar ve böbrek nakil öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.2. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Etik kurul onayı Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi tıp fakültesi etik kurulundan alınmıştır (Etik Kurul karar no:2020/22 tarih:18/11/2020). Ayrıca çalışma verilerine erişim ve kullanım izni ise ilgili kliniğin bağlı olduğu başhekimlikten yazılı olarak talep edilmiş ve alınmıştır. Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

3.3. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Çalışmada oluşan tüm kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır. Çalışma için ek bütçe ayrılmamıştır.

3.4. Araştırma Ön Denemesi

Çalışmanın kayıtlara dayalı retrospektif bir araştırma olması nedeniyle ön deneme yapılmamıştır ancak hastane kayıt sistemiyle ilgili teknik bilgiler ve hasta kayıtlarına erişim durumu araştırma kapsamı açısından tez sahibi araştırma görevlisi ve ilgili danışman öğretim üyesi tarafından araştırma öncesi değerlendirilmiştir.

3.5. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya 129 hasta dahil edilmiş olup hasta dosya kayıtlarından retrospektif olarak veriler toplanmıştır. GFH değerleri CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülüne göre hesaplanmıştır ($eGFH = 141 \times \min(Scr/k, 1)^a \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209}$ $eGFH = 141 \times \min(Scr/k, 1) \times \max(Scr/k, 1) \times 0.993^{Yaş} \times 1.018 [Kadın] \times 1.159 [Siyah ırk]$). Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı, kan basıncı, kreatinin, üre, idrar albümin/kreatinin oranı, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, parathormon, ürik asit, hemoglobin, trombosit, lökosit, kan şekeri, komorbid hastalıkları kaydedilmiştir. Hipertansiyon kan basıncı 140/90 mm Hg üzeri veya antihipertansif ilaç kullanımı diyabet ise glikolize hemoglobin değeri %6,5 ve üzeri ya da açlık kan şekeri 126 ve üzeri veya 2.saat tokluk 200mg/dl üzeri olan antidiyabetik ilaç tedavisi almakta olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

Hemodiyaliz hastalarının ilk hemodiyalizden 2 ve 4 yıl önceki değerleriyle https://www.qxmd.com/calculate/calculator_308/kidney-failure-risk-equation-4 web adresinden dört değişkenli risk hesaplamaları yapılmıştır. Çalışmamızda hasta sayısı az olduğu için hastalar düşük-orta-yüksek olarak 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların hemodiyaliz başlangıç tarihinden 2 yıl ve 4 yıl önceki bulguları ile böbrek yetmezliği risk denkleminde (BYRD) göre risk değerleri hesaplandı. Düşük risk <%5, orta risk %5-15, yüksek risk >%15 olarak değerlendirilmeye alındı. KDIGO ya göre düşük ve kısmen artan risk grubu düşük risk grubu, yüksek risk

orta derecede risk ve çok yüksek riskli sınıf ise yüksek risk grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 21.0 paket programı yardımıyla yapılmıştır. Nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans tabloları ve yüzde ile; nicel değişkenlere ait istatistikler ise ortalama, standart sapma ile verilmiştir. Hastalardan elde edilen bulgulara ait istatistiklerin 2 ve 4 yıl önceki sonuçlarla karşılaştırılmasında parametrik olmayan 2 bağımlı grup testi olan Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel testler için önem seviyesi yüzde 5 olarak alınmıştır. Ayrıca hastaların 2 ve 4 yıl önceki bulgularından elde edilen veriler ile KDIGO sınıfları modellendirilmiştir. Model oluşturmada yapay zeka yöntemlerinden biri olan Yapay Sinir Ağları Yaklaşımı kullanılmıştır. Yapay Sinir Ağı modelinin oluşturulmasında verilerin %70'i eğitim ve kalan %30'u test kümesi olarak rastgele seçilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 66'sı (%51.2'si) kadın ve 63'ü (%48.8'i) erkek olmak üzere toplam 129 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 64.09 ± 11.67 'di. Ortalama vücut kitle indeksi 25.63 ± 4.75 'di. Sigara kullananların oranı %35.7 ve alkol kullananların oranı %17.8'di. Bu hastaların 2 ve 4 yıl önceki laboratuvar bulguları kullanılarak geriye dönük bir kohort çalışması planlandı.

Hastaların hemodiyalize başlangıç ortalama serum kreatinin 4.77 ± 1.65 mg/dl, albümin 3.39 ± 0.66 mg/dl, hemoglobin 10.79 ± 7.43 g/dl, kalsiyum 8.59 ± 0.77 mg/dl, fosfor 5.13 ± 1.22 mg/dl, sodyum 137.29 ± 4.73 mg/dl, potasyum 4.92 ± 0.84 mg/dl ve GFR 13.15 ± 10.17 ml/dk/1.73 m² olarak ölçüldü.

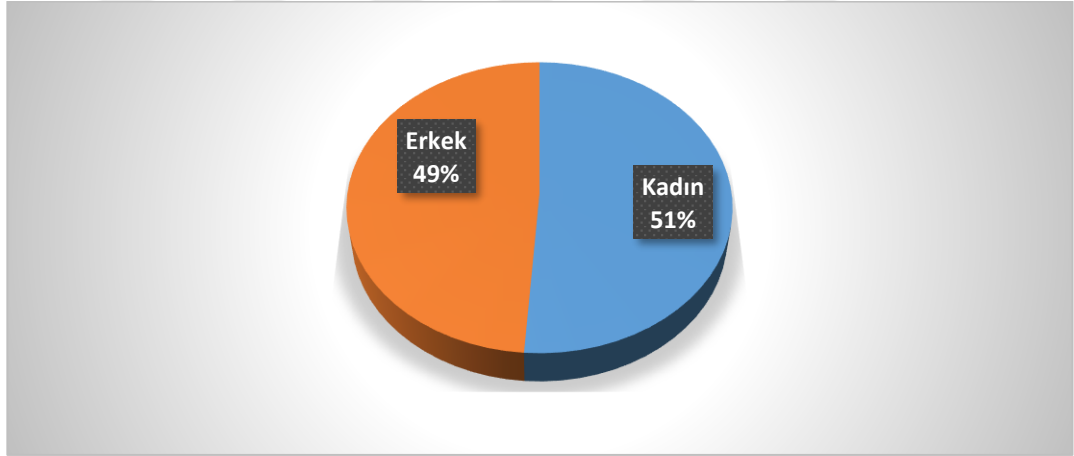
Hastalara ait hemodiyaliz başlangıç sistolik kan basıncı 140.91 ± 22.62 mmHg iken diyastolik kan basıncı 79.14 ± 14.03 mmHg olarak ölçüldü. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 6 ve Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 6: Hastaların Demografik Verileri

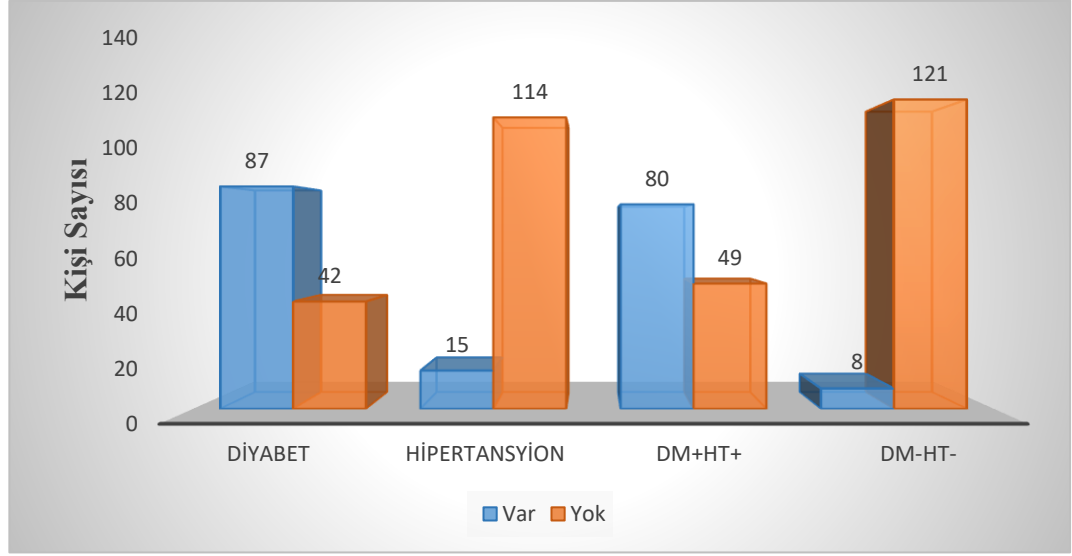
Değişkenler	Ölçüm Değerleri
Cinsiyet	
• Erkek	63 (%48.8)
• Kadın	66 (%51.2)
Yaş	64.09 ± 11.67
Sistolik Kan Basıncı	140.91 ± 22.62
Diyastolik Kan Basıncı	79.14 ± 14.03
Hipertansiyon	
• Var	114 (%88.4)
• Yok	15 (%11.6)
Diyabet	
• Var	87 (%67.4)
• Yok	42 (%32.6)
Diyabet ve Hipertansiyon İkisi Aynı Anda Mevcut	80 (%62)

Tablo 7: Hastaların Laboratuvar Ölçüm Değerleri

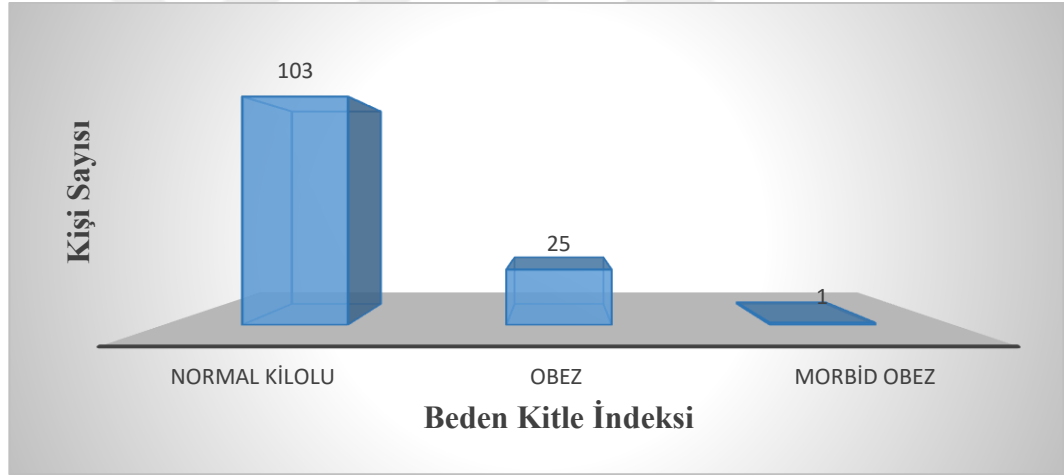
Değişkenler	Ölçüm Ortalamaları
GFH(ml/dk/1,73m ²)	13.15± 10.17
Kreatinin(mg/dL)	4.78± 1.65
Üre(mg/dL)	153.27± 44.37
Albumin(g/dL)	3.39± 0.66
Na(mEq/L)	137.30± 4.73
K(mEq/L)	4.92± 0.84
Ca(mg/L)	8.59± 0.77
Fosfor(mg/L)	5.13± 1.22
Ürik asit(mg/dL)	7.38± 2.16
Parathormon	264.03± 148.19
Lökosit (x10 ³ /mcL)	8.28± 2.47
Hemoglobin(g/dL)	10.79± 7.43
Trombosit(x10 ³ /mcL)	245.27± 95.24
Glukoz (mg/dL)	165.16± 72.62



Şekil 1: Cinsiyet Dağılımı



Şekil 2: Hastalık Durumu Dağılımları



Şekil 3: Beden Kitle İndeks Dağılımları

Hastaların 2 ve 4 yıl öncesindeki GFR, kreatinin, üre, idrar albümin ve idrar kreatinin değerleri için laboratuvar bulguları Tablo 8’te verilmiştir.

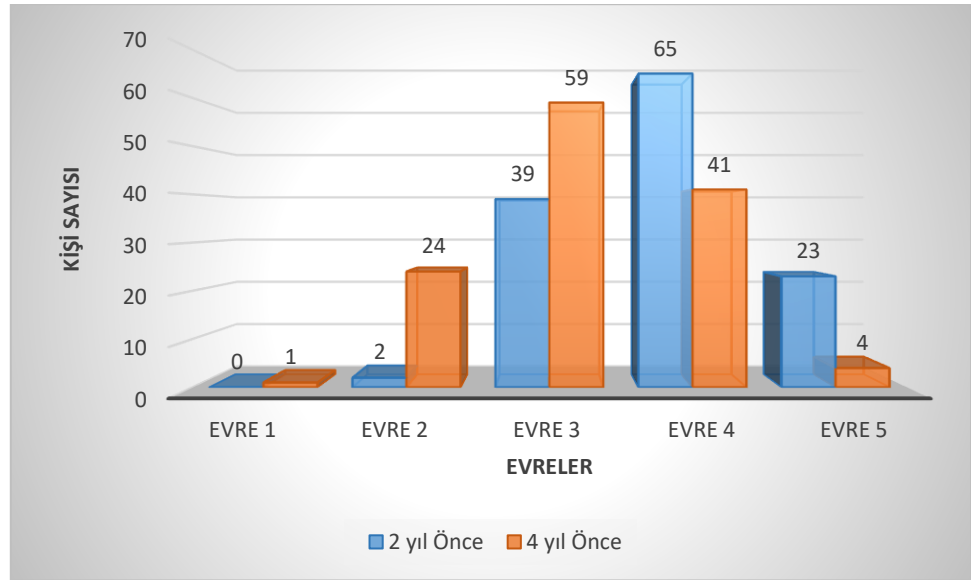
Tablo 8: Hastaların 2 ve 4 Yıl Öncesindeki Laboratuvar Bulguları

Değişkenler		Ortalama ± Standart Sapma	Değişkenler		Ortalama ± Standart Sapma	p-value
2 Yıl Önce	Gfr	25.58 ± 12.75	4 Yıl Önce	Gfr	39,98 ± 18,35	0.000 ^{a*}
	Kreatinin	2.81 ± 1.13		Kreatinin	2,07 ± ,82	0.000 ^{a*}
	Üre	99.26 ± 38.40		Üre	67,76 ± 33,03	0.000 ^{a*}
	İdrar Albumin	1283.30 ± 1343.05		İdrar Albumin	713,52 ± 650,97	0.000 ^{a*}
	İdrar Kreatinin	912.14 ± 418.08		İdrar Kreatinin	956,40 ± 513,43	0.857 ^a

^aWilcoxon Testi, *p<0.05

Hastaların 2 ve 4 yıl öncesinde elde edilmiş bulgularından Gfr, Kreatinin, Üre ve İdrar Albumin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görüldü. İdrar Kreatinin değerlerinde ise anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Hastaların geriye dönük Evre durumları ise Şekil 4’de özetlendi.



Şekil 4: Hastaların 2 ve 4 Yıl Önceki Evre Durumları Dağılımları

Hastaların Evre durumları incelendiğinde ise 4 yıl öncesinde Evre 5 hastası olan 4 kişi (%3.1) var iken, 2 yıl sonrasında hastaların 23 tanesinin (%17.8'i) Evre 5 durumuna geldiği tespit edilmiştir. Benzer şekilde hastaların 41'i (%31.8'i) Evre 4 iken, 2 yıl sonunda bu sayı 65'e (%50.39'a) yükseldiği tespit edilmiştir. Evre 3, Evre 2 ve Evre 1 gruplarındaki hasta sayılarının ise sayıca azaldığı görülmüştür.

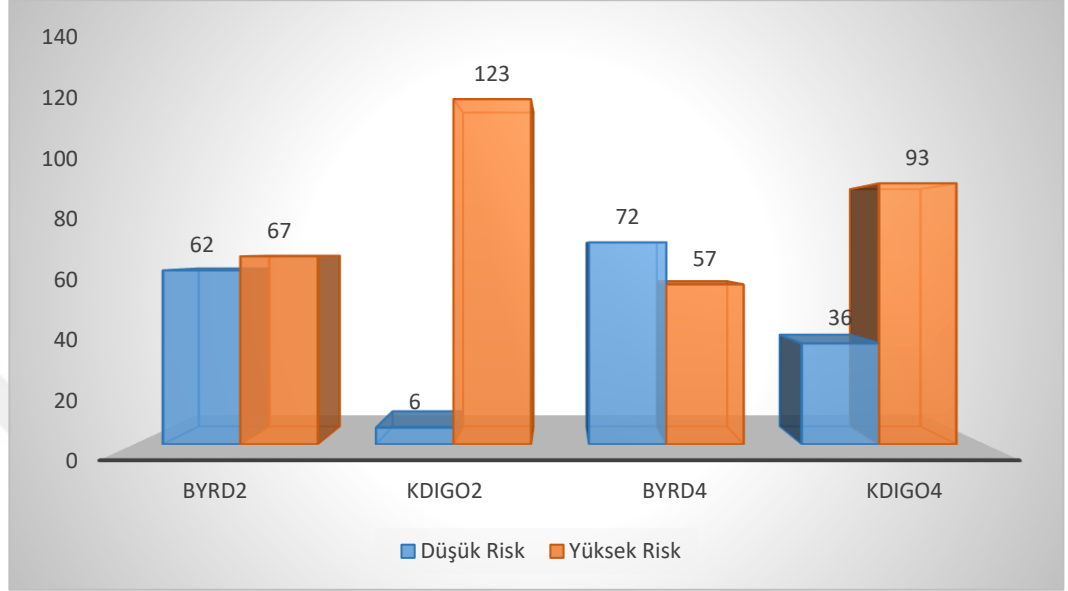
Hastaların hemodiyaliz başlangıç tarihinden 2 yıl ve 4 yıl önceki bulguları ile böbrek yetmezliği risk denklemine (BYRD) göre risk değerleri hesaplandı. Düşük risk <%5, orta risk %5-15 , yüksek risk >%15 olarak değerlendirilmeye alındı. Denklem sonuçlarına göre hastaların 2 yıl öncesinde elde edilen bulgular incelendiğinde 28'inde (%21.7'sinde) Düşük Risk, 34'ünde (%26.4'ünde) Orta Derecede Risk ve 67'sinde (%51.9'unda) Yüksek Risk olduğu görüldü. Hastaların 4 yıl önceki bulguları incelendiğinde ise 24'ünde (%18.6'sında) Düşük Risk, 48'inde (%37.2'sinde) Orta Derecede Risk ve 57'sinde (%44.2'sinde) Yüksek Risk olduğu görüldü. KDIGO ya göre düşük ve kısmen artan risk grubu düşük risk grubu, yüksek risk orta derecede risk ve çok yüksek riskli sınıf ise yüksek risk grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Hemodiyaliz başlangıcından 2 yıl ve 4 yıl önceki değerleriyle Böbrek Yetmezliği Risk Denklemi Sonuçları ve KDIGO Sonuçları Tablo 9 ile verilmiştir.

Tablo 9: 2 ve 4 Yıllık BYRD ve KDIGO Sonuçları

		Risk Düzeyi	Hasta Sayısı		Risk Düzeyi	Hasta Sayısı
2 Yıl Önce	BYRD	Düşük Risk	28 (%21.7)	KDIGO	Düşük Risk	3 (%2.325)
		Orta Derecede Risk	34 (%26.4)		Orta Derecede Risk	3 (%2.325)
		Yüksek Risk	67 (%51.9)		Yüksek Risk	123 (%95.35)
4 Yıl Önce	BYRD	Risk Düzeyi	Hasta Sayısı	KDIGO	Risk Düzeyi	Hasta Sayısı
		Düşük Risk	24 (%18.6)		Düşük Risk	8 (%6.2)
		Orta Derecede Risk	48 (%37.2)		Orta Derecede Risk	28 (%21.7)
		Yüksek Risk	57 (%44.2)		Yüksek Risk	93(%72.1)

Hastalara ait KDIGO değerleri Yüksek Risk sınıfında olanlar dışında seyrek gözlemlendiği için, Yüksek Risk ve Düşük Risk diye 2 sınıfa dönüştürülmüştür.



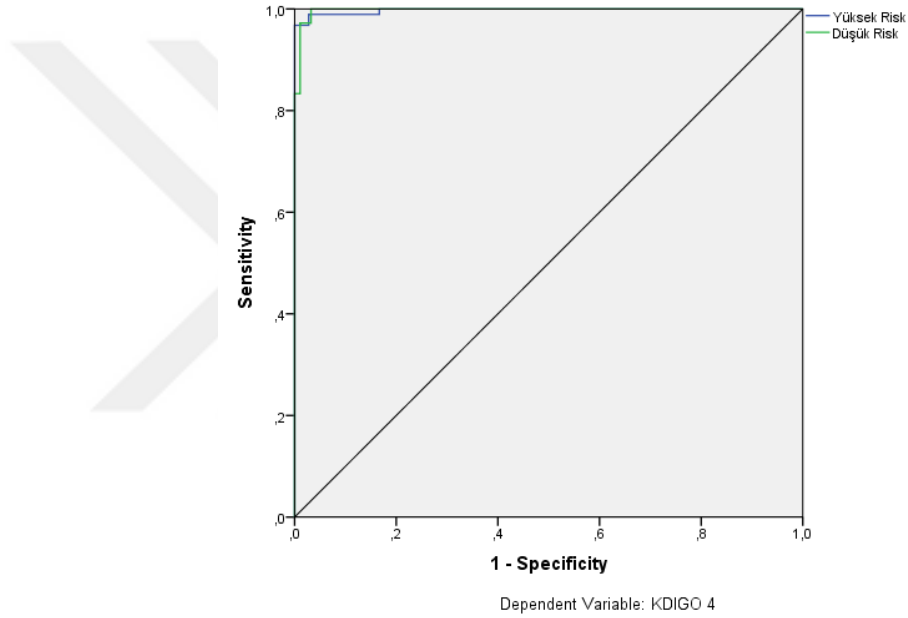
Şekil 5: Sınıflar Düşük Risk ve Yüksek Risk diye Dönüştürüldükten Sonra KDIGO ve BYRD Sınıf Dağılımları

Hastalara ait 2 ve 4 yıl önceki gfr, kre, üre, idrar albümin, idrar kreatin değerleri ile de KDIGO tahminleri elde edildi.

4 yıl önceki bulgular ile KDIGO'yu doğru sınıflama oranı eğitim kümesi (93 hasta) için Yüksek Risk grubuna doğru sınıflandırma %98.5 ve Düşük Risk grubuna doğru sınıflandırma %96 olarak bulunmuştur. Elde edilen model ile test grubunda (Kalan 36 hastada) Yüksek Risk ve Düşük Risk için %100 doğruluk oranı elde edilmiştir. ROC eğrisi altında kalan alan %99.8 olarak bulunmuştur. ROC eğrisi Şekil 6 ile verilmiştir.

Tablo 10: 4 Yıl Önceki Bulgular ile KDIGO Sınıflandırma Tablosu

Örneklem	Gözlemlenen	Tahmin Edilen		
		Yüksek Risk	Düşük Risk	Doğru Sınıflandırma Oranı
Eğitim	Yüksek Risk	67	1	%98.5
	Düşük Risk	1	24	%96
	Toplam Risk	%73.1	%26.9	%97.8
Test	Yüksek Risk	25	0	%100
	Düşük Risk	0	11	%100
	Toplam Risk	%69.4	%30.6	%100

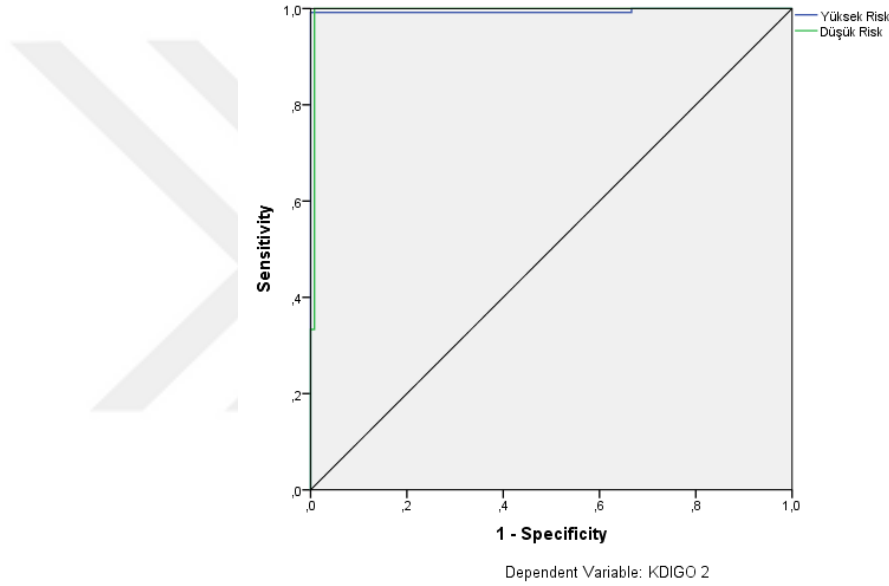


Şekil 6: 4 Yıl Önceki Bulgular ile KDIGO ROC Eğrisi

2 Yıl önceki bulgular kullanılarak ise eğitim grubunda (86 hastada) Yüksek Risk grubunda %100 doğruluk oranı ve Düşük Risk grubunda %66.7 doğruluk oranı elde edilmiştir. Test grubundaki 43 hastada Yüksek Risk grubunda %97.5 doğruluk oranı ve Düşük Risk grubunda %100 olarak bulunmuştur. ROC eğrisi altında kalan alan ise %99.5 olarak bulunmuştur.

Tablo 11: 2 Yıl Önceki Bulgular ile KDIGO Sınıflandırma Tablosu

Örneklem	Gözlemlenen	Tahmin Edilen		
		Yüksek Risk	Düşük Risk	Doğru Sınıflandırma Oranı
Eğitim	Yüksek Risk	83	0	%100
	Düşük Risk	1	2	%66.7
	Toplam Risk	%97.7	%2.3	%98.8
Test	Yüksek Risk	39	1	%97.5
	Düşük Risk	0	3	%100
	Toplam Risk	%90.7	%9.3	%100



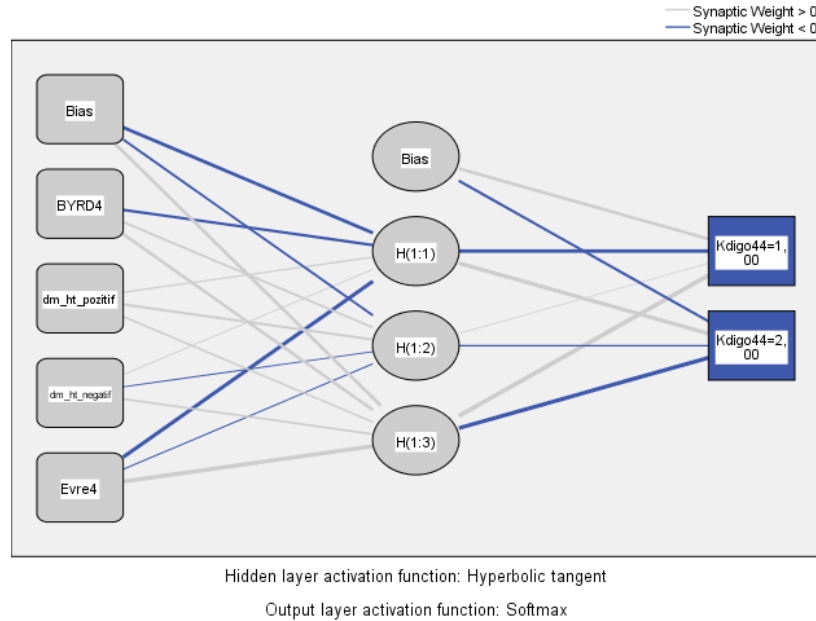
Şekil 7: 2 Yıl Önceki Bulgular ile KDIGO ROC Eğrisi

Hemodiyaliz başlangıcından 4 yıl önceki Evre durumları, diyabet ve hipertansiyonun birlikte varlığı ya da yokluğu ve BYRD sonuçları birlikte ele alınarak Yapay Sinir Ağları yaklaşımı ile sınıflandırma tablosu elde edilmiştir. Bunun için hastaların yaklaşık %70'i rastgele seçilerek eğitim kümesi (training) oluşturulmuş, oluşturulan eğitim kümesi ile matematiksel model tahmin edilmiştir. Elde edilen modelin geçerliliği kalan hastalar (test) üzerinde denenmiştir. Elde edilen sınıflandırma tablosu Tablo 12 ile verilmiştir. Oluşan Yapay Sinir Ağı diyagramı ise Şekil 8'de görülmektedir.

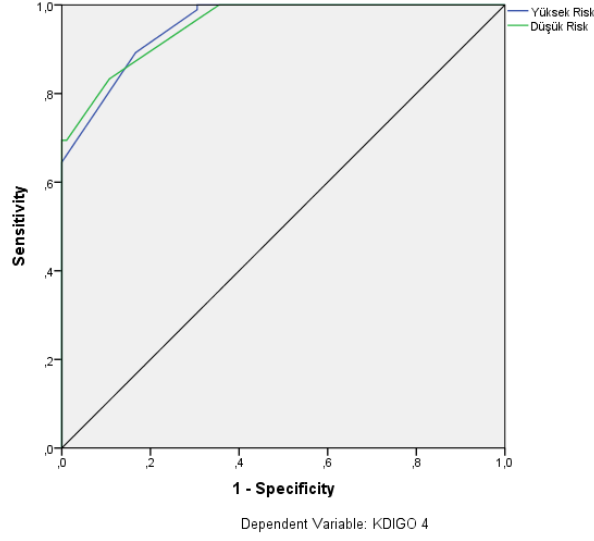
Tablo 12: Yapay Sinir Ağları Yaklaşımı ile 4 Yıl Önceki KDIGO Sınıflarının Tahmini

Örneklem	Gözlemlenen	Tahmin Edilen		
		Yüksek Risk	Düşük Risk	Doğru Sınıflandırma Oranı
Eğitim	Yüksek Risk	67	2	%97.1
	Düşük Risk	5	21	%80.8
	Toplam	%75.8	%24.2	%92.6
Test	Yüksek Risk	22	2	%91.7
	Düşük Risk	1	9	%90
	Toplam	%67.6	%32.4	%91.2

Eğitim kümesi kullanılarak (95 hasta üzerinden) oluşturulan modelde Yüksek Riskli gruba doğru sınıflandırma oranı %97.1 iken, Düşük Riskli gruba doğru sınıflandırma oranı %80.8 olarak elde edildi. Toplam doğru sınıflandırma oranı ise %92.6 olarak bulundu. Model kalan 34 hasta üzerinde test edildiğinde ise Yüksek Risk grubuna %91.7 doğruluk oranı ve Düşük Risk grubuna %90 doğruluk oranı ile sınıflandırma yaptığı tespit edildi. Toplam doğru sınıflandırma oranı ise %91.2 olarak bulundu. Ayrıca ROC eğrisi Şekil 9’da görülmektedir. ROC eğrisi altında kalan alan ise yüksek risk grubunda hem de düşük risk grubunda 0.983 gibi yüksek bir oranda olarak bulunmuştur.



Şekil 8: 4 Yıl Önceki Bulgular İçin Yapay Sinir Ağı Mimarisi



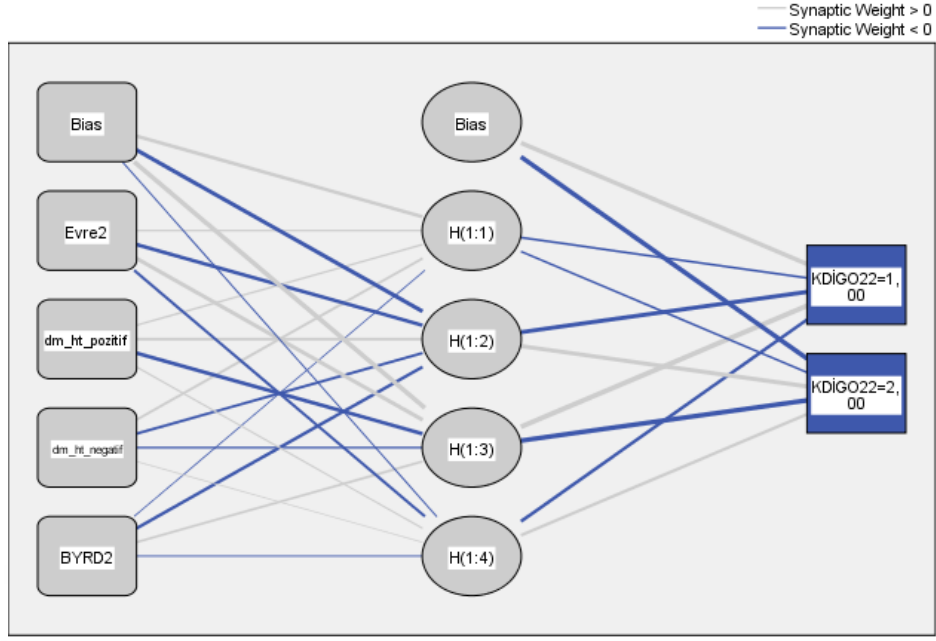
Şekil 9: 4 Yıl Öncesindeki Bulgular ile ROC Eğrisi

Benzer şekilde 2 yıl öncesinde elde edilen laboratuvar bulguları kullanılarak, Evre, diyabet ve hipertansiyon hastalıklarının birlikte varlığı ya da yokluğu ve BYRD kullanılarak, KDIGO tahmin edilmeye çalışılmıştır.

Tablo 13: Yapay Sinir Ağları Yaklaşımı ile 2 Yıl Önceki KDIGO Sınıflarının Tahmini

Örneklem	Gözlemlenen	Tahmin Edilen		
		Yüksek Risk	Düşük Risk	Doğru Sınıflandırma Oranı
Eğitim	Yüksek Risk	90	0	%100
	Düşük Risk	2	1	%33.3
	Toplam Risk	%98.9	%1.1	%98.9
Test	Yüksek Risk	33	0	%100
	Düşük Risk	2	1	%33.3
	Toplam Risk	%97.2	%2.8	%94.4

Tablo 13 ile verilen sınıflandırma tablosuna göre eğitim kümesi (93 hasta üzerinden) Yüksek Risk grubuna %100 doğruluk, Düşük Risk grubuna ise %33.3 doğruluk ile sınıflandırılmıştır. Kalan 36 hasta (test grubu) Yüksek Risk grubuna %100 doğruluk ve düşük risk grubuna %33.3 oranda doğru sınıflandırılmıştır. ROC eğrisi altında kalan alan ise %94.3 olarak bulunmuştur.



Hidden layer activation function: Hyperbolic tangent

Output layer activation function: Softmax

Şekil 10: 2 Yıl Önceki Bulgular İçin Yapay Sinir Ağı Mimarisi

5. TARTIŞMA

Böbrek hastalıklarına bağlı gelişen SDBY sonucu böbrek yerine koyma tedavisine ihtiyaç duyan hasta sayısı yıllar içerisinde tüm dünyada artış göstermektedir. Artmış tedavi giderleriyle birlikte hasta yaşam süresinde azalma ve yaşam kalitesinin kötü yönde etkilenmesi gibi nedenlerden dolayı hastalık takibinde SDBY'ne ilerleme süreçlerini değerlendirmek için yeni yöntemlere gereksinim artmaktadır. Bu bağlamda, 2011 yılında Tangri ve arkadaşları tarafından kronik böbrek hastalarının son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riskinin değerlendirilmesi için BYRD tanımlanmıştır. Tanımlanan bu denklemde Kuzey Amerika kohortlarının çoğu için uygun kalibrasyon faktörü elde edilmiş olmasının yanı sıra Kuzey Amerika dışı popülasyonlarda rekabrasyon faktörü tanımlanarak denklem performansı geliştirilmiştir. Tıbbi kayıtlardan ve laboratuvar sonuçları ile pratik şekilde uygulanabilir olan bu model; yaş, cinsiyet, GFH ve albüminüri parametrelerini içermektedir. Bu denklem KDIGO klavuzu ile de uyumlu olarak değerlendirilmektedir.

Bu çalışmada 2015-2020 yılları arasında nefroloji polikliniğinde takip edilen renal replasman tedavisi alan hastalarda ilk diyaliz gününden 4 ve 2 yıl önceki laboratuvar değerlerinde albümin kreatinin oranına bakılmış olanlar ve GFH <90 olan hastalardan her ikisini birden kapsayan toplamda 129 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızdaki renal replasman tedavisi alan hastaların son dönem böbrek yetmezliğine gidiş progresyonu; hastalara ait laboratuvar ve demografik özellikleri retrospektif olarak taranarak Kuzey Amerika'da geliştirilip sonrasında Avrupa ve Uzak Doğu ülkelerinde güvenilirliği saptanmış olan böbrek yetmezliği risk denklemi ve KDIGO 2012 kriterleri kullanılarak değerlendirildi. Her iki skorum sistemi ile ayrı ayrı hastaların hem iki yıl önceki hem de dört yıl önceki değerleriyle riskleri belirlendi. Bizim çalışmamızda hesaplanan böbrek yetmezliği risk analizi denklem sonuçlarına göre hastaların 2 yıl öncesinde elde edilen bulgular incelendiğinde 28'inde (%21.7'sinde) Düşük Risk, 34'ünde (%26.4'ünde) Orta Derecede Risk ve 67'sinde (%51.9'unda) Yüksek Risk olduğu görüldü. Hastaların 4 yıl önceki bulguları incelendiğinde ise 24'ünde (%18.6'sında) Düşük Risk,

48'inde (%37.2'sinde) Orta Derecede Risk ve 57'sinde (%44.2'sinde) Yüksek Risk olduğu görüldü.

Bu skarlama sisteminin Türk popülasyonunda KBH' ı olanlarda kullanımı ile ilgili benzer bir çalışma daha önce 2017 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmış (21). Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada toplamda verisine ulaşılan 246 KBH hastasında dört değişkenli risk denklem modeli kullanılarak yapılan hesaplamada 2 yıllık SDBH gelişme riski başlangıçta hastaların %17.9'unda yüksek risk (Risk >%20), %82.1'inde düşük ve orta risk (Risk <%20) olarak belirlenmiş. BYRD' ne göre öngörülen SDBH gelişme riski düşük orta olan 202 hastanın 24'ünde 2. yılda SDBH gelişirken, riski yüksek olan 44 hastanın 23'ünde SDBH geliştiği görülmüş. Bu sonuçlarla KBH hastalarında BYRD' nin duyarlılığı %48.9 (34.08-63.94), özgüllüğü %89.45 (84.32-93.35), pozitif prediktif değeri %52.3 (36.69-67.54), negatif prediktif değeri %88.12 (82.84-92.24) olarak ifade edilmiş. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak sadece SDBY gelişmiş olanlarda geriye dönük veri analizi ile dört değişkenli modelde 2. ve 4. yıl risk hesaplaması yapılmıştır. Aydemir ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına göre sadece SDBY gelişenlere bakıldığında 2 yıllık takipte hesaplanan risk başlangıçta hastaların %48,9'sinde yüksek risk, %51,1'inde düşük ve orta risk olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda diyabetik hasta oranı %87 ile Tangri ve arkadaşlarının çalışmasına (%37) göre belirgin artmış Aydemir ve arkadaşlarının çalışmasına (56,5) göre de daha yüksekti. Tangri ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaş 70 yıl iken Aydemir ve arkadaşlarının kohortunda ortalama 65 yıl bizim çalışmamızda ise 64 yıl olarak tespit edildi.

Tangri ve arkadaşlarının Kanada popülasyonundaki çalışmasından sonra 2013 yılında Avrupa'daki kronik böbrek hastalığı popülasyonunda validasyonu ile ilişkili başka bir çalışma olan MASTERPLAN (Multifactorial Approach and Superior Treatment Efficacy in Renal Patients with the Aid of Nurse practitioners) çalışmasına takipli evre 3-5 kronik böbrek hastaları alınmış (64). Toplam 595 hasta çalışmaya dahil edilmiş bunların 114' ünde son dönem böbrek hastalığı gelişmiş. Hastaların yaş ortalaması 60 yıl olup Tangri ve arkadaşlarının çalışması ve bizim çalışmamıza göre de daha düşük bir yaş ortalamasına sahip hasta grubunda

çalışılmıştır. Bu hastalardaki diyabet oranı da (%25) daha düşük oranda bulunmuştur. Sekiz değişkenli modelde ROC-AUCs değeri 0,88 (%95 CI 0,85-0,92) dört değişkenli modelde 0,88 (%95 CI 0,85-0,91) bulunmuş. Evre 5 KBH için analizlerinde sonuç bildirmek üzere değerlendirdiklerinde hasta sayısı yetersizliği nedeniyle anlamlı sonuca ulaşamamış aynı nedenle Aydemir ve arkadaşlarının çalışmasında da evre 5 hastalar çalışmaya dahil edilmemiş. Evre 4 KBH 228 hastanın 5 yıllık risk denkleminin dört değişkenli c istatistik değeri 0,71 (0,64-0,78) olarak bulunmuş(64). Aydemir ve arkadaşlarının çalışmasında da 0,68 yakın değerler bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hastaların renal replasman başlangıcından 4 yıl önceki değerleriyle hesaplanan dört değişkenli modelde c-istatistik 0,983 gibi yüksek bir oranda bulundu.

Tangri ve arkadaşları böbrek yetmezliği riskinin belirlenmesi için geliştirilen denklemin doğruluğunu 2016 yılında yaptıkları çok uluslu meta-analizle farklı toplumlarda değerlendirmiş. Bu meta-analize yaş, cinsiyet ve ırk açısından çok çeşitli varyasyonlara sahip 31 kohort dahil edilmiş. Türk popülasyonu çalışmaya dahil edilmemişti ve 4 kıtaya yayılan 31 çok uluslu kohortun 16' sısı (617,604 hasta) Kuzey Amerika 15 kohort (103,753 hasta) ise Asya (Japonya), Avrupa (İsrail, Hollanda, Almanya, İngiltere, İsveç) ve Avusturalya popülasyonunu içermekteydi. Ortalama takip süresi 4,2 yıldır. Kuzey Amerika dışındaki toplumlarda da Tangri ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş rekaliibrasyon faktörü dikkate alınarak risk hesaplaması yapılmış 2 ve 5 yıllık böbrek yetmezliği gelişme ihtimali değerlendirilmiştir. Hastaların başlangıç GFH 46 ml/dk/1,73m² ortalama yaşı 74 yıl, %77 si erkek cinsiyet, %84 ü hipertansiyon ve %20 diyabetes mellitus tanısı mevcuttu. Dört değişkenli risk denklemi ile 5 yıllık risk için c-istatistik değeri 0,88 (%95 CI 0,86-0,90) 2 yıllık risk için ise c istatistik değeri 0,9 (%95 CI 0,98-0,92) olarak tespit edilmiş. Sekiz değişkenli risk denkleminin c istatistik değeri 5.yılda 0,86 (%95 CI 0,84-0,87) 2.yılda ise bu oran 0,89 (%95 CI 0,88-0,91) olarak bulunmuş(65). Bu meta-analize dahil edilen kohortlardan MASTERPLAN çalışmasında beş yıllık c-istatistik değeri 0,77 (%95 CI 0,72-0,87) olarak bulunmuştur. RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmasında ise diyabetik hastalarla yapılan çalışmada c-istatistik 0,82 (%95 CI 0,79-0,85)

bulunmuştur. MMKD (Mild to Moderate Kidney Disease) çalışmasında 227 diyabetik olmayan beyaz ırk hastaları dahil edilmiş ve 2 yıllık C-istatistik 0.79 (%95 CI 0.72-0.87) olarak bulunmuştur(64). Ülkemizde 2017 yılında yapılan Aydemir ve arkadaşlarının çalışmasında ise 2 yıllık c-istatistik 0,69 (%95 CI 0,60-0,79) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki 2 yıllık c-istatistik 0,94 gibi yüksek bir oranda bulunmuş olup çalışmaya geriye dönük değerlendirme için sadece diyaliz tedavisi alan hastaların dahil edilmiş olması bu durumu açıklayabilir.

2020 yılında Kwek J ve arkadaşları tarafından Singapur'da yapılan çalışmaya farklı etnik gruplardan oluşan (%74,6 Çin, %17,7 Malezya, %5,9 Hindistan, %1,0, Avrasya ve %0,8 diğer etnik kökenler (Tayland, Filipin, Endonezya, Nepal, Arap) 1128 hasta dahil edilmiş çalışma süresi boyunca 252 hastada son dönem böbrek yetmezliği görülmüş, dört değişkenli modelin c-istatistik değeri 0,87 (%95 CI 0.852-0.896) yüksek oranda bulunmuş. Sekiz değişkenli modelin dört değişkenli modele üstünlüğü olmadığı görülmüş ve Singapur kohortunda da bu risk skorlamasının nefroloji takibi gerektiren hastaları belirlemeye yardımcı olabildiği gösterilmiştir(67). Benzer olarak Kang M. W. ve arkadaşları tarafından Güney Kore'de yapılan çalışmada evre 3-5 13.244 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 4488 hastada SDBY geliştiği görülmüş. Dört değişkenli modelde c-istatistik 0,868 tespit edilmiş. Hem 2 hem de 5 yıllık SDBY progresyonu için 4 değişkenli denklemin Kore popülasyonunda kullanılmasının uygun olduğu gösterilmiştir(68). Bizim çalışmamızda da 4 değişkenli risk modeli kullanılmıştır.

Hingwala J. ve arkadaşları tarafından Böbrek Yetmezliği Risk Denklemi kullanılarak Kanada, Manitoba' da yapılan riske dayalı triyaj belirleme ve nefroloji sevkinin sağlanması çalışmasıyla SDBY ilerleme riski yüksek olan hastaların nefrologa erişimini hızlandırdığı ve gereksiz sevklerde azalma sağladığı görülmüş(66).

BYRD eleştirilerinden bazıları, kohortlarındaki eksik verilerin yanı sıra halihazırda nefroloğun takibi altında olan hastalarda çalışılmasıdır. Denklem birinci basamak sağlık kuruluşlarında da doğrulanması başarılı olursa ek nefroloji değerlendirmesi, tedavisi ve takibi için sevklerin belirlenmesi için yol gösterici olabilir (69). İngiltere'de Major ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci

basamağa başvuran 35539 hastanın verileri kullanılarak böbrek yetmezliği risk denklemi hesaplanmış pratisyen hekimler tarafından rutin KBH klinik bakımında güvenilir bir şekilde uygulanabileceğine dair sonuca ulaşılmıştır. Bu çalışma diğer çalışmalarda olduğu gibi nefrolog tarafından takip edilmemesiyle ayrılmaktaydı (63). Ek olarak polikistik böbrek hastalığı gibi kalıtsal durumlar ya da glomerülonefrit gibi primer böbrek hastalıklarından şüphelenilmesi durumunda BYRD tarafından ön görülen riske göre nefrolog sevki planlanmamalıdır. Bu koşullardan şüpheleniliyorsa BYRD tek başına doğru bir öngörücü olması muhtemel olmadığından ek değerlendirmeler yapılması gerektiği önerilmektedir (63).

Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızın sonuçları, diyaliz hastalarının 2 ve 4 yıl önceki takiplerinde BYRD ile yapılan analizde yüksek risk puanına sahip olduklarını ortaya koymaktadır. Risk denkleminin kullanılması, SDBY' ne progresyonun değerlendirilmesi ile erken müdahale komplikasyonların önlenmesi, tedavi planlaması ve renal replasman tedavilerine hazırlık açısından yardımcı olabilir. Preemptif transplantasyon için karar verme, hemodiyaliz uygun görülen hasta için uygun damar yolu girişi hazırlığı yapılması ya da periton diyalizi için periton katateri yerleştirilmesi gibi planlanmaların yapılmasında yardımcı olabilir. 5 yıl için %3-5 üzerinde risk hesaplanması durumunda hastaların nefroloji takibine alınması veya 2 yıl için hesaplanan risk %20-40 üstünde hesaplanması halinde uygun renal replasman tedavisi için hazırlıklara başlanması açısından değerlendirilmesi için ek analiz ve çalışmaların yapılması önerilmektedir(62). Yüksek riskli hastaların erken dönemde nefrologa yönlendirilmesi açısından önemli olabilir (70). Klinik takipte uygulanmadan önce daha çeşitli topluluklarda daha fazla doğrulama gerekmektedir.

Çalışmamızda bazı sınırlayıcı etmenleri bulunmaktadır. Tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Retrospektif çalışma olması nedeniyle hemodiyaliz almakta olan hastalardan idrar albümünü düzeyi çalışılmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilememiştir. Yine hastaların bazı verilerine ulaşılamaması nedeni kalsiyum, bikarbonat, fosforu içeren sekiz değişkenli model kullanılamamıştır. Daha önce yapılan çalışmalardaki hasta popülasyonları nefrologlar tarafından takip edilmekteydi, bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda nefroloji polikliniğimizde takip edilen hemodiyaliz alan hastalar dahil

edilmiştir. Böbrek yetmezliği risk denkleminin Türk toplumundaki geçerliliğini yansıtmaması açısından hasta sayısı nispeten azdır ancak Türk popülasyonunda sayılı çalışmalardan biri olması açısından önemlidir.



6. SONUÇ

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre diyaliz hastalarının önceki 2 yıllık takiplerinde yüksek c-istatistik değerine sahip oldukları gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar BYRD' nin KDIGO kılavuzu ile de uyumlu olduğunu değerlendirmektedir. BYRD için 4 değişkenli risk modelinde yaş, cinsiyet, GFH ve albüminüri gibi kolay ulaşılabilir parametrelerin kullanılıyor olması pratik klinik uygulama olanağı sunmaktadır. BYRD' nin KBH hastalarının takibi sırasında tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde yön gösterici bir değer taşıyabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte Türk toplumundaki geçerliliğini yansıtmaması açısından daha fazla hasta sayısı ile yapılacak, çok merkezli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Plani E. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme Ve Kontrol Programı [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 11]. Available from: www.thsk.saglik.gov.tr
2. Levey AS, et al. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American Journal of Kidney Diseases. 2002;39(2): Suppl. 1.
3. 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
4. Levey AS, Becker C, Inker LA, Author C. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review HHS Public Access. JAMA. 2015;313(8):837–46.
5. Sanyaolu A, Okorie C, Annan R, Turkey H, Akhtar N, Gray F, et al. Epidemiology and management of chronic renal failure: a global public health problem. Biostat Epidemiol Int J Biostat Epidemiol Int J [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 27];1(1):11–6. Available from: www.ologypress.com/submit-article
6. Süleymanlar G, Uta C, Arinsoy T, Ate K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey-the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(6):1862–71.
7. Seyahi N, Ates K, Süleymanlar G. Current status of renal replacement therapy in Turkey: A summary of the Turkish society of nephrology registry report. Turkish J Nephrol. 2020;29(1):6–11.
8. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. US renal data system 2010 annual data report [Internet]. Vol. 57, American Journal of Kidney Diseases. W.B. Saunders; 2011 [cited 2021 Apr 20]. p. A8. Available from: <http://www.ajkd.org/article/S0272638610014472/fulltext>

9. Erek E, Ltekin S, Leymanlar G, Serdengeçti K. Dialysis and Transplantation News Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/17/12/2087/1821258>
10. Parikh SV, Haddad NJ, H LA. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th Editio. Feehally J, Floege J, Tonelli M JR, editor. 2018. 924–34 p.
11. Inker LA. National Kidney Foundation's Primer on Kidney Disease. 7 th ed. SJ Gilbert W DE, editor. 2018. 476–83 p.
12. Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyrén O, et al. The natural history of chronic renal failure: Results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. Am J Kidney Dis [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2021 Apr 24];46(5):863–70. Available from: <http://www.ajkd.org/article/S0272638605010516/fulltext>
13. Pang Wen C, Matsushita K, Coresh J, Iseki K, Islam M, Katz R, et al. Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease across races are similar. Kidney Int [Internet]. 2014;86(7):819–27. Available from: <http://www.kidney-international.org>
14. Parsa A, Kao WHL, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu C-Y, et al. APOL1 Risk Variants, Race, and Progression of Chronic Kidney Disease. n engl j med. 2013;23(5):2183–96.
15. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. Kidney Int [Internet]. 2009;76:893–9. Available from: <http://www.kidney-international.org>
16. Hsu C-Y, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Go AS. Nonrecovery of Kidney Function and Death after Acute on Chronic Renal Failure. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2009;4:891–8. Available from: www.cjasn.org
17. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann Intern Med. 2006 Jan 3;144(1):21–8.

18. Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: A systematic review [Internet]. Vol. 28, Nephrology Dialysis Transplantation. Nephrol Dial Transplant; 2013 [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092846/>
19. Whittier WL LE. Development and progression of chronic kidney disease. In: Gilbert SJ W DE, editor. National Kidney Foundation's Primer on Kidney Disease. 7 th. 2018. p. 466–75.
20. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjærven R, Iversen BM. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. N Engl J Med [Internet]. 2008 Aug 21 [cited 2021 Apr 24];359(8):800–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0706790>
21. Aydemir E.(2017) Evre 3 Ve Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastaların Son Dönem Böbrek Yetmezliğine İlerlemesini Tahmin Etmede Böbrek Yetmezliği Risk Denkleminin Kullanılması,Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.
22. Süleymanlar G. Böbrek hastalıkları. In: Ateş K, editor. İç hastalıkları özet kitabı. 2017. p. 452–64.
23. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. Am J Kidney Dis. 2008 Apr 1;51(4 SUPPL. 2):S13–20.
24. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E, Endokrynologii PAM K. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. Vol. 50, Kidney International. 1996.
25. Hamrahian SM FB. Hypertension in Chronic Kidney Disease. 2017. 307–25 p.
26. Becker GJ, Wheeler DC, De Zeeuw D, Fujita T, Furth SL, Holdaas H, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) blood pressure work group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2012;2(5):337–414.

27. Aydogdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abaci A, et al. 2019 Turkish hypertension consensus report. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(6):535–46.
28. Gargiulo R, Suhail F, Ilerma E. Hypertension and chronic kidney disease. *Dis a Mon.* 2015;387–95.
29. Kaynar K.. Kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon [anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ne zaman, nereye kadar, yan etkileri, ARB ve malignite arasında ilişki var mı? Kronik Böbrek Hast Güncel Yaklaşım. 2020;40–7.
30. Weir Matthew R FJC. salt intake and progression of chronic kidney disease:an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am j Kidney.* 2005;45–176.
31. Hajhosseiny R KKG. Cardiovascular disease in chronic kidney disease in chronic kidney disease: untying the Gordian knot. *Int j Clin Pr .* 2013;67(1):14–31.
32. Go AS, Chertow GM, Fan D, Mcculloch CE, Hsu C-Y. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization [Internet]. Vol. 351, *N Engl J Med.* 2004. Available from: www.nejm.org
33. Andrassy KM. Comments on ‘KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.’ 2013; Available from: [www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR March 13 2012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR_March_13_2012.pdf).
34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012;2(4):279–335. Available from: <http://kdigo.org/home/guidelines/anemia-in-ckd/%5Cnhttp://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310777>
35. Hsu C-Y, Mcculloch CE, Curhan GC. Epidemiology of Anemia Associated with Chronic Renal Insufficiency among Adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [Internet]. 2002 [cited 2021 Apr 25]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/>

36. Kutlay S, Dincer I, Sengül S, Nergizoglu G, Duman N, Ertürk S. The Long-Term Behavior and Predictors of Left Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):485–92.
37. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: Its Consequences and Treatment in Patients With Chronic Renal Disease. *american J kidney*. 1992 Apr 1;19(4):303–17.
38. Muntner P, Jones TM, Hyre AD, Melamed ML, Alper A, Raggi P, et al. Association of Serum Intact Parathyroid Hormone with Lower Estimated Glomerular Filtration Rate. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 [cited 2021 Apr 28];4:186–94. Available from: www.cjasn.org.
39. Barutçu Ataş D, Kantarcı G. Kronik böbrek hastalığında poliklinik takibi nasıl yapılmalı? Kronik böbrek hastalarının nefroloji uzmanına yönlendirilmesi (erken/geç). *Kron Böbrek Hast Güncel Yaklaşım*. 2020;81–6.
40. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *american J kidney*. 2005 Jun 1;45(6):978–93.
41. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. 2014; Available from: www.kdigo.org/.
42. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *american J kidney*. 2000;
43. Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. Vol. 62, *Kidney International*. 2002.
44. Fordjour KNWTDJJ. Management of Hyperkalemia in Hospitalized Patients. *Am J Med Sci*. 2014 Feb 1;347(2):93–100.
45. McNicholas BA, Pham MH, Carli K, Chen CH, Colobong-Smith N, Anderson AE, et al. Treatment of Hyperkalemia With a Low-Dose Insulin Protocol Is Effective and Results in Reduced Hypoglycemia. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2018;3(2):328–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.10.009>

46. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev.* 1996;17(1):45–63.
47. Snyder RW, Berns JS. Reviews: Use of Insulin and Oral Hypoglycemic Medications in Patients with Diabetes Mellitus and Advanced Kidney Disease. *Semin Dial.* 2004 Sep 29;17(5).
48. Schmidt A, Luger A, Hörl WH. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):368–71.
49. Jakovljevic M, Lee M, Westerman R, Peters F, Westphal C, Kramer A. is the rise in the Prevalence of renal replacement Therapy at Older ages the Price for living longer? Article [Internet]. 2018;6:1. Available from: www.frontiersin.org
50. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. *N Engl J Med.* 2010;363(7):609–28.
51. 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. *Nephrol Dial Transpl [Internet].* 2011;26:2082–6. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/26/7/2082/1896753>
52. Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco M V., et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis.* 2015 Nov 1;66(5):884–930.
53. Demirtaş G, Ersoy FF. Kronik böbrek hastalarının renal replasman tedavisine hazırlanması, modalite seçimi üzerine etkili faktörler. *Kron Böbrek Hast Güncel Yaklaşım Türkiye Klin.* 2020;87–94.
54. Depner TA, Daugirdas JT, Goldstein S, Ing TS, Kumar V, Norris K, et al. Work Group Membership Work Group Co-Chairs Work Group. Hemodialysis Adequacy. 2006.
55. Kallab S, Bassil N, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Rostaing L, Kamar N. Indications for and barriers to preemptive kidney transplantation: A review. In: *Transplantation Proceedings.* Elsevier; 2010. p. 782–4.

56. Altıparmak mehmet rıza, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. cerrahpaşa iç hastalıkları 2.cilt. 2016. 805–12 p.
57. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal Dialysis. Am J Kidney Dis [Internet]. 2003;42 (5):1082–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajkd.2003.08.036>
58. Turgut aslı, Taşkapan hülya. Toplumsal ve Bireysel Olarak Kronik Böbrek Hastalığından Korunma . Kron Böbrek Hast Güncel Yaklaşım. 2020;7–11.
59. Dirks JH, De Zeeuw D, Agarwal SK, Atkins RC, Correa-Rotter R, D’Amico G, et al. Prevention of chronic kidney and vascular disease: Toward global health equity - The Bellagio 2004 Declaration. Kidney Int Suppl. 2005 Sep;68(98).
60. Özcan Şeyda Gül, Seyahi Nurhan. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımlaması, Evrelemesi ve Epidemiyolojisi. Kron Böbrek Hast Güncel Yaklaşım. 2020;1–6.
61. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. JAMA - J Am Med Assoc. 2011;305(15):1553–9.
62. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel L, Astor BC, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysisNavdeep. 2017;315(2):164–74.
63. Major RW, Shepherd D, Medcalf JF, Xu G, Gray LJ, Brunskill NJ. Correction: The Kidney Failure Risk Equation for prediction of end stage renal disease in UK primary care: An external validation and clinical impact projection cohort study (PLOS Medicine (2019) 16:11 (e1002955) DOI: 10.1371/journal.pmed.1002955). PLoS Med. 2020;17(7):1–16.
64. Peeters MJ, Van Zuilen AD, Van Den Brand JAJG, Bots ML, Blankestijn PJ, Wetzels JFM. Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(7):1773–9.
65. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study. J Am Soc Nephrol. 2007;18(9):2601–8.

66. Hingwala J, Wojciechowski P, Hiebert B, Bueti J, Rigatto C, Komenda P, et al. Risk-based triage for nephrology referrals using the kidney failure risk equation. Vol. 4, Canadian Journal of Kidney Health and Disease. 2017.
67. Yaguchi T, Czeschlik D. Online First publication. Mycoscience. 2010;51(1):1–1.
68. An independent validation of the kidney failure risk equation in an Asian population _ Enhanced Reader.pdf.
69. Acedillo RR, Tangri N, Garg AX. The kidney failure risk equation: On the road to being clinically useful? Nephrol Dial Transplant. 2013;28(7):1623–4.
70. Kim DH, Kim M, Kim H, Kim YL, Kang SW, Yang CW, et al. Early Referral to a Nephrologist Improved Patient Survival: Prospective Cohort Study for End-Stage Renal Disease in Korea. PLoS One. 2013;8(1):1–10.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı

 **T.C.**
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 18/11/2020
TOPLANTI NO : 2020/22

KARARLAR :

7- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Son Dönem Böbrek Yetmezliğine Progresyonu Ön Görmede, KDIGO Evrelemesi ile Böbrek Yetmezliği Risk Denkleminin Geçerlilik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L İ G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı