



T.C.

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ BAKIRKÖY BÖLGESİ

KAMU HASTANELERİ BİRLİğİ GENEL SEKRETERLİğİ

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAğCILAR EğİTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

EVRE 3-4-5 KRONİK BÖBREK HASTALIğI OLAN KİşİLERDE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ OLARAK HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

HAZIRLAYAN

Dr. Hatike HANÇER

TEZ DANIřMANI

Doç. Dr. Hasan KAYABAşI

İSTANBUL- 2017

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez konusunun belirlenmesi ve çalışmanın yürütülmesinde yardım ve katkılarını esirgemeyen, tez danışmanım ve Hocam Sayın Doç.Dr. Hasan KAYABAŞI'na teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Bu dört yıllık süreçte hep yanımda olan kıymetli arkadaşım Aliye Abdullayeva Topalhan ve tüm asistan arkadaşlarıma hayatıma kattıkları güzellikler için teşekkür ederim.

Okumama ve bugünlere gelmemde en büyük destekçim olan annem Havva Babayiğit'e, rahmetli babam Bekir Babayiğit'e, varlığı ile bana her zaman hep destek olan biricik eşim Hakan Hançer'e ve bu tez sürecinde hayatımıza dahil olan biricik oğlum Bekir Hakan Hançer'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatike HANÇER

Temmuz-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Kronik böbrek hastalığının tanımı	3
2.1.2. Kronik böbrek hastalığının sınıflandırması	4
2.1.3. Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi ve etyolojisi	6
2.2. KARDİYOvASKÜLER HASTALIKLAR	7
2.2.1. Kardiyovasküler hastalık tanımı ve epidemiyolojisi.....	7
2.2.2. Ateroskleroz Patogenezi.....	8
2.2.3. Ateroskleroz için Risk Faktörleri.....	9
2.2.4. Toplam Riskin Hesaplanması	14
2.2.5. Yeni Risk Faktörleri.....	15
2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KARDİYOvASKÜLER HASTALIK.....	17
2.3.1. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri.....	18
2.3.2. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler hastalıklar	18
2.4. HEMOGRAM DEĞİŞKENLERİ	23
2.4.1. Ortalama platelet hacmi (MPV).....	23
2.4.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı.....	24

2.4.3.	Platelet Lenfosit oranı	25
2.4.4.	Platelet dağılım aralığı (PDW)	25
2.4.5.	MPV/TROMBOSİT oranı (MPR)	26
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1.	MATERYAL VE METOD.....	27
3.2.	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	28
4.	BULGULAR.....	29
5.	TARTIŞMA.....	34
6.	KAYNAKÇA.....	38

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. KBH tanı kriterleri (en az birisi > 3 aydır var olmalı).....	4
Tablo 2. KBH'de GFH kategorileri.....	5
Tablo 3. KBH'de albüminüri kategorileri.....	5
Tablo 4. 2013 yılı sonu itibariyle kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılım.....	7
Tablo 5. Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	12
Tablo 6. KAH'da klasik risk faktörlerine göre risk sınıflaması	14
Tablo 7. KBH'de KVH riski	17
Tablo 8. KBH'de geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri..	18
Tablo 9. KBH olan hastalarda antitrombotik ilaçların dozları	20
Tablo 10. GFH evrelerine göre demografik/laboratuvar/tedavi sonuçlarının karşılaştırılması	29
Tablo 11. GFH evrelerine göre gruplararası çoklu karşılaştırma (Tukey ve Dunn's) test sonuçları.....	30
Tablo 12. GFH evrelerine göre gruplararası NLR ve TLR oranlarının çoklu karşılaştırma (Dunn's) test sonuçları.....	31
Tablo 13. Kritik lezyon mevcudiyetine göre laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi.....	32

KISALTMALAR

AAH	: Albümin atılım hızı
AKO	: Albümin kreatinin oranı
AKS	: Akut koroner sendrom
ASA	: Asetilsalisilik asit
AT II	: Angiotensin II
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Miyokard duyarlı kratin kinaz
CKD	: Chronic kidney disease
CREDIT	: Chronic Renal Disease In Turkey
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes mellitus
ED	: Endotel disfonksiyonu
eGFH	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
GBM	: Glomerüler bazal membran
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
hsCRP	: Yüksek duyarlılık CRP
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
İKH	: İskemik kalp hastalığı
ITP	: İdiopatik trombositopenik purpura
iv	: İntravenöz
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı

KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetersizliği
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KY	: Kalp yetersizliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
MI	: Miyokard enfarktüsü
MPR	: Ortalama trombosit hacmi / trombosit kitlesi
MPV	: Ortalama platelet hacmi
MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
NO	: Nitrik-oksit
NSTE-AKS	: ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom
PKG	: Perkütan koroner girişim
PLR	: Platelet/lenfosit oranı
PDW	: Platelet dağılım aralığı
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RRT	: Renal replasman tedavisi
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
TLR	: Trombosit/lenfosit oranı

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Kardiyo-Vasküler hastalık kronik böbrek hastalığına sahip bireylerde önde gelen ölüm sebeplerinden bir tanesidir. Bu nedenle erken dönemde bu sebebi ortaya koymak için günlük uygulamada sık kullanılan tetkikler önem arz etmektedir. Çalışmamızda, evre 3-4-5 kronik böbrek hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler risk faktörü olarak hemogram parametrelerinden ortalama platelet hacmi (MPV) ve nötrofil/lenfosit oranının değerlendirilmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak-2015 ile Aralık-2016 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde koroner anjiyografi yapıp takip ve tedavi edilen 121 hasta çalışmamıza dahil edildi ve bütün veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların işlem öncesi ve sonrası rutin laboratuvar verileri ile yaş, cinsiyet, ırk ve kreatinin değerlerine göre CKD-EPI formülü kullanılarak GFH değerleri hesaplandı. Sonrasında hastalar koroner anjiyografi sonucu kritik lezyon sahibi olup olmamalarına göre ve GFH değerlerine göre (evre 3-4-5 şeklinde) farklı gruplara ayrıldı ve hemogram değişkenlerindeki değerlendirmeler kıyaslandı.

BULGULAR: GFH değerlerine göre gruplandırılma sonrası evre 3-4-5 gruplarındaki hasta sayısı sırasıyla 86, 19 ve 16 olarak saptandı. Evre 4 grubunun anjiyografik kritik lezyon varlığı Evre 3 ve Evre 5 grubundan anlamlı derecede düşük bulundu. Koroner anjiyografi sonucunda kritik lezyona sahip hasta grubunun MPV ve MPV/ Trombosit Sayısı ortalamaları kritik lezyona sahip olmayan gruptan yüksek bulundu. Bunların birlikte GFH evrelemesine göre ayrılan gruplamada gruplar arası MPV ortalamaları açısından fark saptanmadı. Çalışmamıza esas teşkil eden ikinci parametre olan NLR değerlendirildiğinde kritik lezyon varlığı/yokluğu grupları arasında fark gözlemlenmedi. GFH evrelerine göre ayrılan gruplamada, Evre 3 grubunda NLR Evre 4 grubuna göre düşük bulundu, diğer gruplar arasındaki kıyaslamada anlamlı farklılık gözlenmedi.

SONUÇ: Kronik böbrek hastalığına sahip altta yatan ciddi koroner arter hastalığı olan hastaların hemogram parametrelerinden MPV (Ortalama Platelet Hacmi) ve MPV/Trombosit Sayısı anlamlı şekilde artmış ancak NLR (Nötrofil/Lenfosit Oranı) değerinde anlamlı artış saptanmamıştır. Bunların sebepleri ve toplumsal olarak anlamlı

prediktif değere sahip olup olmadığı sonucuna varmak için bütün bu parametrelerin daha kapsamlı ve uzun süreli şekilde değerlendirildiği bilimsel araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, Koroner arter hastalığı, Hemogram parametreleri, Ortalama platelet hacmi, Nötrofil/lenfosit oranı



ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM: Cardiovascular disease is one of the leading cause of death in patients with chronic kidney disease. Therefore, commonly used blood tests in daily routine are important to reveal this cause. In our study, we aimed to evaluate mean platelet volume (MPV) and neutrophil/lymphocyte ratio out of complete blood count tests as a cardiovascular risk factor in patients with stage 3-4-5 chronic kidney disease.

MATERIAL AND METHOD: 121 patients were included in the study, who had coronary angiography between January-2015 and December-2016 and were under follow-up for treatment in Bagcilar Research and Training Hospital. All the data in the study was evaluated retrospectively. GFR levels of the patients were calculated by using CKD-EPI formula which includes their age, gender, race, pre- and post- procedurel creatinine levels and routine laboratory data. Then, patients divided into groups according to the presence of severe lesions in coronary angiography and GFR stages (as stage 3-4-5). At the end evaluation in complete blood count test parameters were compared.

RESULTS: After separating the patients into groups according to their GFR levels, patient numbers in the groups of stage 3, 4, and 5; found as 86, 19, and 16 respectively. Angiographic presence of severe lesions found significantly lower in the group stage-4 than the groups stage-3 and stage-5. 'Mean MPV count' and 'mean MPV/Platelet count ratio' found significantly higher in the group of patients who have severe lesions in coronary angiography than the group who have not severe lesions. Nonetheless no significant difference found in mean MPV count among the groups according to GFR levels. As a second important parameter in our study, NLR levels were evaluated and there was no significant difference among the groups according to presence of severe lesions in coronary angiography. According to GFR stages, NLR levels found significantly lower in the stage-3 group than the stage-4 group and there was no significant difference in comparison among the other groups.

CONCLUSION: For the chronic kindey disease patients who have underlying severe coronary artery disease, among the complete blood count test parameters, significant increase found in MPV and MPV/Platelet count; but no significant increase found in the NLR levels. There is necessity of more extensive and long-term scientific

researches which evaluates these parameters in order to introduce the causes for these results and to arrive at a conclusion that whether these have significant predictive values for the community or not.

Keywords: Chronic kidney disease, coronary artery disease, complete blood count, haemogram parameters, mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı olanlarda ölümün önde gelen nedenlerinden bir tanesidir (1). Hipertansiyon, uzun zamandır yapılan diyaliz ve üremi kardiyovasküler riski artırmaktadır (2-4). Sol ventrikül hipertrofisi, diyaliz öncesi ve böbrek nakli sonrası dönemler de dahil olmak üzere kronik böbrek hastalığı olanlarda en sık rastlanan kardiyak patolojidir ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna neden olmaktadır (5). Böbrek nakli diyaliz ile kıyaslandığında kardiyovasküler ölüm riskini azaltmaktadır, ancak nakil sonrasında kardiyak fonksiyonların durumu ile ilgili olarak literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur (6).

Hemogram günlük pratikte sık kullandığımız, ulaşımı kolay, maliyeti düşük, standardizasyonu kolay bir tetkiktir. Hemogram parametrelerinin ateroskleroz ve trombotik olaylar ile ilgili olabileceğine dair çalışmalar yapılmış olup anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Nötrofillerin lenfositlere oranı (NLR) ve trombositlerin lenfositlere oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) parametreleri ayrıntılı bir tam kan sayımıyla kolayca elde edilebilen sistemik inflamatuvar yanıtın basit belirteçleridir. NLR diğer inflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (7). Ayhan ve ark.nın yaptığı çalışmada izole koroner arter ektazisi olan hastalar ile koroner arterleri normal olan olgular inflamatuvar belirteç olarak NLR açısından değerlendirilmiştir (8). Yazarlar çalışmalarında NLR koroner arter ektazisi ile olan bağımsız ilişkisini göstermişlerdir. Bu çalışmada ortaya konulan en çarpıcı sonuç ise NLR ile ektazik segment sayısı arasındaki pozitif anlamlı korelasyon varlığıdır.

MPV, trombosit sayısı ve aktivitesi hakkında bilgi veren bir parametredir ve sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı durumlarda değişkenlik göstermektedir (9). Trombosit hacmi trombosit fonksiyonunu belirleyen bir parametredir. Daha büyük hacimli trombositler hemostatik olarak daha aktiftir. Trombosit çapı ve aktivitesindeki değişiklikler intrakoroner trombüs oluşumunda ve akut miyokard infarktüsü (AMI) gelişiminde etkili olmaktadır (10). AMI başvurusunda ortalama trombosit hacminde artma saptanan hastalarda mortalite ve revaskülarizasyon gereksiniminin daha fazla olduğu ve bu hastaların takip ve tedavisine özen gösterilmesi gerektiği bildirilmektedir (10). Güncel çalışmalarda MPV yüksekliği ile mide kanseri, pankreas kanseri, akciğer kanseri, endometrium kanseri ve hepatoselüler karsinom gibi solid tümörler arasında prognoz

açısından ilişkili bulunmuştur. KBH'da MPV artışına ait bazı çalışmalar vardır (11). KBH ve diabetik nefropati ilişkisi göz önüne alındığında, diabetik KBH olan hastalarda da MPV artışı ile ilgili sonuçlar elde edilmiştir. (12)

Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt; nötrofil sayısında artış yani nötrofili ve buna eşlik eden relatif lenfosit sayısında bir düşüş yani lenfopeni şeklindedir. Bundan dolayı bu iki alt grubun birbirine(nötrofil/lenfosit) oranının basit inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir.

NLR yüksekliğinde, akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir. Metastatik mide kanseri nedeni ile takip edilen hastalarda preoperatif dönemde bakılan NLR'nin prognoz ile ilişkisi incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (13,14). Metastatik meme kanseri olan hastalarda ise NLR'nin prognostik faktör olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır. (13,14)

PLR inflamasyon belirteci olarak kabul edilen bir diğer parametredir. Meme ve epitelyal over kanseri için prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (15).

Kardiyovasküler risk belirteci olarak birçok parametre kullanılmakta olup bunların bazıları günlük uygulamada kullanımı hem hasta açısından hem de maliyet oranları açısından kullanışlı olmayabilmektedir. Hemogram tetkiki de günlük hasta pratiğinde sık kullandığımız bir tetkiktir. En önemli mortalite nedenlerinden biri olarak kardiyovasküler hastalıkları gördüğümüz kronik böbrek hastalarında risk belirteci olarak hemogram tetkikinın kullanılabilirliği hem morbidite ve mortalite hem de maliyet olarak efektif olabilir.

Bu çalışmada, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan evre-3 evre-4 ve evre-5 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hemogram parametrelerinin birer kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Kronik böbrek hastalığının tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), en az 3 aydır böbrek hasarının belirteçlerinin var olması ya da en az 3 aydır glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olması olarak tanımlanır (16). Klinik değerlendirme, süre çıkarımını ya da belgelendirilmesini mümkün kılacaktır. GFH, tüm böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesidir. Genç erişkinlerde normal GFH yaklaşık olarak 125 ml/dk/1,73 m²'dir (13).

Azalmış GFH'den başka yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle tanımlanmış böbrek hasarı; albüminüri, idrar sediment anormallikleri, tübüler bozukluklara bağlı anormallikler, histolojik olarak saptanmış anormallikler, görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler ve böbrek nakli öyküsünü kapsar (16). Albüminüri, artmış glomerüler geçirgenliğin bir belirticidir. İdrar albümin atılım hızının (AAH) ≥ 30 mg/24 saat olması, yaklaşık olarak idrar albümin kreatinin oranının (AKO) ≥ 30 mg/gr olmasına eşittir (16). Genç erişkinlerde normal idrar AKO < 10 mg/gr'dır. İdrar AKO 30-300 mg/gr olması genellikle mikroalbüminüriye işaret eder, yeni sınıflandırmada 'orta derecede artmış' olarak belirtilmiştir (16). İdrar AKO > 300 mg/gr olması genellikle makroalbüminüriye işaret eder, yeni sınıflandırmada 'ciddi derecede artmış' olarak belirtilmiştir (16). İdrar AKO > 2200 mg/gr olması düşük serum albümin düzeyi, ödem ve yüksek serum kolesterol düzeyi gibi nefrotik sendromun belirti ve bulgularına eşlik edebilir (16). Albüminüri için eşik değeri, idrarın konsantrasyonuna bağlı olarak, idrar test çubuğunun yaklaşık olarak eser ya da 1+ değerlerine karşılık gelir (16). Yüksek idrar

AKO, zamanlı idrar toplanarak idrar AAH ile konfirme edilmelidir. Glomerüler bazal membran (GBM) bozukluklarında, proliferatif glomerülonefritte, piyelonefrit ya da interstisyel nefritte, proteinürlü hastalarda, çoğu parankimal hastalıkta idrar sediment anormallikleri görülebilir (16). Renal tübüler bozukluklar; renal tübüler asidoz, nefrojenik diyabetes insipidus, renal potasyum kaybı, renal magnezyum kaybı, Fanconi sendromu, non-albümin proteinüri, sistinüri şeklinde görülebilir (16). Histolojik olarak saptanmış anormallikler; glomerüler hastalıklar, vasküler hastalıklar, tübülointerstisyel hastalıklar, kistik ve konjenital hastalıkları kapsayabilir (16). Görüntüleme yöntemleri ile; polikistik böbrekler, displastik böbrekler, obstrüksiyona bağlı hidronefroz, infarktlara

bağlı ya da piyelonefrit veya vezikoüreteral reflü ile ilişkili kortikal skar, infiltratif hastalıklara bağlı renal kiteller ya da büyümüş böbrekler, renal arter stenoza, küçük ve hiperekoik böbrekler ortaya konabilir (16). Çoğu böbrek nakli alıcısında GFH > 60 ml/dk/1,73 m² ve idrar AKO < 30 mg/gr olsa bile, böbrek biyopsileri histopatolojik anormalliklere sahiptir (16). Böbrek nakli alıcıları, böbrek hastalığı olmayan popülasyonlarla karşılaştırıldığında, böbrek yetersizliği ve mortalite açısından artmış riske sahiptir (16). Böbrek nakli alıcıları için rutin olarak özel uzmanlık isteyen bakım gerekir (16).

Tablo 1.KBH tanı kriterleri (en az birisi > 3 aydır var olmalı)

BÖBREK HASARININ BELİRTEÇLERİ	albuminüri
	İdrar sediment anormallikleri
	Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
	Histolojik olarak saptanmış anormallikler
	Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler
	Böbrek nakli öyküsü
GFH AZALMASI	GFH <60 ml/dk/1,73 m

(KBH: Kronik böbrek hastalığı, AAH: Albümin atılım hızı, AKO: Albümin kreatinin oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı)

2.1.2. Kronik böbrek hastalığının sınıflandırması

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 kılavuzuna göre KBH; sebebi, GFH kategorisi ve albuminüri kategorisi temel alınarak sınıflandırılmalıdır. Daha önceki kılavuzlarda sadece GFH'ye göre bir derecelendirme yapılmıştı, bu kılavuzda ise sebep ve albuminüri olmak üzere iki yeni unsur eklenmiştir (16).

KBH'nin sebebi, gözlenen veya tahmin edilen patolojik-anatomik bulguların böbrek içindeki lokalizasyonu ve sistemik bir hastalığın olup olmadığı temelinde belirlenmelidir. Bu önerinin eklenmesinin amacı; sadece KBH tanısının konmasının yetmeyeceği konusunda klinisyenleri uyarmaktır, çünkü sebebin belirlenmesi prognoz ve tedavi için çok önemlidir. Böbrek hastalığının sebebi konusunda geniş bir coğrafik varyasyon söz konusudur (16).

KBH olanlar GFH'ye göre G1, G2, G3a, G3b, G4, G5 olmak üzere altı kategoride sınıflandırılabilir. Eski kılavuzdaki evre 3, yeni kılavuzda G3a ve G3b olmak üzere iki alt kısma ayrılmıştır. Diğer belirteçlerin yokluğunda tek başına G1 ya da G2 kategorisi KBH tanısı koydurmaz. Hasta böbrek nakli alıcısı ise evre 1-5 T, diyaliz hastası ise 5D şeklinde kategorize edilmesi önerilir. KBH'de GFH kategorileri Tablo 2'de gösterilmiştir (16).

Tablo 2.KBH'de GFH kategorileri

GFH KATEGORİ	GFH (ml/dk/1,73 m2)	İSİMLENDİRME
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetersizliği

(KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı)

KBH olanların albüminüri düzeylerine göre A1, A2, A3 olmak üzere üç kategoride sınıflandırılması önerilir. KBH'de albüminüri kategorileri Tablo III'te gösterilmiştir (16).

Tablo 3.KBH'de albüminüri kategorileri

KATEGORİ	AAH (mg/24 saat)	AKO (mg/gr)	İsimlendirme
A1	<30	<30	Normal ya da hafif artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>300	Ciddi derecede artmış

(KBH: Kronik böbrek hastalığı, AAH: Albümin atılım hızı, AKO: Albümin kreatinin oranı)

2.1.3. Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi ve etyolojisi

KBH, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışması; KBH prevalansının 18 yaşın üzerindeki yetişkin popülasyonda %15,7 olduğunu, evre 3-4-5 olgu oranının yaklaşık %5,2 olduğunu, kadınlarda ve yaşlılarda etkilenmenin daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (17). Toplumumuzda sıklığı giderek artan hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), obezite, metabolik sendrom oranları hem KBH hem de kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açısından büyük risk oluşturmaktadır. Son yıllarda özellikle renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren evre 5 kronik böbrek yetersizliğinin (KBY) hem insidansında hem de prevalansında görülen artış eğilimi dikkat çekicidir (17).

Türk Nefroloji Derneği 2013 kayıt verilerine göre, ülkemizde RRT gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 870 olarak saptanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) (18). Ülkemizde 2013 yılında RRT gerektiren SDBY insidansı milyon nüfus başına 138 olarak hesaplanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir, yeni böbrek nakli yapılan hastalardan yalnızca preemtif olanlar hesaba dahil edilmiştir) (18).

Hemodiyaliz, ülkemizde en sık uygulanan RRT yöntemidir (18). SDBY etyolojisinde DM en sık rastlanan nedendir (18). Etiyolojide yüksek oranda bulunan HT primer mi, yoksa tespit edilmemiş başka bir nedene bağlı olarak gelişen böbrek yetersizliğine seconder mi olduğu tartışmalıdır (18).

Türk Nefroloji Derneği kayıt verilerine göre, 2013 yılı sonu itibariyle kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir (18).

Tablo 4.2013 yılı sonu itibariyle kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılım

ETİYOLOJİ	%
DM	33,83
TİP1	4,51
TİP2	29,32
HT	28,47
GLOMERÜLONEFRİT	7,37
POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI	4,41
AMİLOİDOZ	1,91
TÜBÜLOİTERSTİSYEL NEFRİT	1,58
RENAL VASKÜLER HASTALIK	0,92
DİĞER	7,39
ETİYOLOJİ BİLİNMEYEN	14,12
TOPLAM	100

(DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon)

Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetersizliğine bağlı oluşan sekunder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

2.2. KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

2.2.1. Kardiyovasküler hastalık tanımı ve epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıklar, son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi, bizim ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin başlıca nedeni olarak dikkati çekmektedir ve prevalansı giderek artmaktadır. Günümüzde Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' inde KVH mortalitesinde düşme olmasına karşın, bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmamıştır (19,20). Beklenen yaşam sürelerinin uzaması, yaşam tarzında olan değişiklikler ve tıp alanındaki teknolojik gelişmeler bu epidemiyolojik değişime yol açmıştır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması' na göre ise halkımızda yaklaşık olarak yılda toplam 230 bin yeni koroner olayın gerçekleştiği, yılda 160 bin erkek ile 120 bin kadının öldüğü, koroner kökenli

ölümün yaklaşık 66.000 erkek ile 61.000 kadında meydana geldiği tahmin edilmektedir (21). Ateroskleroza başlatan veya ilerlemesine neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Ancak bu geleneksel risk faktörleri iskemik semptomların ortaya çıkmasına neden olan durumları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Birçok hasta benzer oranda geleneksel risk faktörlerine sahip olmasına karşın hastalığın ciddiyeti ve seyri her hastada aynı olmamaktadır. Bu durum geleneksel risk faktörleri dışında diğer yeni risk faktörlerinin (homosistein, lipoprotein a (Lp a), hemostatik veya trombojenik risk faktörleri, dolaşımdaki antioksidan düşüklüğü, v.b.) veya genetik mutasyonların önemini ön plana çıkarmıştır.

2.2.2. Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz çoğunlukla orta çaplı elastik arterler olmak üzere, bütün boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteriyel bir hastalıktır (22). Genellikle çocukluk çağlarında yağlı çizgilenmelerin oluşmasıyla başlar ve klinik bulgularını orta ve ileri yaşlarda gösterir. Ateroskleroz, intimal düz kas hücre birikimi ve proliferasyonu, makrofaj ve T lenfositlerin infiltrasyonu, kollajen, elastin, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matriksi, hücreler içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda serbest kolesterol ve kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize, kronik ilerleyici bir süreçtir ve endotel disfonksiyonu (ED) ile yakından ilişkilidir (22-24). Ateroskleroz süreci ile oluşan her bir plağın içeriği değişkenlik gösterir. Bu da lezyonların heterojenik yapıda olmasından kaynaklanmaktadır. Çoğunlukla intima tabakası etkilenirken, medya ve adventisya tabakalarında da sekonder değişiklikler izlenmektedir (25). Yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plaklar, ya darlıklara neden olarak ya da plakların yırtılması, fissürü veya erozyonuna bağlı gelişen aterotromboz ile klinik bulgu verirler.

2.2.2.1. Normal Endotel Yapısı ve Fonksiyonları

Endotel, tüm damar düz kaslarında bulunan ve damar duvarını kaplayan ince bir epitel tabakasıdır. Endotel vasküler fonksiyonların normal bir şekilde yürüyebilmesinde temel rol oynayan, vücuttaki en büyük endokrin organ olup, toplam endotel hücre sayısı 1 trilyon civarındadır ve yaklaşık 1800 gr ağırlığındadır (26). Normal endotel kan akımına karşı hem tromboerezistan bir yüzey görevi görürken, hem de morfolojik yapısı ve stratejik anatomik pozisyonu dolayısı ile vasküler düz kas hücreleri ile kan dolaşımının komponentleri arasında (trombosit, monosit, enzimler, hormonlar v.b) selektif geçirgen

bir bariyer olarak görev alır. Bunun için endotel hücrelerinin lümenal yüzeyi adheziv olmayan bir yapıda olmalıdır. Bu görevin yanında endotel hücrelerinin damar tonusunun düzenlenmesi, koagülasyon, lökosit migrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ile migrasyonunun inhibisyonu ve stimülasyonu gibi çeşitli olaylarda rol oynadığı bilinmektedir (27). Vasküler tonusun sağlanması birçok vazodilatör ve vazokonstriktör maddenin salınmasıyla düzenlenir. Endotelden salınan major vazodilatör madde nitrik oksittir (NO). NO bilinen en güçlü vazodilatörlerden biri ve periferik vasküler direncin önemli denetleyicisidir. Diğer endotel kaynaklı vazodilatörler; prostasiklin ve bradikininidir. Endotel bilinen en güçlü vazokonstriktör olan, endotelin ve angiotensin II (AT II) gibi maddeleri de üretir. Endotel, salgıladığı bu vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler dışında, damar içerisindeki akım hızı ve basıncı yani vasküler tonusu iyon kanallarıyla da düzenlemektedir. Akım hızındaki artış (duvar stresi) iyon kanallarını (kalsiyum, potasyum ve sodyum) etkileyerek endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz enzimini aktive eder ve endotel hücrelerinden NO sentezini uyarır (28).

2.2.2.2. Endotel Disfonksiyonu

ED, endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Ayrıca ED’ de hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta ve antikoagülan özellik de kaybolmaktadır. Bunun sonucunda lökosit, trombosit ve çeşitli düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkide anormallikler meydana gelmektedir (29). ED’ de ilk görülen NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluk KAH, hipertansiyon (HT), kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve obezite gibi kardiyovasküler sistemi hedef alan birçok hastalığa zemin hazırlamakta ve ateroskleroza hızlandırmaktadır (30).

2.2.3. Ateroskleroz için Risk Faktörleri

Tetkik ve tedavi yöntemlerinin teknolojik gelişimi nedeniyle, ortalama yaşam süresi uzamış ve tekrarlayan kardiyovasküler olay görülme sıklığı artmıştır. Böylece endüstrileşmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada KAH en fazla ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmakta ve uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri dikkate alındığında yüksek bir maliyet oluşturmaktadır. Modern tıbbın tedavi öncesi kardiyovasküler risk analizi, koruyucu ve tedavi edici müdahalelere başlamadan önce, tüm klasik risk faktörleri göz önünde bulundurularak yapılması gereken ilk basamak işlemidir. Bu değerlendirme ile risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi,

asemptomatik kişilerde hastalık oluşmasının önlenmesini (primer korunma) ve hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesini (sekonder korunma) sağlamak için anahtar rol oynamaktadır. Bu aşamada terapötik hayat tarzı değişiklikleri ve kardiyovasküler koruyucu tedaviler mutlaka bireysel olarak belirlenmelidir. Bunun yanı sıra geleneksel risk faktörleri, kardiyovasküler hastalıkların ciddiyeti, seyri ve iskemik semptomların ortaya çıkmasına neden olan durumları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bu durum, koruyucu ve tedavi edici stratejileri geliştirebilmek için geleneksel risk faktörlerine ek olarak diğer yeni risk faktörlerinin de dikkate alınmasını gerektirmektedir. Ayrıca gen polimorfizmleri başta olmak üzere, geleceğin risk belirleyicilerinin araştırılması ve keşfi, KAH ile mücadelede önemli katkılar sağlayacaktır.

Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilen sigara, obezite, fiziksel inaktivite, yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaçlarla modifiye edilebilen lipid bozuklukları, HT, diyabetes mellitus ve insülin rezistansının yanı sıra yaş, cinsiyet ve aile hikayesi gibi modifiye edilemeyen faktörler ve Lp a, homosistein, trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni risk faktörleri aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli roller oynamaktadır (31,32).

2.2.3.1. Yaş ve Cinsiyet

Ateroskleroz oluşumu ve akut koroner sendrom (AKS) gelişimi için en güçlü bağımsız risk belirteci yaştır. Erkekler arasında her bir dekad ile risk artışı gözlenir. Premenapozal dönemdeki kadınlar ile kıyaslandığında erkekler, yaklaşık 10 yaş erken KAH ile karşılaşmaktadır. Postmenapozal dönemde ise risk kadınlar için artmakta fakat yaş grupları arası değerlendirme yapıldığında bu risk erkeklerden daha düşük kalmaktadır (32).

2.2.3.2. Sigara

Sigara sempatik sinir sistemini uyarır, kan basıncını artırır ve miyokard oksijen sunumunu azaltır. Bunun yanında aterotromboz üzerine de birçok etkileri vardır. Sigara düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Ayrıca hemostatik ve inflamatuvar süreçte etkili olan C-reaktif protein (CRP), intersellüler adezyon molekülleri, fibrinojen ve homosistein seviyelerinde artışa yol açar. Sigara içiciliği KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha fazla artışına neden olur. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü (MI) ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 ve kadınlarda 4,7 kat daha

fazla bulunmuştur. Sigara kullanımının bırakılması ile KAH' a bağlı olaylarda düşüş gözlenir (33).

2.2.3.3. Lipidlerin Rolü

Yapılan büyük çalışmalar, total kolesterol, LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) plazma seviyelerindeki artışın ateroskleroz ile ilişkili olduğunu ve eğer bu artmış seviyeler düşürülürse aterosklerozun azaltıldığını göstermiştir. LDL kolesterol yüksekliği endotel hasarı ve damar duvarındaki inflamatuvar yanıtta artışla yakından ilişkilidir. LDL arteriyel endotele infiltre olarak intima tabakasına geçmektedir. Burada oksidatif modifikasyona uğrayarak makrofaj göçüne ve kolesterol birikimine yol açmaktadır. Okside LDL' yi fagositoz ile alan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşerek sürecin devamına katkıda bulunmaktadır. Küçük yoğun LDL partiküller en aterojenik gruptur. Trigliseridden (TG) zengin lipoproteinler de intima tabakasına geçmekte, inflamatuvar süreci artırmakta ve düz kas hücre proliferasyonuna ve ekstrasellüler matriks birikimine yol açmaktadır (32,34). Plazma total kolesterol seviyesinde %10 azalma, 5 yıllık KAH insidasında %25 azalma ile ilişkilidir. Ayrıca LDL kolesterol seviyesinde 40 mg/dL' lik azalma ile kardiyovasküler olaylarda %20 oranında azalma elde edilmektedir (35). Peroksisom proliferatör aktive reseptör α (PPAR- α) agonizması yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) sentezini artırmaktadır. HDL kolesterol damar duvarındaki kolesterolü toplayıp katabolizmasını hızlandırarak plak oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir (36).

2.2.3.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, diabetes ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir grup faktörün kombinasyonu olarak tanımlanır. Tablo 5' de yer alan faktörlerden en az üçünün saptanması metabolik sendrom tanısı için yeterlidir. Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom varlığında MI riskinin en az 2 kat arttığı gösterilmiştir (32). Metabolik sendromun tüm faktörleri üzerine en güçlü etki, hayat tarzı değişikliği ile sağlanabilir. Bu nedenle kiloyu azaltıp, fiziksel aktiviteyi artırmak tedavinin temelini oluşturmaktadır (37).

Tablo 5. Metabolik sendrom tanı kriterleri

Santral obezite(bel çevresi)	Erkeklerde >102 cm Kadınlarda >88cm
Artmış plazma trigliserid seviyesi	>150 mg/dl
Düşük plazma hdl seviyesi	Erkeklerde <40mg/dl Kadınlarda <50 mg/dl
Yüksek kan basıncı	Sistolik kan basıncı>130 mmhg ve/veya Diyastolik kan basıncı>85 mmhg veya Tedavi altında daha önce tanı almış hipertansif hasta
Artmış plazma glukoz seviyesi*	Bozulmuş açlık glisemisi>110 mg/dl

*Bozulmuş açlık glisemisi, yeni revizyon yapılan versiyonda >100mg/dl olarak kullanılmaktadır.(32)
Tedavi altında daha önce tanı almış diyabetik hasta

2.2.3.5. Diyabet ve İnsülin Direnci

Birçok klinik çalışma, ateroskleroz oluşumu ve AKS gelişiminde bir risk faktörü olarak diyabetin önemli bir yer aldığını göstermiştir. Diyabette sürekli hiperglisemi, ileri glikolize son ürünlerin üretiminde artışa yol açarak, arteriyel inflamasyonu tetiklemektedir. Diyabetik hastalarda belirgin endotel ve düz kas hücre fonksiyon bozukluğu yanında lökositlerin endotele yapışmasında, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon sisteminin aktivitesinde artış izlenmektedir. İnsülin direnci, belirgin diyabet oluşmadan önce bile başlı başına ateroskleroza belirgin katkı sağlamaktadır. Adipoz doku ise insülin duyarlılığını bozan ve sistemik inflamatuvar yanıtı yol açan sitokinleri salgılamaktadır. Diyabetli hastalar diyabeti olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski 2-6 kat artmış bulunmuştur (32,38).

2.2.3.6. Hipertansiyon

HT sadece KAH için değil aynı zamanda kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, inme ve böbrek yetersizliği için de çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35' inden HT sorumludur. Kan basıncında yükselme endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak ateroskleroz patogenezinde rol almaktadır. Yapılmış çalışmalarda kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda azalmaya

yol açtığı görülmüştür. Bu nedenle kan basıncı kontrolü, major kardiyovasküler olaylar için hem primer hem de sekonder korunmada kritik bir öneme sahiptir (32,37).

2.2.3.7. Aile Hikayesi ve Koroner Arter Hastalığı için Genetik

Değerlendirme

Bilinen tüm risk faktörleri değerlendirildiğinde, aile hikayesi KAH gelişimi için aterosklerozun her basamağında önemli bir bağımsız risk faktörüdür (32). Genetik faktörlerin KAH' a yol açtığına dair önemli kanıtlar vardır. Genetik etkiye bağlı gelişen KAH genellikle poligeniktir ve sadece çok az bir hasta grubunda tek gen mutasyonları gözlenir. Lipid ve apolipoprotein metabolizması, inflamatuvar cevap, endotel fonksiyonları, platelet fonksiyonları, tromboz, fibrinoliz, homosistein metabolizması, insülin sensitivitesi ve kan basıncı regülasyonunu içeren birçok biyokimyasal süreç, ateroskleroz oluşumu ve ilerleyişinde etkin rol oynar. Bu biyokimyasal olayların her birinde, birçok gen tarafından kodlanan enzimler, reseptörler ve ligandlar gibi bileşenler yer almaktadır. Tabi ki bu bileşenlerin çevresel veya genetik olarak etkilenmesi hastalık sürecini de etkilemektedir. İkizler ve epidemiyolojik çalışmalara dayanan kanıtlar, aterosklerotik kalp hastalığı ve AKS gelişimi için genetik bir temel olduğunu öne sürmektedir. Günümüzde, birçok sorumlu genin güçlü kardiyovasküler risk faktörü olarak etki ettiği, genellikle olgu-kontrol çalışmalarında gösterilmiş olsa da çok azının net olarak ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (39,40). Aile hikayesinin irdelenmesi KAH için genetik şüpheyi ortaya koymada en önemli yöntemdir. Aile hikayesi sadece genetik şüpheyi değil aynı zamanda genetik, çevresel, kültürel ve davranışsal faktörler arasındaki ilişkiyi de yansıtır. Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece akrabada erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır. İki veya daha fazla birinci derece akrabalarında KAH olan bireylerde ise bu risk 3-6 kat artmaktadır (39). Aynı zamanda erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın akraba sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (39,41). Bu nedenle geleneksel risk faktörleri ile birlikte aile hikayesi de sorgulanarak risk derecelendirilmesi yapılmalıdır. Asemptomatik bireyler bu değerlendirme ile yüksek, orta ve düşük risk gruplarına ayrılırlar. Risk derecesi belirlendikten sonra terapötik hayat tarzı değişiklikleri ve kardiyovasküler koruyucu

tedavi bireysel olarak belirlenmelidir. Özellikle yüksek risk grubunda yer alan bireylerin 1-2 yıllık aralarla tarama testleri planlanmalıdır (39,41).

2.2.4. Toplam Riskin Hesaplanması

KAH' dan korunmada tedavi hedeflerini belirlerken, kişinin risk sınıflamasının yapılması, en kritik basamaktır (Tablo 6). Tanımlanan klasik risk faktörlerinin ışığında, risk grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılır (42,43).

Tablo 6.KAH'da klasik risk faktörlerine göre risk sınıflaması

Düşük risk*	En fazla 2 risk faktörü varlığı
Orta risk **	≥3 risk faktörü varlığı, <50 yaş metabolik sendrom
Yüksek risk	Aterosklerotik damar hastalığı Diabetes mellitus ≥50 yaş metabolik sendrom***

- *Aterosklerotik damar hastalığı, Diabetes mellitus, Metabolik sendrom hariç
- **Aterosklerotik damar hastalığı, Diabetes mellitus hariç olup, <50 yaş metabolik sendrom dahildir.
- ***Erkeklerde yaşı ≥50 olması, kadınlarda ise yaşı ≥50 ve TK/HDL-K ORANININ ≥5 olması(3)

2.2.4.1. Düşük Risk Grubu

Bu kişilerde on yılda koroner kalp hastalığı gelişme olasılığı %10' un altındadır. Risk faktörü olmayan veya en fazla 2 risk faktörü olan bireyler bu grupta yer alır.

2.2.4.2. Orta Risk Grubu

Bu gruptaki kişilerde on yılda koroner kalp hastalığı gelişme riski yaklaşık %10-20 arasındadır. Bu grubu, henüz koroner kalp hastalığı gelişmemiş ve üç veya daha fazla risk faktörüne sahip bireyler oluşturur. Yüksek risk grubuna girmeyen metabolik sendromlu hastalar da bu grupta yer alır.

2.2.4.3. Yüksek Risk Grubu

Bu gruptaki bireylerde on yılda koroner kalp hastalığı gelişme riski %20' nin üzerindedir. Risk faktörleri ile en yoğun mücadele edilmesi gereken bu grup aşağıdaki klinik durumları içerir:

– Koroner kalp hastalığı veya diğer bir aterosklerotik damar hastalığının bulunması,

- Periferik Damar Hastalığı,
- Karotis Arter Hastalığı,
- Abdominal Aort Anevrizması,

– Diabetes Mellitus,

– Metabolik sendromu olan erkekte yaşı ≥ 50 olması, kadında ise yaşı ≥ 50 ve TK/HDL-K oranının ≥ 5 olması. Bu grupta TK/ HDL-K oranının ≥ 5 olması TEKHARF çalışması ile ortaya konulmuş olan ve ülkemize özgü bir risk verisidir (21).

2.2.5. Yeni Risk Faktörleri

Koroner Arter Hastalığının oluşumunda son yıllarda yapılan bir- çok çalışma ve metaanalizlerin ortaya koyduğu homosistein, Lp(a), trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni risk faktörleri aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli roller oynamaktadır (32,44).

2.2.5.1. Hiperhomosisteinemi

Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein seviyesi daha yüksektir. Menapoz sonrası kadınlarda da homosistein plazma seviyesi yükselir (45). Hiperhomosisteinemi sigara, kahve tüketimi ve sedanter hayat gibi birçok durumda oluşabilir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim eksikliği, homosisteineminin yaygın bir nedenidir. MTHFR geni kromozom 1p36’ da lokalizedir (46). MTHFR genindeki en yaygın mutasyon 677. kodondaki sitozin yerine timidin (C→T) değişimidir. Bu durumda alanin aminoasiti yerine valin aminoasiti şifrelenir. Bu polimorfizmin homozigot sıklığı popülasyonlara göre değişiklik göstermekte olup %5-10 oranındadır (45,46). Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterojenik mekanizmalar vardır. Homosistein plazmada metabolize olduğunda reaktif oksijen ürünleri oluşturarak endotel hasarını artırır. Ayrıca damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, LDL oksidasyonunun artışı, platelet trombaksan sentezinin

aktivasyonuna da yol açmaktadır. Ek olarak homosistein, koagülasyon sisteminin birçok faktörlerini etkileyerek trombin oluşumunu hızlandırır (46,47). Yapılmış metaanalizler incelendiğinde hiperhomosisteineminin artmış vasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Homosistein yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olduğu ama diğer klasik risk faktörleri ile birlikteliğinin hastalık oluşumunu belirginleştirdiği saptanmıştır (46). Yine benzer çalışmalarda MI riskinin arttığı fakat homosistein plazma seviyesi azaltıldığı takdirde riskin azaldığı gözlemlenmiştir (46,48).

2.2.5.2. C-Reaktif Protein

Son yıllarda yapılan birçok çalışma, ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun anahtar bir rol oynadığını rapor etmiştir. Aterosklerozun başlamasından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar her evrede, inflamasyonun rolü saptanmıştır. Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki bu ilişkinin saptanması, inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede ki rolünü gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında kardiyovasküler olaylar ile en fazla CRP ilişkilidir. CRP karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir. CRP sentezi, hepatositler tarafından IL-6 tarafından uyarılır. C-reaktif proteinin ekstrahepatik sentezinin, aterosklerotik plaklara ek olarak monositler, lenfositler ve nöronlar tarafından da gerçekleştirildiği saptanmıştır. CRP düzeyleri doku hasarı ve/veya akut inflamatuvar olaylarda geçici olarak artmakta, kronik inflamatuvar durumlarda ise sürekli yüksek kalmaktadır. Bu kronik ve sürekli yüksekliğin kardiyovasküler riski de artırdığı görülmüştür. Normal CRP değerlerinde bile subklinik inflamasyonun devam edebileceği ve aterosklerotik hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi, yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) düzeyinin tespitinin önemini ortaya koymuştur (44, 49, 51). Sonuç olarak yüksek hsCRP değerleri, bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir ve hsCRP değerlerinin tespiti, klasik risk yaklaşımına ek yarar sağlayabilir.

2.2.5.3. Fibrinojen

Karaciğerde megakaryositler tarafından plazma proteini olarak sentezlenen fibrinojen, koagülasyon yolağında önemli rolü olan bir akut faz reaktandır. Plazma fibrinojen düzeyinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi belirlenmiştir. Diğer inflamatuvar belirteçlere nazaran, inflamatuvar olaylardan daha az etkilenir. Bu nedenle KAH için daha spesifik bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Ancak fibrinojen düzeyini düşürecek bir ilaç henüz mevcut değildir (44, 50, 51).

2.2.5.4. Lipoprotein (a)

Lp(a), LDL kolesterol ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösteren bir lipoproteindir (51). Lipid içeriği LDL ile aynı olup, apoprotein tipi incelendiğinde LDL ve HDL arasında bir dansiteye sahiptir. Ateroskleroz patogenezindeki rolü hala tartışmalı olsa da, birçok prospektif çalışma ve bu çalışmaların metaanalizinde Lp(a) düzeylerinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiştir (44, 51). Lp(a) düzeylerinin ölçülmesinin aynı zamanda erken başlayan KAH' nı ortaya koymada klinik bir önemi olduğu rapor edilmiştir ve Lp(a) düzeyleri yüksek çıkan bireylerin mutlaka aile bireylerinin de taranması önerilmektedir. Kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiş olsa da, Lp(a) düzeylerini düşürecek spesifik bir ilaç mevcut değildir (44, 51).

2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

KBH'nin tüm evrelerinde KVH morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini oluşturmaktadır (52,53). Koroner arter hastalığı (KAH) ve kalp yetersizliği (KY) prevalansı genel popülasyonda %5-12 iken, SDBY hastalarında yaklaşık %40'tır (54). Aynı şekilde diyaliz hastalarında da KVH'ye bağlı ölüm sıklığı genel popülasyona göre daha yüksektir. Aynı yaş grubunda böbrek hastalığı olmayan genel popülasyonla karşılaştırıldığında, diyaliz hastalarında kardiyak nedenli ölümler 3-5 kat daha fazladır (54). Günümüzde pek çok araştırmacı tarafından kabul edilen görüşe göre; mortalitenin en önemli sebebi olan KVH, SDBY aşamasına varılmadan önce, KBH'nin erken dönemlerinden itibaren oluşmaya başlamaktadır (55). KBH ilerledikçe KVH riskinde meydana gelen artış Tablo 7'De gösterilmiştir (56).

Tablo 7.KBH'de KVH riski

KBH EVRESİ	KVS RİSK(ODDS ORANI)
1	Proteinürinin miktarına bağlı
2	1,5
3	2 ila 4
4	4 ila 10
5	10 ila 50
RRT	20 ila 1000

(KBH: Kronik böbrek hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık, RRT: Renal replasman tedavisi)

2.3.1. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri

SDBY olgularında KVH riskinin bu denli yüksek olmasının nedeni olarak bu hasta grubunda ileri yaş, DM, HT ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin sık görülüyor olması gösterilebilir, ancak SDBY hastalarındaki KVH riskini ortaya koymak için geleneksel risk faktörleri yetersiz kalmaktadır. Bunun anlamı, geleneksel olmayan risk faktörleri diye tanımlanan; albuminüri, hiperhomosisteinemi, anemi, anormal kalsiyum-fosfor metabolizması gibi faktörlerin de SDBY hastalarında KVH gelişiminde önemli rol oynaması ihtimalidir. KBH'de geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri Tablo 8'da gösterilmiştir (57).

Tablo 8.KBH’de geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri

Geleneksel faktörler	Geleneksel olmayan faktörler
İleri yaş	Albuminüri
Erkek cinsiyet	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Anemi
Yüksek LDL-kolesterol	Anormal kalsiyum-fosfor metabolizması
Düşük HDL-kolesterol	Elektrolit bozuklukları-volüm yüklenmesi
Diabetes mellitus	Oksidatif stres
Sigara	İnflamasyon
Fiziksel aktivitenin az olması	Malnutrisyon
Menapoz	Trombojenik faktörler
Ailede kardiyovasküler hastalık	Uyku bozuklukları
Sol ventrikül hipertrofisi	Nitrik oksit-endotelin dengesi bozukluğu

2.3.2. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler hastalıklar

Böbrek işlev bozukluğu akut koroner sendrom (AKS) hastalarının yaklaşık %30-40'ında mevcuttur ve daha kötü prognoz ve artmış kanama riski ile ilişkilidir (58). ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü hastalarında reperfüzyon kararı böbrek işlevleri değerlendirilmeden alınmalıdır, ancak GFH'yi başvuru sonrası mümkün olduğu kadar

erken hesaplamak önemlidir (59). KBH olan AKS hastalarında antitrombotik ajanlar sıklıkla aşırı dozda kullanılmakta olup, bu durum kanama riskinin artmasına yol açmaktadır (60). Bilinen veya tahmin edilen böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda bazı antitrombotik ajanlar kullanılmamalı veya uygun doz azaltılması yapılmalıdır. Kontrast nedenli nefropati riskini en aza indirmek için, birincil perkütan koroner girişim (PKG) sırasında ve sonrasında uygun hidrasyonun sağlanması ve kontrast madde dozunun kısıtlanması önemlidir (58).

KBH olup AKS ile başvuran hastalarda, tipik göğüs ağrısı olmaksızın KY semptom ve bulguları ön planda olabilir (58). ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom (NSTEMI-AKS) ve KBH olan hastalara sıklıkla kılavuzların önerdiği tedavi uygulanmamaktadır (24). KBH, NSTEMI-AKS hastalarında kısa ve uzun dönemde mortalitenin ve önemli kanamaların bağımsız bir öngördürücü faktörüdür (62). Geniş bir arşiv çalışması ve NSTEMI-AKS ortamında yapılan alt çalışmalarda, invaziv tedaviyle yalnızca SDBY hastalarının değil aynı zamanda orta derecede kronik böbrek bozukluğu olanların da sonuçları iyileşmiştir (61).

KBH, KAH için önemli bir risk faktörüdür ve prognoza etkisi vardır. Bu yüzden, KBH olan hastalar KAH ile ilişkili olabilecek semptomlar açısından yakın takip edilmelidir. KAH şüphesi olan semptomatik hastalarda yönetim, böbrek fonksiyonları normal olan hastalar ile benzerdir. Bu hastalarda, koroner anjiyografi (KAG) sırasında kontrast ajan kullanılırken ve böbrekten atılan ilaçlar reçete edilirken dikkatli olmak gerekir (63).

KBH olan hastalarda antitrombotik ilaçların dozları Tablo 9'da gösterilmiştir (64).

Tablo 9.KBH olan hastalarda antitrombotik ilaçların dozları

ASA	Doz ayarlanmasına gerek yoktur
Klopidogrel	Doz ayarlanmasına gerek yoktur
Prasugrel	Doz ayarlanmasına gerek yoktur. Son dönem böbrek hastalığı/diyalizde kullanılmasına dair hiçbir deneyim yoktur.
Tikagrelor	Doz ayarlanmasına gerek yoktur. Son dönem böbrek hastalığı/diyalizde kullanılmasına dair hiçbir deneyim yoktur.
Enoksaparin	PKG için iv kullanımda doz ayarlanmasına gerek yoktur. kreatinin klirensi <30ml/dk olan hastalara sc enjeksiyon yarım doz yapılmalıdır.
UFH	Bolus dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
Fondaparinux	Ağır böbrek yetersizliği (GFH<20ml/dk) olan hastalarda kontrendikedir.
Bivalirudin	Orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalara (GFH 30-59 ML/DK) ilk infüzyon düşük hızla(1,4 mg/kg/s) verilmelidir.Bolus dozunun değiştirilmesine gerek yoktur.Ağır böbrek yetersizliği(GFH<30ml/dk) olan ve diyalize bağımlı hastalarda kontrendikedir.
Absiksimab	Özel bir öneri yoktur. kanama riskine dikkat edilmelidir.
eptifibatit	Orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda (GFH 30-50ml/dk) bir i, v bolus (180mcg/kg)ardından tedavi süresince sürekli infüzyon şeklinde 1 mcg/kg/dk doz verilmelidir.ağır böbrek yetersizliği (GFH<30 ml/dk) olan hastalarda kontrendikedir.
tirofiban	Ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda infüzyon dozu %50 oranında azaltılmalıdır.(0,05mcg/kg/dk)

(ASA: asetilsalisilikasit, PKG: perkütankoroner girişim, İV: intravenöz, SC: subkutan, UFH: unfraksiyone heparin, GFH:glomerüler filtrasyon hızı)

KY, KBH'de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (65). Sol ventrikül hipertrofisi (LVH), diyaliz öncesi ve böbrek nakli sonrası dönemler de dahil olmak üzere KBH olanlarda en sık rastlanan kardiyak patolojidir (5). LVH, artmış sol ventrikül basıncı ve hacim yükü sonucu artan miyokardiyal iş yükünün devam ettirilebilmesi için zaman

içinde gelişen adaptif bir mekanizmadır. Başlangıçta LVH yararlı bir mekanizma iken, zaman içinde devamlı basınç yüklenmesi ve hacim yüklenmesi karşısında yetersiz kalır ve önce sol ventrikül dilatasyonu ve ardından sistolik disfonksiyon gelişir. LVH; sol ventrikül kontraktilesinin ve kompliyansının azalmasına neden olur, miyokardın oksijen tüketiminin artmasına yol açar. Bu durum uzun sürdüğü takdirde, kardiyak fonksiyonların bozulmasına ve KY gelişimine yol açabilir. Hemodiyaliz hastalarında; HT, sıvı birikimi, anemi, KAH, arteriyovenöz fistül, miyokardiyal kalsifikasyon, üremi, malnütrisyon ve bazı sistemik hastalıklar (amiloidoz, skleroderma, periarteritis nodosa) sol ventrikül disfonksiyonu gelişimine katkıda bulunabilir (65). LVH eksantrik ve konsantrik olarak sınıflandırılmasına rağmen, böbrek yetersizliğinde sıvı elektrolit dengesindeki değişiklikler bu ayrımın yapılmasını güçleştirir. KBH'de LVH'nin başlıca nedenleri olarak; volüm yüklenmesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu, anemi, ard yük artışı, arteriyoskleroz, sempatik sinir sistemi aktivasyonu gösterilmektedir (65). LVH tanısında en duyarlı yöntem ekokardiyografidir (65).

KBH olan hastalarda LVH'ye sıklıkla diyastolik disfonksiyon da eşlik eder. Diyastolik fonksiyonlardaki bozulma, miyokardiyal fibrozis ve gecikmiş gevşeme ile ilişkili olarak ventrikül sertliğinin (stiffness) artışı sonucu gelişir (65). Artmış sol ventrikül sertliği küçük volüm değişikliklerinde büyük basınç değişikliklerine ve pulmoner ödem gelişimine neden olurken, tersine küçük volüm düşüşleri de büyük basınç azalmasına ve semptomatik hipotansiyona neden olabilir.

KBH olan hastalarda sistolik disfonksiyon genellikle iskemik kalp hastalığı (İKH) ve/veya sürekli biyomekanik strese bağlı olarak gelişir, ancak bu durum geriye dönüşümlü olabilir (65).

Bu hastalarda KY gelişiminin önlenmesi için; kan basıncı kontrol edilmeli, hipovolemi ve hipervolemi önlenmeli, anemi düzeltilmeli, yüksek debili arteriyovenöz fistül ve greftler onarılmalıdır.

Tedavide öncelikle dikkat edilmesi gereken nokta hipovolemi ve hipervoleminin önlenmesidir (65). Kalp ve böbrek yetersizliğinin birlikte olduğu durumları tanımlamak için bazen 'kardiyorenal sendrom' terimi kullanılır, anemi de varsa 'kardiyorenal-anemi sendromu' denir (66).

KY'li hastaların çoğunda, özellikle ilerlemiş olgularda, GFH azalmıştır ve böbrek işlevi KY'nin güçlü, bağımsız bir prognostik göstergesidir (67). KY tedavisinde

endikasyonu olan RAAS blokerleri uygun hastalarda kullanılmalıdır (67). Bu gruptaki ilaçlar sıklıkla GFH'de düşmeye neden olur, ancak bu düşüş genellikle hafiftir ve ciddi olmadıkça tedavinin kesilmesine neden olmamalıdır. GFH'si çok düşük olan hastalarda tiyazit diüretikleri daha az etkilidir (67). Digoksin, insülin ve düşük molekül ağırlıklı heparin gibi böbreklerden atılan ilaçlar KBH olan hastalarda birikebilir ve dozu ayarlanmak suretiyle dikkatli kullanılmalıdır (67).

KBH olan hastalarda distrofik kalsifikasyon sonucu, özellikle aort ve daha az oranda olmak üzere mitral kapakta lezyonlar gelişebilir (68). Aort kapak kalsifikasyonu normal topluma göre daha erken başlar ve daha hızlı ilerler (68). Bu hastalar kapak hastalığı açısından ekokardiyografi ile değerlendirilirken, kuru ağırlığına ulaşılmış olmasına dikkat edilmelidir. Hastaların izleminde aort kapak lezyonlarının daha hızlı ilerlediği akılda tutulmalıdır. Nefes darlığı, göğüs ağrısı, efor intoleransı gibi bulgular ortaya çıkıyorsa; kapak hastalığının derecesi tekrar değerlendirilmelidir. Kapak hastalığının tedavisinde, genel toplum için hazırlanmış kılavuzlara uyulur (65).

Böbrek yetersizliği olan hastalarda perikardit, üremi ile ilişkili ve diyaliz ile ilişkili olmak üzere iki grupta incelenebilir (65). Bu hastalarda nadiren konstriktif veya pürülan perikardit gelişebilir. Üremi ile ilişkili perikardit, düzenli diyaliz tedavisi uygulanmayan hastalarda gelişen perikardittir. Diyaliz tedavisi uygulanmayan bir hastada üremi ile ilişkili perikarditin görülmesi, acil diyaliz endikasyonudur (65). Ayrıca bu hastalarda kronik diyaliz tedavisine başlanmalıdır. Diyaliz ile ilişkili perikardit, düzenli diyaliz programında olan hastalarda gelişen perikardittir. Bu hastalarda perikarditin en sık nedenleri yetersiz diyaliz ve hipervolemidir (65). Hipervolemik hasta sayısının yüksek olduğu ülkemizde, perikardit önemli ve nadir olmayan bir sorundur (65).

Enfektif endokardit, hemodiyaliz hastalarında nadir olmayan bir enfeksiyondur. Bu hastalarda geçici hemodiyaliz kateterlerinin yaygın kullanımı, bakteriyemi ve Enfektif endokardit sıklığını artırmıştır (65). Bu yüzden geçici kateteri olan hastaların enfeksiyon açısından yakın takip edilmesi gerekir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda kardiyak üfürümlerin sık olması ve enfeksiyon belirtilerinin silik olması yanılğılara neden olabilir. Hemodiyaliz hastalarında enfektif endokardit daha şiddetli seyredebilir, erken dönemde kalp ve kapaklarda abse gelişebilir (65).

Böbrek yetersizliği olan hastalarda aritmi, kardiyak arrest ve ani kardiyak ölüm riski artmıştır (65). Kardiyak yapısal ve fonksiyonel patolojileri olan hastalarda bu risk

artışı daha belirgindir. Bu hastalarda sıvı elektrolit dengesizlikleri ile kullanılan ilaçların yan etkileri de aritmi gelişimine neden olabilir. Aritmi riskini artıran başlıca durumlar; İKH veya üremi nedeniyle ventrikül yapı ve fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu gelişen miyokart hasarı, QT aralığı uzaması veya dispersiyonu, elektrolit anormallikleri, diyaliz sırasında hipotansiyon gelişimi, LVH ve otonomik disfonksiyon varlığıdır (65).

İnme, KBH olan hastalarda önemli bir ölüm nedenidir. Bu hastalarda inme gelişiminde; kan basıncı regülasyonunun kötü olması, DM, ileri yaş gibi faktörler etkili olabilir (65). Serebrovasküler hastalık açısından KBH olan hastaların taranması, değerlendirilmesi ve tedavisinde böbrek hastalığı olmayan kişilerin takibinde kullanılan öneriler dikkate alınmalıdır (65). Bu hastalarda kanama eğilimi nedeniyle antikoagülan tedavi verilirken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetersizliği olan hastalarda, özellikle diyabetik ve/veya ateroskleroza olanlarda, periferik arter hastalığı riski artmıştır. KBH olan hastaların yaklaşık dörtte birinde, hemodiyaliz hastalarının yaklaşık yarısında periferik arter hastalığı varlığı bildirilmiştir (69,70). Bu yüzden, bu hastalar periferik arter hastalığı ile ilişkili olabilecek semptomlar açısından yakın takip edilmelidir. KBH olan hastalarda, artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve azalmış barorefleks duyarlılığı daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (71,72).

2.4. HEMOGRAM DEĞİŞKENLERİ

2.4.1. Ortalama platelet hacmi (MPV)

Trombosit volim parametreleri 1980lerden buyana otomatik tam kan sayımı oprofilinde bakılabilmektedir. Trombosit volüm parametreleri, trombosit volüm büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmada otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir (73). Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (73,75). Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılarak, MPV olarak ölçülür (74). Normal değeri 4,5-8,5 fL (fentolitre)'dir (ortalama 6,5fL) (74).

Artmış MPV, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler (76). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretimi bozulduğu hallerde azalır (73,77). Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile ilişkilidir. Genç

trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (77). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositlerle birlikte (75,78).

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, MPV artar. Artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsia veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (73).

2.4.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışı ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (79-82).

Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar (83-86). inflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLR inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 (Acute 20 Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti, ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. Artmış NLR'nin, kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, NLR'de yükselmeye birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir. (87,88). Nötrofili AMI ile başvuran hastalarda akut dekompanse kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. NLR'nin, kolorektal ve over kanserinde yaşamda kalma üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir. (13,14). Preoperatif NLR'nin kolorektal

karsinomda kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (89).

2.4.3. Platelet Lenfosit oranı

PLR değeri de NLR gibi kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen enflamatuvar bir belirteçtir. Azab ve ark.nın (90) non-STElevasyon miyokard enfarktüsü 619 hastada yaptıkları çalışmada PLR değerinin yüksek olmasının mortaliteyi artırdığı ve PLR >176 olan hastalara ikili antitrombosit tedavinin tekli antitrombosit tedaviye göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda enflamasyon göstergesi olarak PLR değerinin NLR değerinden daha değerli olduğu ve PLR değerinin önemli bir enflamasyon göstergesi olduğu vurgulanmıştır (91). Raungkaewmanee ve ark.nın (92) epitelyal yumurtalık kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada PLR değerinin hastanın yaşam süresinde önemli bir prognostik faktör olduğu ve PLR >200 olan hastaların yaşam sürelerinin PLR <200 olan hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir.

2.4.4. Platelet dağılım aralığı (PDW)

Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi yeni oldukları için büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler. Ancak trombosit yapımını stimüle eden bir neden varsa sadece ortalama trombosit hacmi artmakla kalmaz, aynı zamanda trombosit dağılım genişliği de artar. Myeloproliferatif hastalıklar ve esansiyel trombositozun reaktif trombositozların ayırımında ortalama trombosit hacmi ve platelet dağılım genişliği önem taşır. Radyoizotop çalışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşıyla azaldığını göstermiştir. Akut trombositopenilerde trombosit boyut ve yoğunluk artışının, megakaryosit boyutu, piloidisi ve sitoplazmik organellerinin değişiminden önce olması, stimülasyonun direk megakaryosit parçalanması üzerine etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Megakaryositlerdeki nükleer değişiklikler, artan trombosit sayısının izleyen stimülasyonuna bağlı olabilir. Megakaryositlerin artmış trombosit boyutuna proliferatif bir yanıt oluşturduğu, trombosit kitlesi normale döndüğünde hacmin de normale döndüğü gösterilmiştir. Trombosit kitlesinin yerine konamadığı, artmış yıkımla giden kronik durumlarda ortalama trombosit hacmi yüksekliği, düşük yada sınırda trombosit sayısı ile birlikte dir. Yetersiz trombopoiesi olan, kemoterapi almış ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise ortalama trombosit hacmi normalden küçük olmaktadır.

2.4.5. MPV/TROMBOSİT oranı (MPR)

Ortalama trombosit hacmi/trombosit kitlesi orantısal olarak değerlendirildiğinde artmış tromboz riski ile ilgili sonuçlara ulaşılmıştır. Bu konu ile ilgili kronik böbrek hastalarında tromboz riskinin de artabileceği düşünülmektedir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya TC Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde Ocak 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılarak tedavi ve takip edilen 121 hasta alındı. Hastalara ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile birlikte laboratuvar verileri takip ve tedavi amaçlı yatırılarak gözlendiği değerler koroner anjiyografi yapıldığı gün alınan sonuçları hastane bilişim sisteminden geriye doğru tarama ile elde edilerek kayıt altına alındı.

Koroner anjiyografi sonuçlarına ait bilgiler hastane anjiyografi ünitesindeki sistemden retrospektif olarak taranarak kayıt altına alındı.

Rutin biyokimyasal tetkikler olan kreatinin, troponin, ck, ck-mb değerleri Roche cobas 8000 otoanalizator Cihazı c 702 modülünde çalışıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, ırk ve kreatinin değerlerine göre CKD-EPI formülü kullanılarak GFR değerleri hesaplandı. Hemogram parametreleri Abbot cell dyn ruby cihazında Multiangle polarized scatter seperation (MAPSS) laser teknolojisi ile çalışıldı.

Hastaların koroner anjiyografileri uzman kardiyolog tarafından koroner anjiyografi ünitesinde yapıldı. Hastaların tedavi yaklaşımları koroner anjiyografi esnasında alınan görüntüler ışığında uzman kardiyolog ve uzman kalp damar cerrahları ile oluşturulan konsey tarafından ortak karar alınarak belirlendi. İşlemler hastanın yaşı, lezyonun varlığı, hastanın komorbiditeleri, survey gibi farklı değişkenlere bakılarak medikal takip, girişimsel işlem ve CABG olarak 3 farklı algoritma şeklinde izlendi.

Hastalar GFR değerlerine göre evre3 evre 4 evre 5 olarak gruplara ayrıldı. İkinci bir grupta yöntemi olarak hastalar koroner anjiyografilerinde kritik lezyon var olup olmama durumuna göre iki gruba ayrılıp hemogram değişkenlerindeki değerlendirmeler kıyaslandı.

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Tablo 10. GFH evrelerine göre demografik/laboratuvar/tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

		Evre 3 n:86		Evre 4 n:19		Evre 5 n:16		p
Yaş		70,44±10,46		76,11±12,36		64±11,02		0,006
Cinsiyet	Erkek	58	67,44%	9	47,37%	10	62,50%	0,257+
	Kadın	28	32,56%	10	52,63%	6	37,50%	
Kritik Lezyon	Kritik Lezyon (-)	4	4,65%	4	21,05%	0	0,00%	0,018+
	Kritik Lezyon (+)	82	95,35%	15	78,95%	16	100,00%	
Medikal Tedavi	Medikal Tedavi (-)	67	78,82%	13	68,42%	11	68,75%	0,491+
	Medikal Tedavi (+)	18	21,18%	6	31,58%	5	31,25%	
Girişimsel İşlem	Yok	19	22,35%	8	42,11%	5	31,25%	0,458+
	Anjio içinde balon stent	57	67,06%	9	47,37%	10	62,50%	
	CABG	9	10,59%	2	10,53%	1	6,25%	
Kreatinin		1,45±0,26		2,23±0,55		5,58±1,14		0,0001
GFH		46,12±8,59		24,53±4,87		9,38±2,28		0,0001
Troponin		1,63±2,64		4,23±4,07		3,47±4,33		0,002*
CK		445,92±894,37		1080,68±2202,78		469±881,64		0,02*
CK-MB		62,78±104,8		118,74±147,77		45,31±45,27		0,017*
MPV		8,51±1,6		8,44±1,65		7,96±1,3		0,450
Nötrofil sayısı		8,22±6,62		13,28±13,32		8,55±4,74		0,040*
Lenfosit sayısı		2,45±1,52		1,75±1,57		1,95±1,09		0,01*
Nötrofil/Lenfosit		4,75±5,2		13,12±15,02		5,96±4,98		0,004*
Trombosit sayısı		240,8±73,2		232,87±68,15		197,54±54,44		0,082
Trombosit/lenfosit		129,11±88,09		204,83±136,77		130,12±75,12		0,027*
Trombosit Dağılım Genişliği		20,43±1,57		19,75±2,76		20,17±1,22		0,311
MPV/Trombosit		0,039±0,015		0,041±0,019		0,044±0,016		0,578

Bağımsız t Testi, *Mann Whitney U Testi, +Ki kare Testi

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,006$). Evre 5 grubunun yaş ortalaması Evre 4 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,004$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,257$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının kritik lezyon varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,018$). Evre 4 grubunun kritik lezyon varlığı Evre 3 ve Evre 5 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının Medikal Tedavi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,491$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının Girişimsel İşlem dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,458$).

Tablo 11. GFH evrelerine göre gruplararası çoklu karşılaştırma (Tukey ve Dunn's) test sonuçları

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi			
	Yaş	Kreatinin	GFH
Evre 3 / Evre 4	0,103	0,0001	0,0001
Evre 3 / Evre 5	0,078	0,0001	0,0001
Evre 4 / Evre 5	0,004	0,0001	0,0001

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi					
	Troponin	CK	CK-MB	Nötrofil sayısı	Lenfosit sayısı
Evre 3 / Evre 4	0,007	0,011	0,006	0,011	0,004
Evre 3 / Evre 5	0,076	0,600	0,689	0,822	0,150
Evre 4 / Evre 5	0,619	0,033	0,026	0,105	0,380

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **Troponin** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,002$). Evre 3 grubunun **Troponin** ortalaması Evre 4 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,007$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **CK** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,02$). Evre 4 grubunun **CK** ortalaması Evre 3 ve Evre 5 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,011$, $p=0,033$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **CK-MB** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,017$). Evre 4 grubunun **CK-MB** ortalaması Evre 3 ve Evre 5 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,006$, $p=0,026$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 12. GFH evrelerine göre gruplararası NLR ve TLR oranlarının çoklu karşılaştırma (Dunn's) test sonuçları

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	Nötrofil/Lenfosit	Trombosit/Lenfosit
Evre 3 / Evre 4	0,001	0,008
Evre 3 / Evre 5	0,232	0,761
Evre 4 / Evre 5	0,105	0,074

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **MPV** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,450$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **Nötrofil sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,017$). Evre 3 grubunun **Nötrofil sayısı** ortalaması Evre 4 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,011$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **Lenfosit sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,01$). Evre 3 grubunun **Lenfosit sayısı** ortalaması Evre 4 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

bulunmuş ($p=0,004$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **Nötrofil/Lenfosit** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,004$). Evre 3 grubunun **Nötrofil/Lenfosit** ortalaması Evre 4 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **Trombosit sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,082$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **Trombosit/lenfosit** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,027$). Evre 3 grubunun **Trombosit/lenfosit** ortalaması Evre 4 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,008$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **Trombosit Dağılım Genişliği** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,311$).

Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 gruplarının **MPV/Trombosit** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,578$).

Tablo 13. Kritik lezyon mevcudiyetine göre laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

	Kritik Lezyon (-) n:8	Kritik Lezyon (+) n:113	p
MPV	7,35±0,76	8,5±1,58	0,044
Nötrofil/Lenfosit	4,55±4,37	6,35±8,27	0,453*
MPV/Trombosit	0,03±0,01	0,04±0,02	0,042*
Troponin	0,13±0,26	2,43±3,36	0,001*
CK	150,13±157,2	576,86±1238,68	0,211*
CK-MB	33,25±20,37	71,81±111,91	0,337*
Trombosit Dağılım Genişliği	19,9±0,53	20,31±1,82	0,524

Bağımsız t Testi, *Mann Whitney U Testi,

Kritik Lezyon (+) grubunun MPV ortalamaları Kritik Lezyon (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,044$).

Kritik Lezyon (-) ve Kritik Lezyon (+) gruplarının Nötrofil/Lenfosit, CK, CK-MB ve farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Kritik Lezyon (+) grubunun **MPV/Trombosit** ortalamaları Kritik Lezyon (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,042$).

Kritik Lezyon (+) grubunun **Troponin** ortalamaları Kritik Lezyon (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).



5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı progresif inflamatuvar bir hastalık olup, temel patolojisi bir inflamasyon süreci olan ateroskleroz da kronik böbrek hastalığında en önemli eşlik eden mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. (93) Koroner ateroskleroz ile KBH arasındaki ilişki gerek mikro düzeyde koroner arterlerdeki kalsifikasyon derecesi ile glomerüler filtrasyon hızı arasındaki ilişkinin gösterilmesi şeklinde gerekse de makro düzeyde meta analiz ve retrospektif çalışmalar ile ortaya konmuş ve kabul görmüştür. (94-95) Bilinen bu ilişki neticesinde kronik progresif inflamatuvar süreç içeren bu iki hastalık için erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir.

Türkiye'deki kronik böbrek hastalığı prevalans çalışması (CREDIT) 2011 yılında ülkemizde KBH prevalansının %15,7 olduğunu ortaya koymuştur. (17) Neredeyse her altı bireyden birinde olan bu hastalığın erken tanı ve tedavisi toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir. Yine KBH tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalar için ikincil olarak altta yatan olası bir Koroner Arter Hastalığı tanısı kardiyo-vasküler mortalitenin azaltılması için gereklidir. Gerek maliyet fazlalığı gerekse de tüm hastalara uygulanabilirliğinin gerçekçi olmaması açısından tanısız olarak evre gözetmeksizin tüm KBH hastalarına koroner anjiyografi yapılması gerçeklerle bağdaşmamaktadır. Koroner anjiyografi sonrası gelişen kontrast-ilişkili nefropati ile akut böbrek yetmezliği arasındaki kuvvetli ilişki artık bilinen bir gerçektir. Buna ek olarak KBH hastalarında kontrast ilişkili nefropati ile hastalığın (KBH) evresinin ilerlemesi durumu yapılacak koroner anjiyografi için negatif bir durum teşkil etmektedir. Bhavia Pandya ve arkadaşları yaptıkları sistematik derleme ve meta-analizde bu riski en aza indirmek için anjiyografi esnasında kullanılacak kontrast maddenin ozmolaritesinin hangi seviyede olması gerektiğini (düşük ozmolar ya da izo-ozmolar) dahi ortaya koymuşlardır. (96)

Ozder A. ve arkadaşları birinci basamak hasta takibinde Diyabetes Mellitus hastalarının bozulmuş glokoz toleransı tespiti ve takibinde MPV değerini uygulanabilir ve etkili bir belirteç olarak ortaya koymuşlardır (97) Buna benzer şekilde DM gibi kronik ve uzun takip gerektirecek kronik böbrek hastalığı tanısı ile tedavi alan hastalarda altın standart tanı yöntemi olan koroner anjiyografinin ikincil zararlarından ve tüm hastalara uygulanabilirliğinin gerçek-dışı olmasından ötürü düşük-maliyetli, kolay ulaşılabilir zamandan ve iş gücünden tasarruf sağlayacak etkin bir laboratuvar parametresinin ortaya

konması hipotezin temelinde yer almaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı bir değişken bulunduğu takdirde, hemogram ve biyokimya parametreleri günlük pratikte ülkemizde hemen hemen her sağlık kuruluşunda ölçülebilmekte ve ilerleyen zamanlarda yapılacak çalışmalarla da desteklendiği takdirde ideal birer tarama testi olabilecek potansiyeldedir.

Hemogram parametrelerinin inflamasyon belirteci olarak kullanılması ve birçok hastalık için prediktif ya da tanısal değer taşıdığı bilinmektedir. Platelet aktivasyonunun patofizyolojik süreçte yer aldığı ateroskleroz ve kronik böbrek hastalığı gibi inflamasyonun progresif devam ettiği hastalıklarda kemik iliğinden yeni platelet üretimi indüklenmesine bağlı olarak MPV değerinin yükselmiş olarak saptanmaktadır. Yılmaz G. ve arkadaşları kronik böbrek hastalığında proteinüri ve inflamasyon ile hemogram parametrelerinde nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve ortalama platelet hacmi (MPV) arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. (98) Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde koroner anjiyografisinde kritik darlık bulunan KBH hastalarında MPV değeri kritik darlık olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Bu benzer bulguya rağmen bizim hastalarımızda NLR değeri anjiyografik kritik darlık olan ve olmayan grupları arasında anlamlı olarak fark saptanmadı. Yine literatür ile uyumlu şekilde bizim çalışmamızda NLR değeri Evre-3 KBH hastalarında ileri evre (Evre 4 ve 5) KBH hastaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Yine bu bulgular ışığında çalışmamızda KBH evresine göre yaptığımız gruplamada gruplar arası MPV değerleri arasında anlamlı fark saptamadık. Ancak literatür gözden geçirildiğinde Hye Young Ju ve arkadaşları 553 hastayı kapsayan retsorpaktif çalışmalarında MPV değerinin eGFH değeri ile negatif korelasyon gösterdiğini ve KBH evresi ile uyumlu şekilde MPV değerinin arttığını ortaya koymuşlardır. (99) Çalışmamızda benzer şekilde zeminde Koroner Arter Hastalığı tanısı ya da kardiyovasküler hastalık olan hastalarda MPV değerini anlamlı şekilde yüksek bulduk.

MPV değerinin kardiyovasküler hastalıklarda ve inmede arttığı, hatta kardiyovasküler olaylar için anlamlı bir biyobelirteç olduğu bilinmekte ve literatürde kabul görmektedir. (100) Ortalama platelet hacmi değeri esas itibariyle platelet reaktivitesinin bir belirtecidir. Aterogenez gibi metabolik ve enzimatik olarak aktif olan patofizyolojide daha büyük plateletlerin daha etkin oldukları düşünülmektedir.

S.Karpatkin'in bundan yaklaşık olarak 50 yıl önce 'insan plateletlerinin heterojenitesi' isimli çalışmasında tanımladığı üzere plateletin büyüklüğü içerdiği granülün büyüklüğü ile doğru orantılıdır. (101)

Protrombotik ve proinflatuvar mekanizmalara bağlı olarak MPV değeri ile koroner arter hastalığı arasında ortaya konan ilişki artık literatürde yerini almış ve kabul görmüştür. Yeni bir parametre olarak, 'MPV/Trombosit Sayısı' son dönemde myokard enfarktüsü (MI) sonrası etkileri araştırılmıştır ve doğrudan kritik koroner lezyon varlığında yani MI sonrası uzun-dönem sağ-kalımın bağımsız bir belirteci olduğu saptanmıştır. Gerek Basem Azab ve arkadaşlarının 2011 yılında ortaya koyduğu çalışmada gerekse de Tongtong Yu ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada MPV/Trombosit Sayısı'nın sağ-kalım üzerine doğrudan etkili prediktif değere sahip bir belirteç olduğu ortaya konmuştur. (102-103) Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak KBH tanılı bireylerde yapılan koroner anjiyografi sonucunda kritik lezyona sahip bireylerdeki MPV/Trombosit ortalamaları kritik lezyona sahip olmayan bireylerin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Akin F. ve arkadaşları primer perkütan koroner girişim altına alınan myokard enfarktüsü geçiren hastalarda Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) değerini bağımsız bir değişken olarak yüksek 'syntax' skoru ile ilişkili bulmuşlardır. (104) Buna karşılık bizim kritik darlığa sahip hasta grubumuz ile kontrol grubumuz arasında PDW değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ancak bu değerlendirme yapılırken Akin F. ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadaki toplam hasta sayısının bizim çalışmamızdakinden üç kat fazla olduğu göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızda hastaların koroner anjiyografi öncesi tetkik edilen kardiyak zedelenme belirteçleri de incelendi. Dünyadaki birçok sağlık uygulama & tedavi merkezinde akut myokard enfarktüsü tanısında ve enfarkt alanının büyüklüğünün değerlendirilmesinde CK-MB tetkikinden ziyade artık kardiyak spesifik Troponin daha değerlidir ve kullanılmaktadır. (105) A.B.D.'ndeki en büyük sağlık kuruluşlarından biri olan Mayo Clinic de CK-MB tetkikini kardiyak biyomarker panelinden çıkarmıştır. (106) Bununla uyumlu olarak çalışmamızda kritik lezyon varlığı olan ve olmayan gruplar arasında CK-MB açısından herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte yine literatür ile uyumlu şekilde kardiyak spesifik Troponin değeri kritik lezyon varlığı olan hasta grubunda kritik anjiyografik lezyon olmayan gruba göre anlamlı derecede

yüksek bulundu. Kritik lezyon varlığının olası enfarkt sahasınının büyüklüğünü etkilediği düşünüldüğünde koroner anjiyografi öncesi ölçülen kadiyak spesifik troponin değeri arasındaki anlamlı fark bunu desteklemektedir. (107)

Her ne kadar bir kardiyak biyo-belirteç olarak CK-MB'nin yıllar içerisinde yapılan çalışmalarda kardiyak spesifik Troponin ile karşılaştırıldığında ehemmiyeti azalmış gözükse de, kardiyak spesifik Troponin kitinin yokluğunda hemen ikinci sırada başvurulabilir bir test olarak ülkemiz koşullarında mutlaka değerlendirilmektedir. Ancak eşlik eden kronik böbrek hastalığı (özellikle son dönem böbrek hastalığı, hemodiyaliz durumu) durumunda CK-MB değerinin yanlış-yükseklik göstermesi literatürde tanımlanmış bir handikaptır. (108) Çalışmamızda bununla uyumlu şekilde CK-MB değeri Evre-4 KBH tanılı hastalarda Evre-3'e göre yüksek bulunmuştur. Lakin Evre-5 hastalarda ise Evre-4 hastalara göre anlamlı olarak düşük olmasının muhtemel sebebi bu hastaların son dönem böbrek yetmezliği hastası olup renal replasman tedavisi (hemodiyaliz) altında olmaları ve muhtemel CK-MB biyo-belirtecinin fizyolojik sistemden uzaklaştırılmasıdır.

Rölatif lenfosit sayısı (RLC) ile KBH (Son Dönem Böbrek Yetmezliği'ne) ilerlemesi arasında ters orantılı bir ilişki olduğu literatürde ortaya konmuştur. (109) So Mi Kim ve arkadaşlarının ortaya koyduğu bu çalışmada kendilerinin de ifade ettiği üzere RLC değerinin KBH progresyonuna nasıl etki ettiği tam olarak ortaya konulamamıştır. Bizim çalışmamızda da bu bulgu ile bir noktada uyumlu şekilde Evre-3 KBH hastalarında Lenfosit sayısı ortalaması diğer ileri gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak hem bizim hem de literatür çalışmasının sınırlandırılan durum örneklem sayımızın yeteri kadar fazla olmayışdır.

Sonuç olarak çalışmamızda; litretür ile genel olarak uyumlu şekilde, kronik böbrek hastalığına sahip koroner anjiyografisinde kritik lezyon olan (yani ciddi koroner arter hastalığı olan) hastalarda hemogram parametrelerinde MPV (Ortalama Platelet Hacmi) ve MPV/Trombosit Sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak saptanırken, NLR (Nötrofil/Lenfosit Oranı) değerlerinde anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Daha kesin kanıya varmak ve toplumsal olarak prediktif değere sahip olup olmadığı sonucuna varmak için bütün bu parametrelerin daha kapsamlı, uzun süreli ve detaylı şekilde değerlendirildiği bilimsel araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

1. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002;141:191–197
2. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calciumphosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2796–2803
3. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:11–145
4. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131–2138
5. Wilson AC, Greenbaum LA, Barletta GM, Chand D, Lin JJ, Patel HP, Mitsnefes M. High prevalence of the metabolic syndrome and associated left ventricular hypertrophy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2010;14:52–60
6. Dudziak M, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 30-month study on left ventricular morphology, systolic and diastolic functions. *Transplant Proc* 2005;37:1039–1043
7. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186–91.
8. Ayhan SS, Öztürk S, Erdem A, Özlü MF, Özyaşar M, Erdem K, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio with the presence and severity of coronary artery ectasia. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2013;41:185-90.

9. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17(1):47-58.
10. Yuvanç U, Çiçek D, Yesilbursa D ve ark. Akut miyokard infarktüsünde ortalama trombosit hacminin bir yıllık mortalite ve revaskülarizasyon ihtiyacı üzerine etkisi. *MN-Kardiyoloji Derg* 2004;11:416-20.
11. Bavbek N, Kargili A, Kaftan O, et al. Elevated concentrations of soluble adhesion molecules and large platelets in diabetic patients: are they markers of vascular disease and diabetic nephropathy? *Clin Appl Thromb Hemost* 2007; 13: 391-7
12. Unubol M, Ayhan M, Güney E. The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemic control in patients with type II diabetes mellitus. *Platelets* 2012; 23: 475-80.
13. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5.
14. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T Lymphocyte Count and Survival Time in Women with Metastatic Breast Cancer. *Breast j* 2004;10:195-9
15. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17):2633-2641.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150

17. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862-71 53
18. Türkiye 2013 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu: <http://www.tsn.org.tr> (11.12.2014)
19. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008;372(9638):570-84.
20. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72.
21. Onat A, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5-Yıllık Takibi. *Türk Kar-diyol Dern Arş* 1996;24(1):8-15.
22. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(Suppl.1):1-6.
23. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME et al. A de-finition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89(5):2462-78.
24. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1177-8.
25. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105(21):2504-11.
26. Zoghi M, Nalbantgil I. Hypertension and endothelial dysfunction. *Anadolu Kardi-yol Derg* 2002;2(2):142-7.

27. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12(4):383-9.
28. Zengin E, Chalajour F, Gehling UM, Ito WD, Treede H, Lauke H et al. Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis. *Development* 2006;133(8):1543-51.
29. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):1983-92.
30. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(6):547-51.
31. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc* 2009;84(10):917-38.
32. Hamm CW, Möllmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009. P535-97.
33. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138(11):891-7.
34. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999;25(3):199-211.
35. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
36. Brewer HB, Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 2004;350(15):1491-4.

37. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. Europe-an guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and ot-her societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14 (Suppl. 2):1-40.
38. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348(5):383-93.
39. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. Genet Med 2003;5(4):269-85.
40. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. Circulation 2004;110(13):1868-73.
41. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part II: clinical implications. Circulation 2004;110(14):2066-71.
42. Graham IM. The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice. Eur J Gen Pract 2006;12(4):148-55.
43. Güleç S. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. Türk Kardiyol Dern Arş 2009;37(Suppl. 2):1-10.
44. Tavlı T, Pekel N. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2011;4(2):16-20.
45. Cortese C, Motti C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. Public Health Nutr 2001;4(2):493-7.
46. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. J Appl Genet 2008;49(3):267-82.
47. McDowell IF, Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. J Nutr 2000;130(Suppl.2):369-72.

48. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325(7374):1202.
49. Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33(6):360-71.
50. Smith EB, Thompson WD, Crosbie L, Stirk CM. Fibrinogen/fibrin in atherogenesis. *Eur J Epidemiol* 1992;8(Suppl. 1):83-7.
51. Koylan N. Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27(7):483-90.
52. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998;11:239-245
53. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:7-35
54. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:16-23
55. Drüeke TB. Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. *Nephron* 2000;85:9-14
56. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease effect on cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97
57. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050–1065
58. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of

therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDHEART register. *J Intern Med* 2010;268:40-49

59. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619
60. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108-3116
61. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
62. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Benderly M, Guetta V, Behar S, Marrugat J. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010;170:888–895
63. ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003
64. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;1-100
65. Yeşildağ O. Kardiyovasküler Problemler. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı: <http://www.tsn.org.tr> (14.12.2014)
66. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group.

Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703–11

67. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847
68. Brenner BM (ed). WB Saunders Company, Philadelphia. 2007;1697-1721
69. U.S. Renal Data System. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012
70. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, et al. Peripheral artery disease and CKD: A focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. *Am J Kidney Dis* 2012;60:641-654
71. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002;105:1354-1359
72. Johansson M, Gao SA, Friberg P, et al. Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure. *J Hypertens* 2007;25:163-168
73. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
74. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-387.
75. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
76. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of trombosit heterogeneity. *Blood* 1988;72:1-8.

77. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
78. Paulus JM. Trombosit size in man. *Blood* 1975;46:321-334.
79. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
80. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-76.
81. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869-75.
82. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
83. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.
84. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
85. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56.
86. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-6.
87. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.

88. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:993-6.
89. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophillymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005, 91:181-4.
90. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of allcause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:326-34.
91. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2013;17:670
92. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23:265-73
93. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47
94. Kidney function is inversely associated with coronary artery calcification in men and women free of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Kidney Int.* 2004 Nov;66(5):2017-21
95. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010 Jun 12;375(9731):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5. Epub 2010 May 17
96. Contrast media use in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:137-144. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.170. Epub 2016 Nov 9
97. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose: a cost-effective tool in primary

health care? Ozder A, Eker HH. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Aug 15;7(8):2292-7. eCollection 2014

98. The relationship between mean platelet volume and neutrophil/ lymphocyte ratio with inflammation and proteinuria in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017 Jan-Feb;28(1):90-94. Doi: 10.4103/1319-2442.198152
99. Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease. *Platelets*. 2015;26(2):143-7. doi: 10.3109/09537104.2014.890179. Epub 2014 Mar 28
100. S.G. Chu, R.C. Becker, P.B. Berger, et al., Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis, *J. Thromb. Haemost.* 8 (2010) 148–156
101. S. Karpatkin, Heterogeneity of human platelets. II. functional evidence suggestive of young and old platelets, *J. Clin. Invest.* 48 (1969) 1083–1087
102. Comparison of prognostic significance of mean platelet volume/platelet count with GRACE for long-term prognosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:335-340. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.082. Epub 2016 Nov 17
103. Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2011;22(8):557-66. doi: 10.3109/09537104.2011.584086. Epub 2011 Jun 30
104. Relation of platelet indices to severity of coronary artery disease in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Perfusion*. 2016 Apr;31(3):216-22. doi: 10.1177/0267659115594231. Epub 2015 Jul 15
105. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-95

- 106.** Requiem for a heavyweight: the demise of creatine kinase-MB. *Circulation*. 2008 Nov 18;118(21):2200-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773218.
- 107.** Relationship of MRI-determined infarct size and cTnI measurements in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem*. 2008 Mar;54(3):617-9. doi: 10.1373/clinchem.2007.095604.
- 108.** Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem*. 1997 Jun;43(6 Pt 1):976-82
- 109.** Relative lymphocyte count as a marker of progression of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014 Jul;46(7):1395-401. doi: 10.1007/s11255-014-0687-0. Epub