

**T.C**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**

**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Süheyla Güven Apaydın**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PROGNOZ VE  
PROGNOZA ETKİLİ FAKTÖRLER**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr . Subet Özerdem**

**İSTANBUL - 2006**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	3
KISALTMALAR.....	4
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	5
AMAÇ.....	13
HASTALAR VE YÖNTEM.....	14
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	38
TÜRKÇE ÖZET.....	48
İNGİLİZCE ÖZET.....	50
KAYNAKLAR.....	52

## **TEŞEKKÜR**

*Uzmanlık tezimi sunarken, başta İç hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Hasan Yazıcı olmak üzere eğitimime katkıda bulunmuş tüm değerli öğretim üyelerine, bu tez çalışmasını yöneten Sayın Doç. Dr. Süheyla Güven Apaydın 'a teşekkür ederim.*

*Ayrıca, başta Sayın Prof. Dr. Kamil Serdengeçti olmak üzere Nefroloji Bilim Dalı tüm öğretim üyeleri ve yardımcılara,*

*Tezim sırasında desteklerini ve yardımlarını gördüğüm Dr.Süleyman Coşgun ve Dr Tayfur Toptaş' a Poliklinik hemşiresi Sayın Nurgül Erdal Demir'e*

*Benim bugünlere gelmemi sabır, emek ve özveriyle sağlayan anneme, rahmetli babama,*

*Uzmanlık sürecimin bu en yoğun günlerinde bana destek veren eşime,*

*içtenlikle teşekkür ederim.*

**KISALTMALAR**

KBY	Kronik böbrek yetmezliği
GFD	Glomerül filtrasyon değeri
SDBY	Son dönem böbrek yetersizliği
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
ACEI	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
KKB	Kalsiyum kanal blokeri
RRT	Renal replasman tedavisi
RAAS	Renin anjiotensin aldosteron sistem
TGF	Transforming growth factor
NKF	Natioanal Kidney Foundation (Ulusal Böbrek Vakfı)
PTH	Paratiroit hormon
NYHA	Newyork Heart Association
EKG	Elektrokardiografi
SKB	Sistolik kan basıncı
DKB	Diastolik kan basıncı
OKB	Ortalama kan basıncı
İKH	İskemik kalp hastalığı
DM	Diabetes mellitus
Epo	Recombinant insan eritropoietini
TND	Türk Nefroloji Derneği
USRDS	United States Renal Data Sistem

## **GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER**

### **TANIM**

Kronik böbrek yetersizliği (KBY) ilerleyici bir böbrek hastalığı varlığında, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak tanımlanabilir (1). Kronik böbrek yetmezliği, mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine götüren pek çok etyolojik sebebi olan, patofizyolojik bir süreçtir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ise böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur. Üremi ise akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromu tanımlar. Akut hasarlanmayı takiben böbrek, fonksiyonlarını tekrar kazanabilir. Öte yandan, böbreğin kronik hastalıklarının %90 ından fazlası SDBY ile sonuçlanır (2).

### **PATOLOJİ:**

Kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) fizyopatolojisi altta yatan primer hastalığa özgü başlatıcı mekanizmalar içerir. Bunun yanında, iş gören kitlenin azalması sonucunda ortaya çıkan ve

ilerleyici bir özellik gösteren mekanizmalar da mevcuttur. Böbreğin iş gören kitlesinin azalması sağlam nefronlarda fonksiyon artışına ve hipertrofiye neden olur. Bu kompensatris hipertrofi, başlangıçta adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyona bağlıdır ve vazoaaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Glomerüler hiperfiltrasyon ise glomerül kapiller basıncı ile birlikte plazma akımının artması ile gerçekleştirilir. Sonuçta kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif değişikliklere yol açar ki bu da altta yatan hastalığa göre değişmeksizin glomerüllerde skleroza neden olur (2). Çalışmalar glomerül sklerozunun gelişiminde belirli evrelerin varlığını göstermiştir. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon oluşur; bunu ikinci evrede mezengial proliferasyon takip eder ve nihayet üçüncü evrede ise glomerül sklerozu ve fibrozisi meydana gelir.(1) Sağlam kalan nefronların fonksiyonlarını azaltan bu patolojik yol, altta yatan hastalık aktivitesini yitirse bile devam eder. Bu fizyopatolojik mekanizmada renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu önemli rol oynar. İntrarenal RAS sistemi aktifleşerek hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de ardından gelişen maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. RAAS aktivasyonunun uzun süreli bu maladaptif etkileri, kısmen, transforme edici büyüme faktörü (transforming growth faktör- $\beta$ -TGF- $\beta$ ) gibi büyüme faktörleri ile oluşturulur (2).

KBY nin tüm formlarında erken fazda böbrek rezervi kaybı olur. Böbrek fonksiyonu tamamen normal olan birinde böbreklerin aşırı proteinüriye maruz kalması halinde glomerül filtrasyon değeri (GFD) %20-30 arttırılabilir. Böbreğin rezerv kaybının erken döneminde bazal GFD normal olur, hatta yükselebilir. Fakat protein yüküne uzun süre maruz kaldığında beklenen GFD yükselmesi olmaz (2).

GFD nin düştüğünün göstergesi olarak serum üre ve kreatinin seviyesi yükselse bile GFD normalin %30 una düşmediği sürece hastalar asemptomatik kalabilir. Bununla beraber, çok dikkatli bir şekilde yapılan muayenede, genellikle, böbrek yetmezliğinin erken klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkarılabilir. Bunlar noktüri, hafif anemi, hafif güç kaybı, iştah azalması ve erken beslenme bozukluklarıdır. Laboratuvar da ise kalsiyum ve fosfor anormallikleri görülebilir. GFD %30 altına düştüğü zaman klinik belirtiler artar, böbrek yetmezliği ilerledikçe klinik tablo ağırlaşır ve biyokimyasal anormallikler gelişir. Örneğin idrar yolları, solunum ve gastrointestinal sistem (GIS) enfeksiyonları, kontrolsüz hipertansiyon, hipovolemi, nefrotoksik ilaç kullanımı, radyokontrast ajanlarının nefropatisi gibi durumlarda hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliği hızla ilerleyebilir (2).

İlerleyici böbrek parankim hastalığında olası komplikasyonları tahmin ederek önlem almak ve tedaviyi

planlamak için “Evreleme” yöntemi kullanılır.Ulusal Böbrek Vakfının (NKF) önerdiği evreleme tablo 1 de verilmiştir (3.).

**Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri**

EVRE	TANIM	GFD(ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya artmış GFH ile böbrek hasarı	≥90
2	Hafif derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	30-59
4	Ağır derecede GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	15-59
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

İlerleyici böbrek hasarı sonucunda GFD normalin %10-5 ine düştüğünde, artık SDBY gelişmiştir ve hayatın devam etmesi için RRT zorunludur (3).

#### ETYOLOJİ

Özellikle son 20 yılda SDBY nin insidensinde dramatik bir artış olmuştur. Bunun yanında KBY nin etyolojisinde ise göreceli bir değişim yaşanmıştır. Geçmişte KBY ye götüren en sık sebebi glomerülonefritler iken günümüzde ise toplumlara göre değişiklik göstermekle beraber (Tablo 2) en sık neden diabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Etyolojideki bu

değişikliğin nedeni glomerülonefritlerin daha efektif tedavisi ve korunması veya özellikle diyabetli ve hipertansiyonlu hastalarda mortalitenin azalmış olmasıdır. Genellikle ömrün uzaması ve erken kardiovasküler mortalitenin azalması KBY li hastaların ortalama yaşını arttırmıştır. Yaşlılarda KBY nin en sık sebebi hipertansiyondur. İlerlemiş KBY hastalığı olan pek çok vakada ise etyoloji tespit edilemez (2).

**Tablo 2. Bölgelere Göre KBY Etiyolojisi**

Hastalık %	Avrupa (4)	A.B.D (5)	TÜRKİYE (6)
Diabetes mellitus	12	44,9	23,1
Hipertansiyon	10	26,8	19,8
Glomerülonefritler	25	8,8	16,3
Kistik böbrek hastalığı	8	2,3	5,3
Ürolojik nedenler	19	1,7	5,7
Diğer nedenler	11	11,1	11,5
Etyolojisi belirsiz	15	4,8	18,3

#### RİSK FAKTÖRLERİ

Böbreği parankim hastalıklarında KBY ortaya çıkışını ve SDBY ilerlemesini kolaylaştıran bazı risk faktörleri vardır. Bunlar tablo 3 de gösterilmiştir (7)

**Tablo 3. KBY Ortaya Çıkışı ve SDBY İlerleyişine Etkili Faktörler**

• İleri yaş	• İnsülin direnci
• Etnik köken ve ırk	• Anemi
• Cinsiyet	• Proteinuri
• Düşük sosyoekonomik düzey	• Yüksek kan basıncı
• Sigara içmek	• Tıbbi bakım yetersizliği
• Alkol alışkanlığı	• Yoksulluk
• Aile öyküsü	
• Analjezik bağımlılığı	
• Uyuşturucu alışkanlığı	
• Kurşun ve diğer ağıt metallere maruziyet	
• Oksidatif stres	
• Hiperlipidemi	

#### KOMPLİKASYONLARI:

KBY nin komplikasyonlarından birisi su ve elektrolit metabolizmasının bozulmasıdır. Böbrek yetmezliğinin ileri evrelerine kadar serbest su klirensi korunmuş olmasına rağmen KBY li hastaların idrarı dilüye etme ve konsantre etme yetenekleri bozulmuştur . Bu yüzden KBY li hastalara bol su verilmemeli ve aynı zamanda hastalar susuz bırakılmamalıdır. Bol su verilmesi su intoksikasyonu yapabilir. Susuz kaldıklarında ise çok çabuk dehidratasyon gelişir.

Vücutta potasyum dengesini böbrekler kontrol ettiği için, özellikle idrar miktarının günlük 500 cc altına düştüğü

durumlarda hiperpotasemi gelişir. Böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde genellikle böbrekten sodyum (Na) kaybı olur, sıkı tuz diyeti uygulanan hastalar hiponatremi ile karşımıza gelebilir. Ama KBY ilerledikçe sodyum tutulumu artar.

İleri evredeki KBY li hastalarda Hidrojen (H) iyon sekresyonu azaldığı için titre edilen asit yapımı ve atılımı bozular, ayrıca bu hastalarda bikarbonat, Na ve klor (Cl) geri emilimi de azalır. Sonuç olarak kronik metabolik asidoz gelişir.

Hiperfosfatemi KBY de kemik hastalığına gidişin ilk basamağını oluşturur. GFD deki küçük azalmalarda bile fosfat tutulumu başlar, ama özellikle GFD<20 ml/dk olduğu zaman hiperfosfatemi gelişir. Bu artan fosfat böbrekten kalsitriolün üretimini ve plazmada iyonize kalsiyum seviyesini azaltarak PTH sekresyonunu dolaylı olarak arttırır. Nefron kitlesinin azalması ve hiperfosfatemiye kalsitriolün sentezinin bozar, düşük kalsitriol düzeyi hem serum kalsiyumun düşürerek dolaylı hem de doğrudan PTH sekresyonunun artmasına neden olur. Hipokalsemi kalsitriolün azalması, fosforun artması ve PTH direnci ile oluşabilir. Sonuç olarak PTH artarak KBY li hastalarda yüksek dönüşümlü üremik kemik hastalığı oluşur ( 1). KBY hastalarının önemli bir kısmında hipertansiyon mevcuttur. Hipertansiyon, anemi ve vücutta sıvı yüklenmesine bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi ve konjestif kalp yetmezliği sık olarak görülür. KBY ve SDBY hastalarında en sık ölüm sebebi kardiovasküler hastalıklardır (2,8).

KBY li hastaların çoğunda normositik, normokrom anemi mevcuttur, bu durum genellikle GFD<30 ml/dk olduğu zaman görülür. KBY li hastalarda aneminin esas nedeni eritropoietin üretiminin yetersiz olmasıdır. Ayrıca, KBY li hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama diyatezi de mevcuttur (2) .

KBY de, ayrıca, gastrointestinal, dermatolojik, nörolojik bir çok komplikasyon ortaya çıkabilir (2)

### PROGNOZ

KBY hastalarının çoğu kaçınılmaz olarak SDBY liğine ilerlerler. Son döneme gidişi etkileyen bir çok faktör vardır. Bunlar, yaş, cinsiyet, KBY evresi, primer hastalık, hipertansiyon, aneminin şiddeti, hiperlipidemi, diyet, proteinüri, nefrotoksik ilaç kullanımı, enfeksiyon, ACEİ VE AARB kullanımı, fosfor tutulumu ve sigara kullanımı olarak sayılabilir.

Son dönem renal yetmezliğine gidişi yavaşlatmak için,

- 1-Protein kısıtlı diyet uygulanmalı.
- 2-Etkili bir antihipertansif tedavi sağlanmalı
- 3-Anemi htc %33-36 olacak şekilde tedavi edilmeli.
- 4-Hiperlipidemi tedavisi yapılmalı.
- 5-Fosfor retansiyonu önlenmeli.
- 6-Metabolik asidoz önlenmeli
- 7-Nefrotoksik ilaç kullanımından sakınılmalı
- 8-Dehidratasyon engellenmelidir (8).

## **AMAÇ**

İlerleyici böbrek hasarı yaparak kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanan hastalıklarının sıklığı ve yaygınlığının artması ve son dönem tedavi seçeneklerinin yüksek maliyetleri nedeniyle kronik böbrek yetmezliği önemli bir toplumsal sağlık sorunu olmaktadır. Bu çalışmada nefroloji polikliniğinde takip edilen kronik böbrek yetmezliği tanısı konulmuş hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine gidişini kolaylaştıran etmenlerini belirlemek ve komplikasyonların hastalığın gidişine katkısını ortaya koymak amaçlanmıştır.

## YÖNTEM VE HASTALAR

1994-2004 tarihleri arasında ya doğrudan polikliniğe başvurmuş ya da serviste yattıktan sonra polikliniğe başvurmuş, en az bir yıl takip edilmiş, 15 yaşın üstünde, ilerleyici böbrek hastalığı olan ve Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) sınıflamasına göre (3) böbrek fonksiyonları Evre 2,3,4 ve 5 düzeyinde olan hastalar çalışmaya alındı.

**Aşağıdaki hastalar ise çalışma dışı tutuldu;**

1. Polikliniğe başvurduğunda 15 yaşın altında olanlar
2. Bir yıldan az takip edilmiş veya bir içinde takipten çıkmış yeni tanılı KBYli hastalar,
3. İlk yıl içinde herhangi bir renal replasman tedavisine başlananlar,
4. Gebelikle birlikte kronik böbrek yetmezliği olanlar,
5. Tümörü olan ve/veya malignitesi nedeniyle beklenen ömrü azalanlar,
6. Başvurduklarında NYHA Evre 3-4 kalp hastalığı ( 9) ,
7. Başvurduklarında serebrovasküler olay sekeli olanlar.

Hastalara ait veriler geriye dönük olarak poliklinik dosyalarından derlendi. Hastaların poliklinik kontrolleri uzun bir dönemde ve farklı kişiler tarafından yapıldığı için verilerin standardizasyonunu sağlamak için, yukarıdaki kurallardan başkaca aşağıdaki kriterlere uygun olan dosyalar değerlendirmeye alındı.

- İlk muayenelerinde öyküsü alınmış, tam fizik muayenesi yapılmış ve böbrek fonksiyon testleri, idrar tahlili ve eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar belirlenmiş;
- En az yılda üç kez kontrol edilmiş, her kontrolünde vital bulgular ve biyokimya bakılmış olması;
- Yıllık kreatininin artışı 1mg/dl nin üzerinde olanlar için en az iki kez, altında olanlar için yılda bir kez 24 saatlik idrar biriktirilerek kreatininin klirens tayini yapılmış veya dosyadaki verilerle için **Cockroft-Gault formülü**  $[(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)} / \text{Plazma kreatininini} \times 72 \text{ (x Kadınlar için } 0,85)]$  ile aynı sayıda kreatininin klirensin hesaplanabilmesi;
- Anemisi olanlarda demir depolarının araştırılmış olması,
- En az yılda bir kez olması yeterli sayılarak PTH nun tayini, EKG değerlendirilmesi, telekardiyografi ve böbrek ultrasonografi çekilmesi gerekli görüldü.

Alta yatan hastalık, eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonların tanımında aşağıdaki kriterlere uyuldu.

**Alta yatan hastalık:**

Demografik verilerden sonra primer hastalıklar 4 ana gruba ayrılarak istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

**-Glomerül hastalığı:** Primer veya sekonder glomerülofritler, amiloidoz, kongenital glomerül hastalıklarına bağlı KBY

**-Hipertansiyon:** Primer veya renovasküler hipertansiyona bağlı KBY

**-Diyabet:** Tip 1 veya Tip 2 Diabetes mellitusa bağıli diyabetik nefropati sonucu gelişen KBY

**-Diğer:**Diğer tüm tanılara bağıli olan ve etiyolojisi bilinmeyen KBY, olarak alındı.

### **Proteinüri**

**Anlamli proteinüri:** Günlük 500 mg ve üzerinde olan proteinüri anlamli proteinüri olarak kabul edildi.

**Nefrotik proteinüri:** Normal glomerül filtrasyonu varlığında günlük 3,5 gr/1, 73 m<sup>2</sup> vücut yüzeyi nefrotik sınırlarda proteinüri olarak alındı (10).

### **Hipertansiyon:**

Hasta polikliniğe baş vurduğunda sistolik kan basıncı (SKB)  $\geq 140$  mmHg veya diyastolik kan basıncı (DKB)  $\geq 90$  mmHg ise veya antihipertansif ilaç alıyorsa hipertansiyonlu olarak kabul edildi. İlk 6 aydaki SKB ve DKB ortalamalarına göre ortalama arter basıncı (OAB=  $[(SBK-DKB)/3]+DKB$ ) 107 mmHg ve daha yüksek ise kontrolsüz hipertansiyon tanısı konuldu (11).

**İskemik kalp hastalığı:** Hastanın öyküsü ile beraber istirahat EKG bulgusu veya pozitif eforlu EKG ile,

veya miyokard sintigrafisi, koroner anjiografi gibi ileri, yöntemlerle tanı konulmuş olması kabul edildi.

**Diabetes mellitus:** Diyabetik nefropati olmayan hastada iki kez açlık kan şekerinin 126 mg/dl'den yüksek saptanması ile tanındı.

**Hiperparatiroidi:** Evre ve İntakt PTH düzeyine göre karar verildi (tablo 1) (3)

**Anemi:** Her iki cins için hb değeri 12 gr/dl ve hct % 36 nın altında ise anemi olarak kabul edildi.

**Tablo 1. KBY de İntakt PTH Değerinin Evrelere Göre Düzeyi**

<b>Evre</b>	<b>Olması gereken iPTH değeri pg/ml</b>
Evre 2	35-70
Evre 3	35-70
Evre 4	70-110
Evre 5	150-300
Ağır hiperparatiroidi (tüm evreler)	> 650
Rölatif hipoparatiroidi	Evre alt sınır değerinin altı

**Prognoz ve Sağkalım:** Prognozu belirlemek ve böbrek sağkalımını hesaplamak için izleme dışında almış hastalar telefonla aranarak sonlamın noktalarına göre durumları öğrenildi. Hastaların biyokimyasal verilere dayanan verileri için ilk 5 yıllık sonuçlar, sağkalım hesaplamaları için 10 yıllık izleme süresi çalışmaya alındı.

**Sağkalımı hesaplamak için hasta takibinin sonlanım noktaları**

**Primer sonlanım:** Son dönem böbrek yetmezliği gelişerek hemo-periton diyalizine başlamak (veya AV fistül açılması veya periton kateteri yerleştirmek) veya hastanın kronik böbrek yetmezliği veya komplikasyonlarına bağlı ölmesi,

**Sekonder sonlanım:**GFD (Kreatininin klirens olarak) DM lerede 15 ml/dk nın , DM olmayanlarda ise 10 ml/dk nın altına indikten sonra hastanın izlemeden çıkması veya hastanın daha önce izlemeden çıkması veya kronik böbrek yetmezliği dışı bir nedenden ölmesi (kaza, intihar vb...). olarak alındı.

### **İstatistiksel analiz**

Bu verilere bilgisayara kaydedilerek SPSS10.0 programı ile sürekli değişkenler Student's t testi ve one-way ANOVA ile; süreksiz değişkenler ki-kare testi, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon analizi araştırıldı. Hasta sağkalımları için Kaplan-Meier sürvi analizi kullanıldı. Etmenlerin allogreft sağkalımına etkisini log.rank metodları ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar ortalama değer  $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde verildi. Dağılımın geniş olduğu verilerde ortalama değer  $\pm$ standart hata (SE) hesaplandı.  $p < 0.05$  ise farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

## **BULGULAR**

1994-2005 yılları arasında nefroloji polikliniğine kayıtlı 7000 dosyayı retrospektif olarak incelendi ve kronik böbrek yetmezliği olarak kaydedilmiş 600 dosyadan kriterlere uygun olan 228'i (% 38) çalışmaya alındı.

### **Demografik veriler**

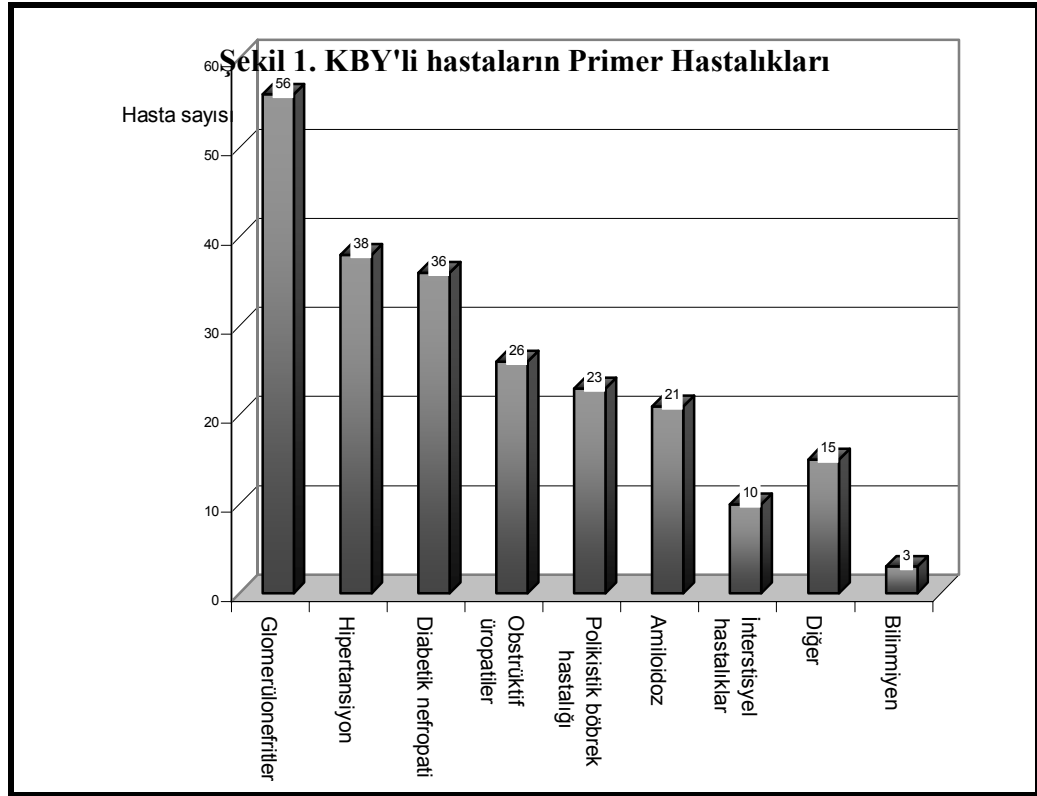
Bu hastalar KBY tanısı konulduktan sonra bir ay (medyan) içinde polikliniğe başvurmuşlardı ve başvuru sırasında hastaların çoğunluğu NFK Evre 3 ve 4 de bulunuyordu. Erkek hastalar biraz daha fazlaydı. Bu 228 hastanın klinik özellikleri Tablo 1. de verilmiştir.

Hastaların primer hastalıklarına bakıldığında ise en sık nedenin glomerül hastalıkları olduğu (% 24,6) bunu hipertansiyon (% 16,6) ve diabetik nefropatinin (% 15,8) takip ettiği görüldü (Şekil 1).

Evrelere göre demografik verilere bakıldığında ise erkek hastaların erken evrelerde, kadınların ise ileri evrelerde başvurduğu görüldü. Evreler ilerledikçe böbrek fonksiyonları bozulmasına rağmen albümin düzeyinin değişmediği; intakt PTH artışının ise anlamlı olmadığı, saptandı(Tablo 2).

**Tablo 1. KBY li Hastaların İlk Başvuru Sırasındaki Klinik Özellikleri**

<b>Parametre</b>	<b>Ortalama değer (<math>\pm</math> SD)</b>	<b>%</b>
Yaş	47,8 $\pm$ 16,4	
Cins (K/E)	100/128	43,9/56,1
Primer hastalık takip süresi (Ay)	55,6 $\pm$ 33	
KBY başlangıcı (Ort $\pm$ SE)	1 2,2 $\pm$ 2,3	
Poliklinik takip süresi(Ay)	38,7 $\pm$ 28	
Başlangıç kreatininin mg/dl	2,6 $\pm$ 1	
Başlangıç kreatininin klirens ml/dk	33,7 $\pm$ 18,4	
İntakt PTH pg/ml	252 $\pm$ 229	
Anemi (n)	132	57,9
Hematokrit (%)	34 $\pm$ 5	
Proteinüri (n)	112	49
Proteinüri gr/gün	3,5 $\pm$ 3,4	
NKF'ye göre evreleme		
Evre 2	29	12,7
Evre 3	112	49,1
Evre 4	59	25,9
Evre 5	28	12,3



**Tablo 2. Evrelere Göre Hastaların Klinik Özellikleri**

	<b>Evre 2 (n:29)</b>	<b>Evre 3 (n:112)</b>	<b>Evre 4 (n:59)</b>	<b>Evre 5 (n:28)</b>	<b>p</b>
Ort. Yaş	43,7±16,7	48,3±16	49,2±16,5	46,6±16,4	0.595
K/E	9/29	42/70	34/25	15/13	<b>0.029</b>
SKB mmHg	145±23	144±28	144±28	150±28	0.729
DKB mmHg	87±14	87±17	86±17	92±18	0.478
Kreatininin mg/dl	1,8±1	2,2±0,6	3±1	3,6±1,3	<b>0.000</b>
K.klirens ml/dk	67,6±20	39±8,9	24,5±5,6	14,6±2,3	<b>0.000</b>
Hct %	35±4	35±4,9	32,5±5,4	32,2±4,4	<b>0.003</b>
Alb gr/dl	3,5±0,8	3,6±0,9	3,9±0,6	3,9±0,8	0.113
iPTH pg/ml	93,3±75	206±180	297±218	349±159	0.290
CaXP	38±9	35±8	41±11	41±9	<b>0.002</b>

Hastalar polikliniğe başvurduklarında, primer hastalıkları dışında, % 53 ünde hipertansiyon, % 13 ünde iskemik kalp hastalığı, % 5 inde diabetes mellitus saptanmıştı. Eşlik eden hastalıklar açısından evreler arasında fark yoktu (tablo 3). Başvuru sırasında ortalama kan basıncı 107 mmHg dan daha yüksek, kan basıncı iyi kontrol edilemeyen hasta sayısı 111 (% 48, 7) olup Evre 2 de hastaların % 44,8'i (n:13) , Evre 3 de % 47,3' si (n: 53), Evre 4 de % 47,6' sı (n:28), Evre 5 de ise % 61 ini (n:17) oluşturuyorlardı. Anemi ise evre 4 ve evre 5 de daha sık görülmüştü.

Erkek hastalarla kadın hastalar karşılaştırıldığında kreatinin düzeyleri benzer olmakla birlikte kreatininin klirensin ve hematokritin kadın hastalarda daha düşük bulundu (Tablo 4). Altta yatan hastalık açısından ise cinsler arasında fark yoktu (Şekil 2).

**Tablo 3. Evrelere Göre Eşlik Eden Hastalıklar**

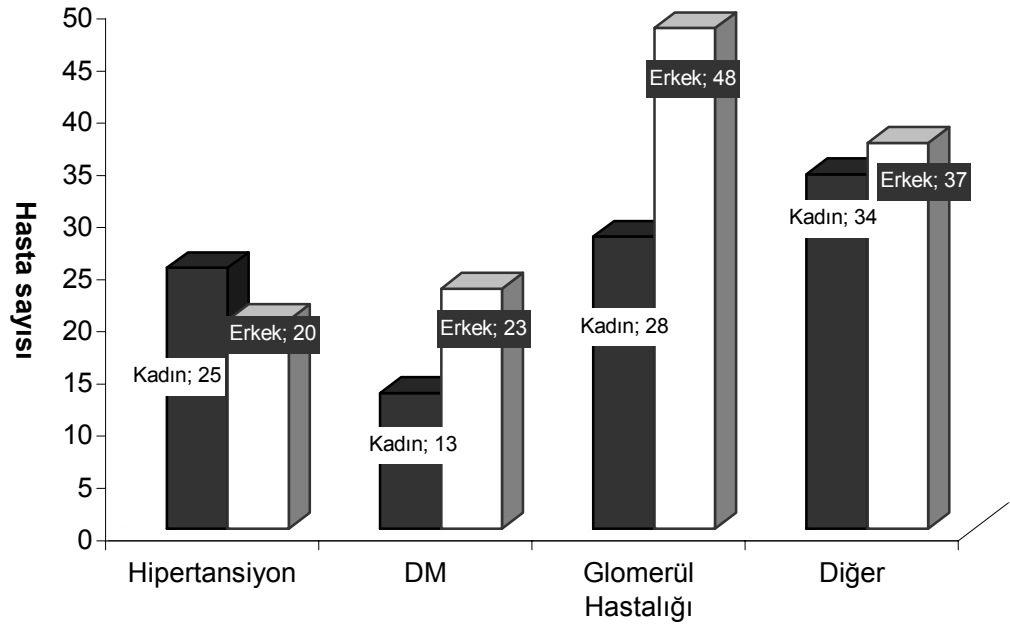
	<b>Evre2</b>	<b>Evre3</b>	<b>Evre4</b>	<b>Evre5</b>	<b>p</b>
	<b>(n:29)</b>	<b>(n:112)</b>	<b>(n:59)</b>	<b>(n:28)</b>	
HT (n: 121)	20	57	29	15	0.435
IKH (n: 30)	6	13	8	3	0.908
DM (n:11)	1	7	3	-	0.424
Anemi	13	58	41	20	<b>0.010</b>
<b>Toplam</b>	<b>27</b>	<b>77</b>	<b>40</b>	<b>18</b>	

**Tablo 4. Hastaların Cinsiyetlerine Göre İlk Klinik Bulgular**

	<b>Kadın (n:100)</b>	<b>Erkek (n: 128)</b>	<b>p</b>
<b>Ortalama Yaş</b>	48±15	47,8±17	0.896
<b>Hipertansiyon</b>	47	76	0.685
<b>KontROLSÜZ HT*</b>	57	55	0.060
<b>İKH</b>	9	21	0.070
<b>Ort. SKB mmHg</b>	144±27	147±28	0.388
<b>Ort. DKB mmHg</b>	86±16	90±17	0.129
<b>Ort Proteinüri gr/gün</b>	3,4±0,5	3,5±0,5	0.879
<b>Proteinüri (n)</b>	44	68	0.660
<b>Ort Kreatinin mg/dl</b>	2,7±1	2,5±1	0.120
<b>Ort K.klirens ml/dk</b>	26,3±11,6	38,5±21	<b>0.000</b>
<b>Ort Hct %</b>	32,4±4,9	35,5±4,8	<b>0.000</b>
<b>Ort Alb gr/dl</b>	3,7±0,8	3,7±0,8	0.676
<b>Ort iPTH pg/ml</b>	231±138	268±60	0.621
<b>Ort CaXP mg<sup>2</sup>/dl</b>	37±4	37±9	0.729

\* Primer hastalığı HT olan hastalar da dahil edilmiştir.

## Şekil 2. Cinsiyete Göre Altta Yatan Hastalık



### Böbrek fonksiyonları

İlk beş yıl için yıllık ortalama kreatininin klirens kaybı -2,06 ml/dk idi. En fazla kreatininin klirens kaybı dördüncü yılda olmuştu (tablo 5 ).

**Tablo 5. Takip Süresince Yıllara Göre Kkl Kaybı**

	Ortalama Kkl (ml/dk) kaybı ( $\pm$ SE)
Birinci yıl	-1,47 $\pm$ 1,4
İkinci yıl	-2,44 $\pm$ 1,4
Üçüncü yıl	-1,67 $\pm$ 1,5
Dördüncü yıl	-3,69 $\pm$ 2
Beşinci yıl	-1,04 $\pm$ 2,7
<b>Ortalama</b>	<b>-2,06 <math>\pm</math>0,5</b>

Kadınlar, glomerül hastalığı olanlar, erken evrede başvuranlar, proteinürisi olanlar ve kan basıncı kontrol altında olmayanlarda yıllık kreatininin klirens kaybının daha fazla olduğu bulundu, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 6 ).

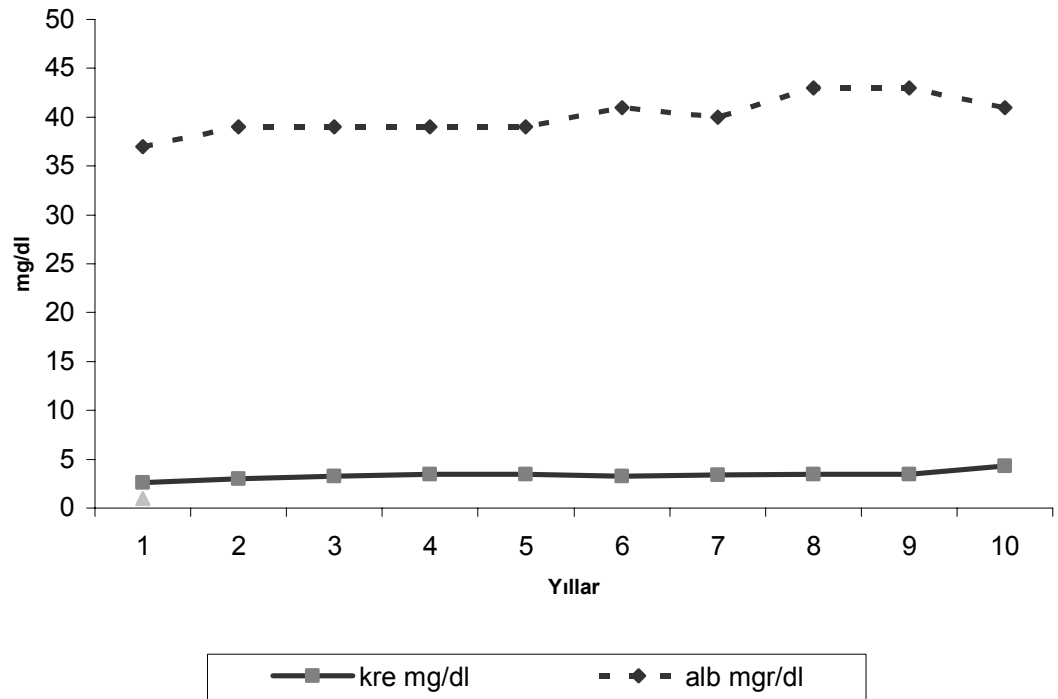
**Tablo 6. Çeşitli Faktörlere Göre Kreatinin Klirens kaybı**

<b>Parametreler</b>	<b>Yıllık ortalama Kkl (ml/dk) Kaybı (Ortalama±SE)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	-3,3±1,3	0.121
Erkek	-0,5±1,3	
<b>Primer Hastalık</b>		
Hipertansiyon	-2,3 ±2,9	0.249
Glomerül hst	-10,8±8,5	
Diabetik nefropati	-7,7 ± 3,3	
Diğer	-4,3±5	
<b>Evreler</b>		
Evre 2	-7,6±2,9	0.065
Evre 3	-2,1±1,4	
Evre 4	-0,1±1,4	
Evre 5	-0,9±2	
<b>Proteinüri</b>		
Var	-3,7±1,4	0.085
Yok	-0,5±1,2	

<b>Hipertansiyon</b>		
Yok	-0,2±1,6	0.438
Kontrollü	-1,5±2	
Kontrolsüz	-3±1,4	

Takip sırasında serum kreatininindeki artışa rağmen serum albümin düzeyinde azalma izlenmedi (Şekil 3 )

**Şekil 3. Yıllara Göre Serum Kreatinini ve Albümin**



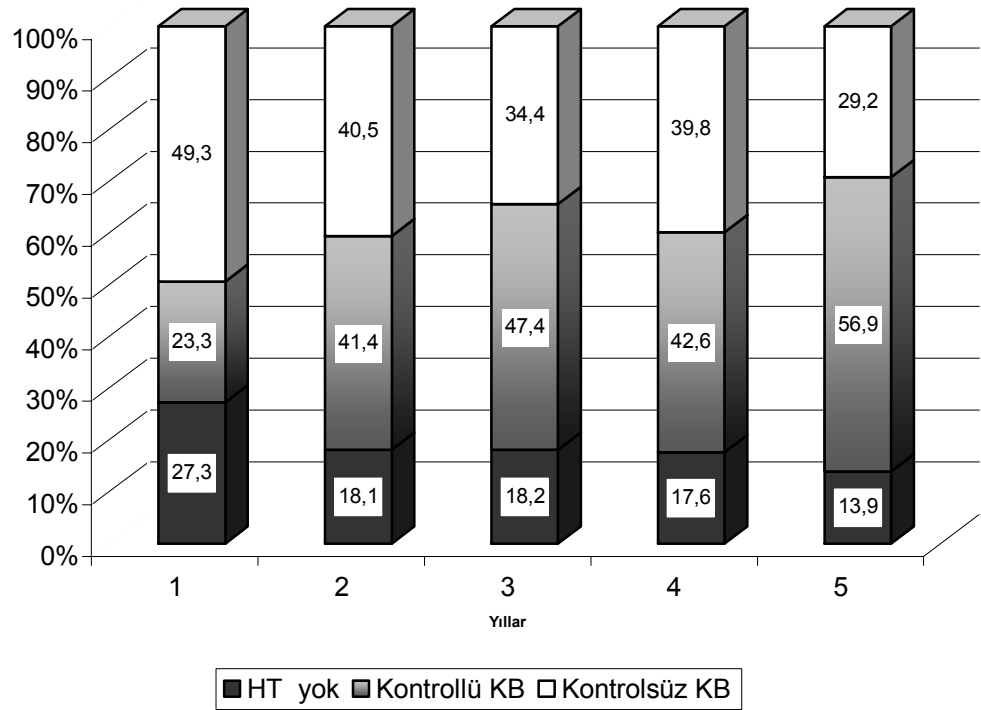
### **Komplikasyonlar**

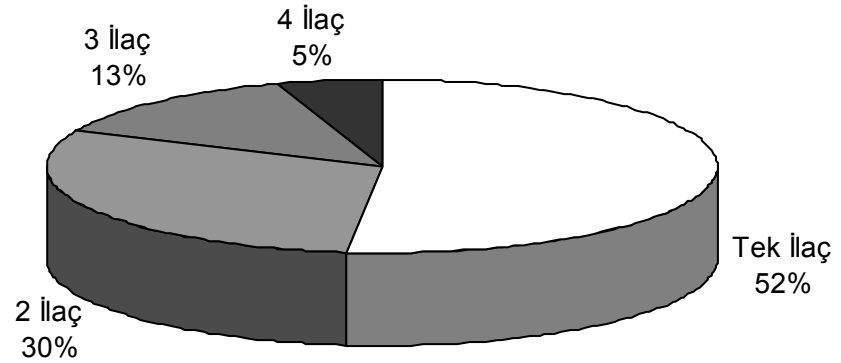
İlk muayenede hastaların % 27,3 ünde kan basıncı normal sınırlarda bulunurken % 23,3 ünde kontrollü, % 49,3 ünde ise kontrol altında olmayan hipertansiyon saptanmıştı. Yıllar ilerledikçe hipertansiyonu olmayan hasta oranı azalmıştı. Aynı

zamanda kötü kontrol edilen hipertansiyonlu hastalarda da bir azalma mevcuttu (Şekil 4).

Hastaların ,% 35,1 kalsiyum kanal blokeri (KKB), % 28,9 u ACEİ, % 21,5 diüretik, % 14,5 u alfa bloker, % 12,7 si beta, % 7,5 i ARB (Anjiotensin reseptör blokeri), ve % 2,6 sı alfa metil dopa tedavisi altındaydı. En sık tekli ilaç tedavisi (% 52) kullanılmaktaydı (Şekil 5)

Şekil 4. Yıllara Göre Hipertansiyon



**Şekil 5. Hastaların Kullandıkları Antihipertansif İlaç Sayısı****Hiperparatiroidi**

Hastalar başvurduklarında hastaların % 38 inde hiperparatiroidi saptanmıştı. Evrelerine göre hiperparatiroidi varlığı tablo da gösterilmiştir.

**Tablo 2. Evrelere Göre iPTH düzeyi ve Renal Osteodistrofi**

	Ort. iPTH pg/ml	Hiperparatiroidi	Rölatif hipoparatiroidi
<b>Evre 2</b> <b>n:29</b>	57,3±27	7	7
<b>Evre 3</b> <b>n:112</b>	189,6±78,3	24	11
<b>Evre 4</b> <b>n:59</b>	297±218	45	5
<b>Evre 5 n:</b> <b>28</b>	348,6 ±229	11	10

Ayrıca beş yıllık takip sırasında 54 hastada da (yıllara göre, sırasıyla 21,8,7,8,10 hasta) evresine göre yüksek PTH değeri saptanmıştı.

### **Anemi**

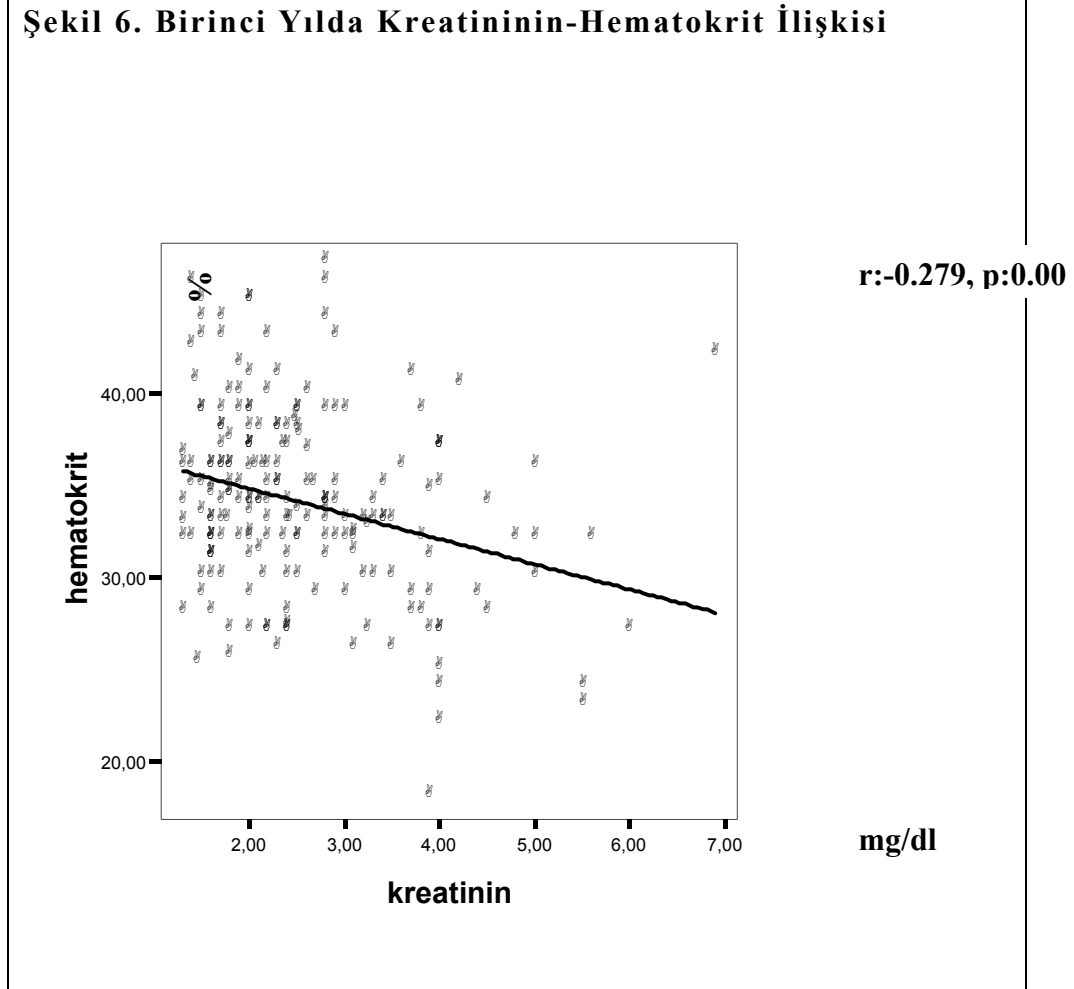
Poliklinikte izlenmeye başladıklarında Evre 2 deki hastaların % 44,8 inde, Evre 3 dekilerin % 51,9 unda, Evre 4 dekilerin % 69,5 inde, Evre 5 dekilerin ise % 71,4 inde anemi vardı.

**Tablo 3. Yıllara Göre Anemi Sıklığı ve Epo Kullanımı**

	<b>Anemili hasta sayısı</b>	<b>%</b>	<b>Epo kullanan (n)</b>
<b>Birinci yıl n: 228</b>	145	63,6	6
<b>İkinci yıl n: 192</b>	122	63,5	14
<b>Üçüncü yıl n:149</b>	93	64,2	10
<b>Dördüncü yıl n:104</b>	70	67,3	12
<b>Beşinci yıl n: 67</b>	43	64,2	8

Anemili hasta oranının yıllar içerisinde değişmediği ve KBY li hastalarda rh-eritropoietin (Epo) kullanımının sık olmadığı görülmüştür. Yıllara göre anemi ve Epo kullanımı tablo 8 de verilmiştir.

Birinci yılda hematokrit düzeyi ile kreatininin arasında negatif yönde, zayıf ama anlamlı bir ilişki vardı (şekil 6 )



Yıllara göre hct ve kreatinin ilişkisine bakıldığında takip süresince bu negatif ilişkinin sürdüğü görüldü (tablo 9).

**Tablo 4. Serum Kreatinini ve Hematokrit İlişkisi**

	<b>Hct %</b>	<b>Kreatininin mg/dl</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>İkinci yıl</b>	34±5	3±1,5	-0.454	<b>0.000</b>
<b>Üçüncü yıl</b>	33,5±6	3,5±2,6	-0.429	<b>0.000</b>
<b>Dördüncü yıl</b>	32,9±5,7	4,3±4,1	-0.473	<b>0.000</b>
<b>Beşinci yıl</b>	34±5,9	3,5±1,9	-0.343	<b>0.005</b>

**Prognoz**

Hastaların 64' ü (% 28 ) halen KBY tanısı ile takip edilirken, biri (% 0,5) KBY komplikasyonu ile ölmüş, 129 unda ( % 56,5) ise SDBY gelişmiş, 32 si (% 14) takipten çıkmış ve iki hastada (%1) KBY dışı bir nedenle ölmüştü.

Evre 2 deki hastaların % 41,4 ü halen izlenirken % 51,7 sinde SDBY gelişmiş iken Evre 3 de bu oranlar % 38,4 ve % 41 , Evre 4 ise % 13,6 ve % 78 ve Evre 5 de % 12,5 ve 78,6 olarak bulunmuştur. Evrelere göre sonlanım noktaları ise tablo 10. de verilmiştir.

**Tablo 5. Evrelere Göre Sonlanım Noktaları**

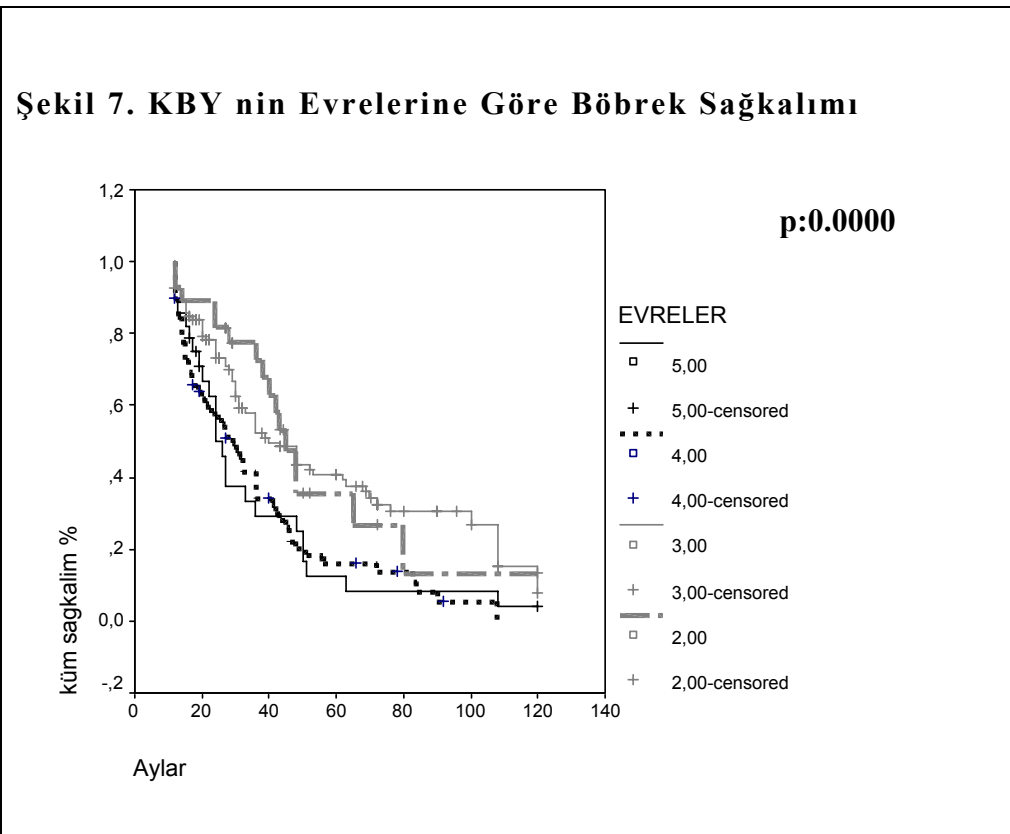
<b>Evreler</b>	<b>İzlemede</b>	<b>KBY ile ölen</b>	<b>SDBY</b>	<b>İzlemeden çıkan</b>	<b>KBY dışı ölüm</b>
<b>2 (n:29)</b>	12		15	2	
<b>3</b>	43	1	46	20	2

<b>(n:112)</b>					
<b>4 (n:59)</b>	8		46	5	
<b>5 (n: 28)</b>	1		22	5	
<b>Toplam</b>	64	1	129	32	2

Yıllara göre bakıldığında, takip altındaki KBY li hastaların bir yılda, kümülatif olarak, ortalama % 47 sinde SDBY geliştiği bulundu.

### Sağkalım

**Evrelere göre** sağkalım hesaplandığında Evre 2 de iken polikliniğe başvuran hastaların en iyi böbrek sağkalımına sahip oldukları görüldü (Şekil7 ve tablo11).



**Tablo 6. Evrelere Göre Böbrek Sağkalımı**

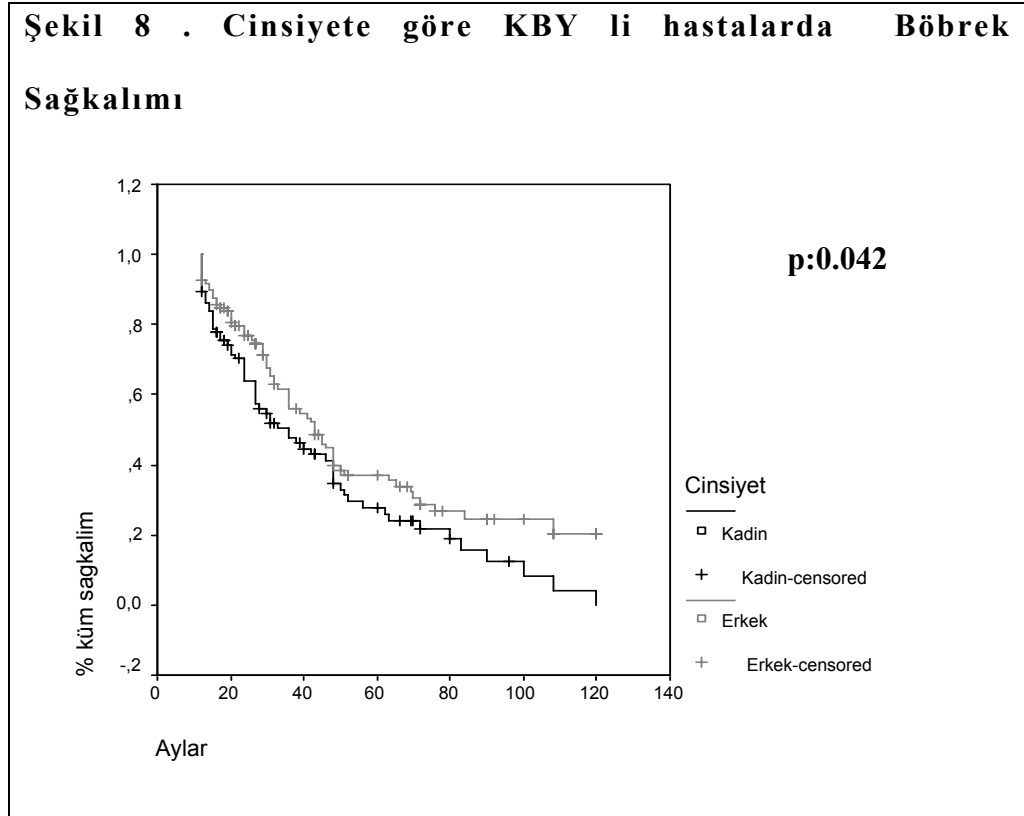
<b>Kümülatif sağkalım %</b>	<b>Evre 2</b>	<b>Evre 3</b>	<b>Evre 4</b>	<b>Evre 5</b>	<b>p</b>
Bir yıllık	92,9	92,7	89,8	89,3	0.865
3 yıllık	72,6	52,2	34	29,2	<b>0.012</b>
5 yıllık	26,6	40,7	16	12,5	<b>0.000</b>
7 yıllık	13,3	30,3	8,4	8,3	<b>0.000</b>
10 yıllık	13,3	7,7	5,5	4,3	<b>0.000</b>

**Cinsiyete göre**

On yıllık sağkalıma bakıldığında kadın hastaların erkeklerden daha düşük böbrek sağkalımına sahip olduğu görüldü (Tablo 12, şekil 8 ).

**Tablo 12. Cinsiyete Göre Böbrek Sağkalımı**

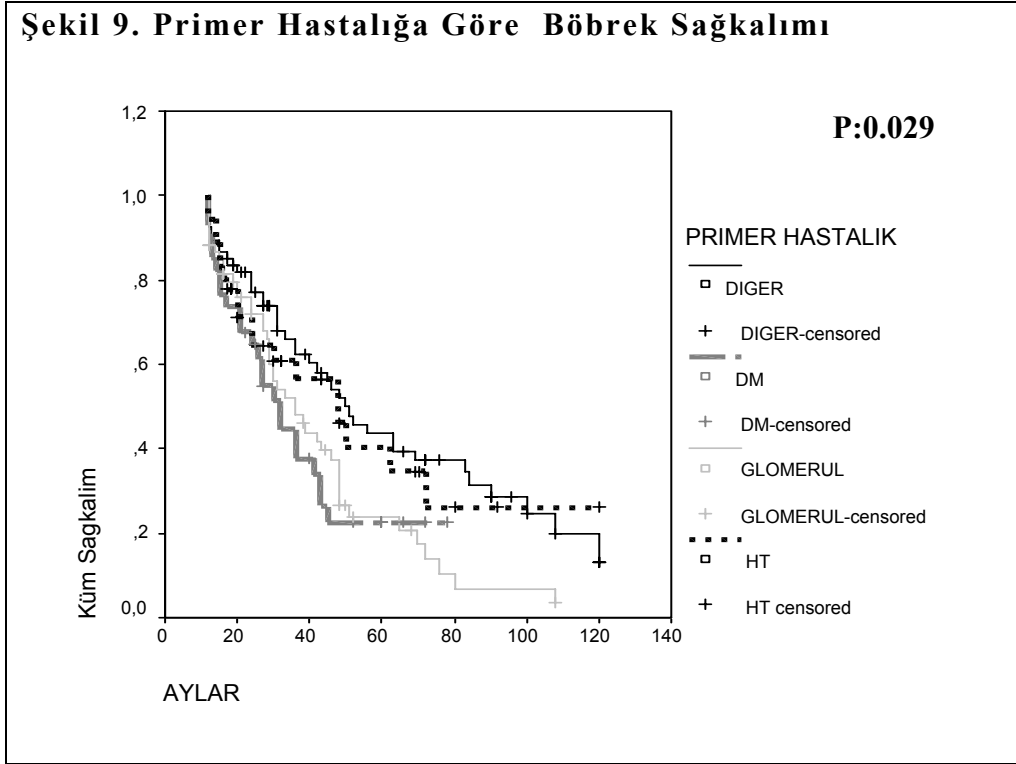
<b>Kümülatif sağkalım</b>	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>p</b>
1.yıl %	92,8	89,5	0.443
3.yıl %	61,8	47,6	0.051
5.yıl. %	36,9	27,8	0.090
7.yıl %	24,3	15,8	0.100
10.yıl %	20,3	4,2	<b>0.042</b>



**Primer hastalığa göre** glomerül hastalığı olanların üçüncü yıldan itibaren sağkalımlarının azaldığı görüldü (Tablo 13, şekil 9).

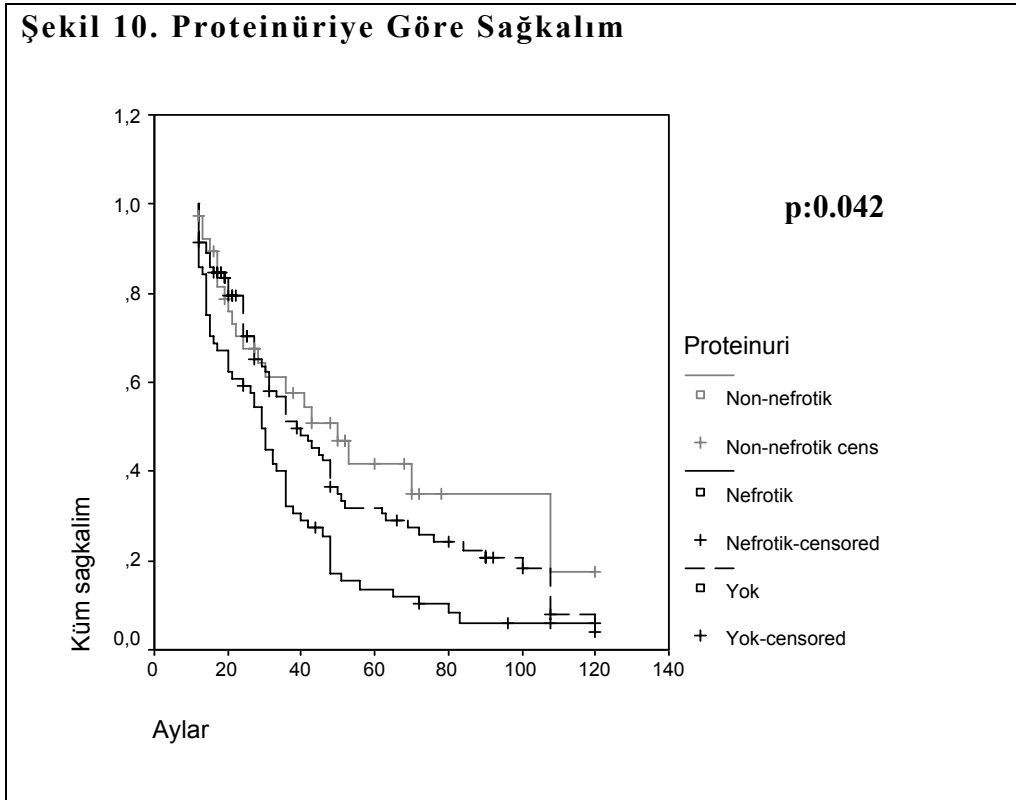
**Tablo 13. Primer Hastalığa Göre Böbrek Sağkalımı**

Sağkalım	HT	Glomerül	DM	Diğer	p
1.yıl %	94,4	88,3	91,2	92,5	0.704
3.yıl %	56,6	47,9	37,7	62,2	0.081
5.yıl. %	40,5	20,8	22,6	43,7	<b>0.028</b>
7.yıl %	26	6,9	22,6	31,5	<b>0.005</b>
10.yıl %	26	6,9	22,6	13	<b>0.029</b>



#### 4. Proteinüriye göre

Polikliniğe başvuru sırasında 112 hastada anlamlı proteinüri vardı. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hasta sayısı ise 64 idi. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda üçüncü yıldan itibaren sağkalımın belirgin biçimde azaldığı görüldü (Şekil 10, tablo 14) .

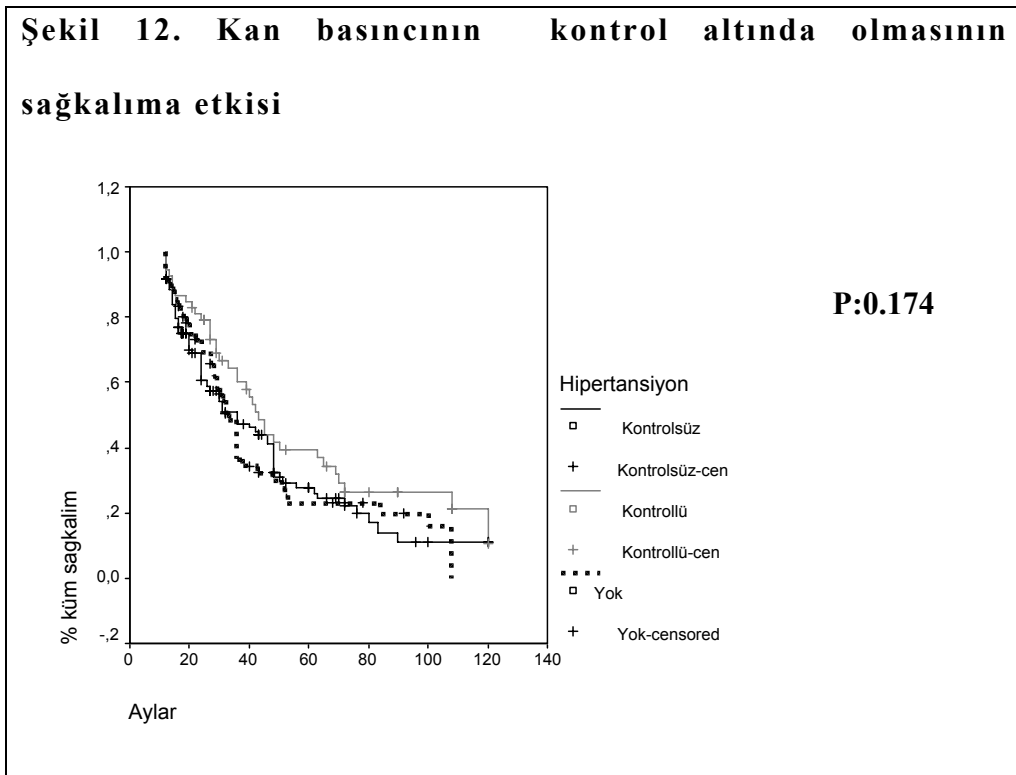
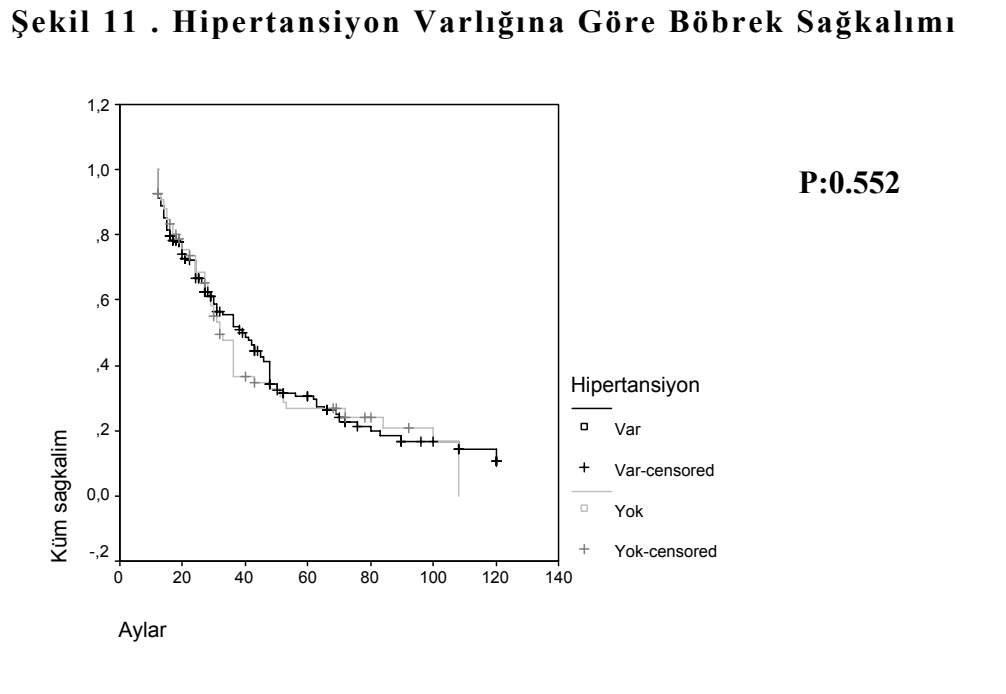


**Tablo 14. Protein Varlığı ve Derecesine Göre Böbrek Sağkalımı**

Sağkalım	Yok n:125	Non-nefrotik n:39	Nefrotik n:64	p
1.yıl %	91,2	97	86	0.196
3.yıl%	51	57,8	40	0.035
5.yıl. %	32	41,9	13,6	<b>0.001</b>
7.yıl%	22	34,9	8	<b>0.000</b>
10.yıl %	11	17	6	<b>0.042</b>

### 5. Hipertansiyona göre

Polikliniğe başvurduğu zaman hastada hipertansiyonun olması ve kontrol altında tutulmasının sağkalımı etkilemediği bulundu (Şekil 11 ve şekil 12 ).



## TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği günümüzde önemli bir halk sağlığı problemidir.Çünkü, kronik böbrek yetmezliği neredeyse kaçınılmaz olarak SDBY ilerlerler. Günümüzde 1 milyon üzerinde son dönem böbrek yetmezliği olan kişiye RRT uygulanmaktadır. 2010 yılında bu sayının 2 milyona çıkacağı hesaplanmaktadır. ABD toplumunda SDBY hastalarının prevalansı 256/pmp olarak hesaplanmıştır (12). Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre 2003 yılında Türkiye’de SDBY li hasta sayısı milyon nüfusta 122 dir (6). SDBY li hastalara RRT uygulanması ülkelerin sağlık harcamaları için büyük bir külfet oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar kronik böbrek yetmezliğini erken evrede yakalamak ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişini yavaşlatmak üzerine odaklanmaktadır. NHANES 3 çalışmasında Amerikan toplumunun yaklaşık olarak % 4.3 ünün EVRE 2,3,4 kronik renal yetmezliği olduğu gösterilmiştir (13). Gene AUSDIAB çalışmasında Avustralya toplumunun % 11 inin kronik böbrek yetmezliği olduğu tespit edilmiştir (14).

Çalışmamızın verilerine göre KBY hastalarda erkek cinsiyet biraz daha baskındı (%56). Öte yandan, kadın hastaların ileri evrede başvurdukları görüldü. NHANES 3 çalışmasında ise toplam KBY hastalarının %56 sının kadın, %44 ünün erkeklerden oluştuğu görüldü (13). Çalışmamız ile NHANES çalışması arasındaki farklılık, hem toplumlar

arasında hastalıkların yaş, cins açısından farklı özellikler göstermesine hem de kadın hastaların geç başvurmasına bağlı olabilir.

Erkek ve kadın hastalar karşılaştırıldığında, kreatinin aynı düzeyi olmasına rağmen, ortalama kreatinin klirensin kadın hastalarda daha düşük olduğu görüldü. Coggins ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da aynı kreatinin seviyesinde olan kronik böbrek yetmezlikli kadınların daha düşük bir GFD ne sahip oldukları gösterilmişti (15).

Çalışmamızda yaş ortalaması 47,8 idi. Benzer şekilde, Otero ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları EPIRCE epidemiyolojik çalışmasında yaş ortalaması 49,5 olarak bulunmuştu (16).

Çalışmaya alınan hastalarda KBY yol açan en sık neden glomerül hastalıklarıydı. Bunu hipertansif böbrek hastalıkları ve diyabetik nefropati takip etmekteydi.. Bu oranlar, TND'nin 2004 ve USRDS'nin 1995- 1999 yılları arasındaki verilerinden farklıydı (6,5). Çünkü her ikisinde de SDBY likli hastaların primer hastalıklarında diyabetik nefropati birinci sırada idi. Bu farklılık diyabetik hastaların ya takip edildikleri ünitelerden nefrolojiye geç gönderilmeleri ya da diyabetik nefropatinin hızlı bir seyirle son döneme ilerlemesiyle bir yıl içinde RRT başlanmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda hastaların en sık evre 3 de iken (% 49,1) polikliniğe başvurduğu ve bu oranının hem NHANES 3 (13)

hem de EPIRCE (16) çalışmalarıyla uyumluluğu olduğu görüldü. KBY li hastaların daha erken evrede başvurmalarının iyi bir sağkalıma, daha geç RRT ihtiyacını sağlayacağı göz önünde tutulduğunda ve bulgularımıza göre azımsanmayacak bir oranda hastanın ise evre 4 de nefrolojiye geldiği anlaşıldığından KBY li hastalarda SDBY insidensinin yüksek kalmaya devam edeceği öngörülebilir.

Böbrek parankim hastalıkları ile hipertansiyon arasındaki sıkı ilişki iyi bilinmektedir. Başvuru sırasında hastaların %72,6 sında hipertansiyon mevcuttu. Porush ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada kronik böbrek yetmezliği hastalarının %83 ünde hipertansiyon olduğu açıklandı (17). Ridao ve arkadaşlarının yaptığı 1921 hasta içeren çalışmada ise bu oran % 80 olarak görüldü (18). Porush ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, evre ilerledikçe hipertansiyonlu KBYli hasta oranının arttığı, GFD<10 ml/dk olan KBYli hastalarda ise hipertansiyon sıklığı %95 olarak tespit edilmiş (17). Çalışmamızda evreler arasında hipertansiyon sıklığı farklılık göstermezken kontrol altında olmayan hipertansiyon sıklığı evre ilerledikçe artmaktaydı. Evre 5 deki hastaların % 67 sinde hipertansiyon kontrol altında değildi.

İki ayrı çalışmada, Evre 2 de PTH yükselmesinin başladığı, Evre 3 de fosfor yükselmesi ile beraber PTH yükselmesinin devam ettiği, Evre 4 ise PTH yükselmesinin iyice yerleştiği, fosfor yükselmesinin devam ettiği ve kalsiyum

düşüşünün başladığı tespit edilmişti. PTH yükselmesinin Evre 3 de 2 kat , Evre 3 de 4 kat ve Evre 5 de ise 8 kat arttığı gösterilmiştir.( 19,20). Bulgularımıza göre ise iPTH düzeyi en yüksek Evre 5 olup normal değer , ortalama olarak, 5 katına ulaşmıştı.

Böbrek fonksiyonları açısından değerlendirilen hastalarımızda yıllık ortalama kreatinin klirens kaybının 2,06 ml/dk olduğu görüldü. En çok kreatinin klirens kaybının ise 4. yılda (3,69 ml/dk )olduğu görüldü. Hemmelgam ve arkadaşlarının yaşlı hastalar üzerine yaptıkları bir prognoz çalışmasında yıllık GFD azalmasının en çok diyabetli, ileri evre (GFD<30 ml/dk) ve erkek hastalarda olduğu görüldü. Örneğin diyabeti olmayan , kadın ve GFD si 30-59 arasında olan KBY li bir hastada yıllık kayıp 1,1 ml/dk iken diyabetli, erkek ve ileri evre (GFD<30 ml/dk) bir KBY li hastada yıllık GFD kaybı 3,6 ml/dk olarak görüldü (21). Yine MDRD çalışmasında orta derecede KBY si olan hastalarda yıllık GFD kaybı 3,8 ml/dk olarak hesaplanırken, ileri derecede KBY si olanlarda GFD azalma hızı 4 ml /dk olarak hesaplandı (22). Serimizde primer hastalığı diyabet olan hasta sayısının görece düşük sayıda olması, yıllık klirens kaybının daha az olmasını sağlamış olabilir.

Bu çalışmada, evre ilerledikçe anemi sıklığının arttığını, ancak takip yıllarına göre ise anemili hasta oranının yıllar içinde değişmediğini ve KBY li hastalarda EPO kullanımının

sık olmadığı görüldü. Roth ve arkadaşlarının ileri derecede anemisi olan ileri evre KBY li 83 hastada yaptıkları bir araştırmada, EPO verilerek hematokrit değeri % 35 e çıkarılanlarda GFD düşüşünün EPO kullanılmayan gruba göre takiplerde anlamlı olarak azaldığı görüldü (23).Gouva ve arkadaşlarının 99 kişilik diyabetik olmayan, proteinürisi olan kişilerde yaptıkları bir araştırmada ise EPO kullanımının kreatinin yükselmesi, SDBY ye gidişi ve KBY den ölümü anlamlı olarak azalttığı bulundu (24). Benzer şekilde, iki ayrı çalışmada prediyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada anemi tedavisinin diyalize gidişi azalttığı saptandı (25,26). Bir çalışmada, KBY li hastalarda en önemli ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların öncüsü olan sol ventrikül hipertrofisini ve mortaliteyi, aneminin arttırdığını gösterildi (27).Çalışmanın kapsadığı bu on yıllık süre içerisinde sağkalım ve mortalite üzerine olan olumlu etkilerine rağmen Epo'nun az kullanılması hem sağlık sigorta sistemleri tarafından kullanılmasının sınırlanmış olmasına, hem de son zamanlarda prediyaliz hastalarda kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olabilir.

Hastaların prognozuna bakıldığında, hastaların ortalama 38,7 ay takip edildikleri görüldü.Çalışmaya alınan hastaların 129 (%56) unda SDBY gelişti. Takip edilen hastaların bir yıllık SDBY gelişme sıklığı ortalama % 47 idi.Ancak , eski hastaları da kapsadığından, kümülatif özellik gösterdiğinden, bu yüksek

bir değerdir.Ayrıca, evrelere göre böbrek sağkalımı hesaplandığıında evre 2 de başvuran hastaların en iyi sağkalıma sahip olduğu ve evre ilerledikçe prognozun ktleştigi istatistiksel olarak saptandı . Altı yüz kırk bir hastanın 24 hafta izlenmesiyle yapılan bir ileriye dönük çalışmada kreatinin düzeyi 3,6 mg/dl nin altında olanların %4 nde, üstünde olanların %26,2 sinde SDBY geliştiği bulundu (28). Diyabetik nefropatili hastalarda yapılan RENAAL çalışmasında bazal kreatinin seviyesinin SDBY ne gidişte önemli bir faktör olduğu görülmüştür (29). Hemmalgam ve arkadaşlarının 10184 hasta üzerine yaptıkları bir çalışmadada evreler ilerledikçe prognozun ktleştigi görülmüştür (21).

Neugarten ve arkadaşlarının yaptığı 68 çalışmalık bir meta analizde, hem IgA nefropatisinde, hem de diyabet dışındaki herhangi bir etiyolojiye bağlı KBY de erkeklerin kadınlara göre daha hızlı SDBY gittiği saptanmıştır (30) . Jafar ve arkadaşlarının 1860 hastada yapılan metaanalizinde ise cinsiyetler arasında anlamlı bir prognoz farkı glmemiş (31). Silbiger ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise, kadınlarda proteinürinin erkeklerden daha az olduğu, ve GFD ye göre kreatinininin düşük olduğu gösterilmiştir. Otrler, kadınlarda tubulointerstisyel, erkeklerde glomerüler hastalıkların daha yaygın olduğu proteinrideki bu farklılığın bu prevelans farklılığına bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlar ve proteinüri, kan basıncı ve lipid düzeyi

faklılıkları düzeltilirse cinsiyetler arasında prognoz farkının ortadan kaldırılabilceği belirtilmişlerdir (32). Çalışmamızda 10 yıllık takip sonucunda sağkalıma bakıldığında kadın hastaların erkeklere göre anlamlı olarak düşük sağkalıma sahip oldukları görüldü. Bu sonuç kadın hastaların hastalığın ileri döneminde polikliniğe başvurmalarına, daha düşük kreatinin klirens düzeylerine bağlı olabilir.

Bulgularımıza göre primer hastalığı glomerül hastalığı olanlar en düşük sağkalıma sahip olarak prognozu en kötü olan gruptu. Diyabet ise ikinci sıradaydı. Morita ve arkadaşlarının 641 hastalık çalışmasında (%67 glomerülonefrit %23,7 diyabet içeren bir çalışma) diyabetin anlamlı olarak hızlı bir progresyona sahip olduğunu görülmüşü (28). 1991-1996 yılları arasındaki bir çalışmada, 1991 de takibe alınan 1000 diabetik hastanın 1996 ya kadar olan takiplerinde % 3,8 SDBY gelişirken bu oran diyabetik olmayan nefropatili hastalarda %1,1 olarak görülmüştür(33). MERENA alışmasındaki Evre 3 ve Evre 4 diyabetli ve diyabet olmayan nefropatili 1115 hastadan diyabetli olanların daha yaşlı olduğu, yüksek lipid seviyelerine ve ağır proteinüriye sahip oldukları, daha hızlı bir GFD düşüşü ile seyrettikleri ve daha yüksek kardiovasküler risk taşıdıkları ve sonuç olarak prognozlarının daha kötü olduğu gösterildi (34).

Proteinürinin sağkalıma etkisine bakıldığında nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların sağkalımlarının anlamlı

derecede düşük olduğu görüldü. Sekiz yüz kırk hastalık MDRD çalışmasında prognozu belirleyen ve böbrek hastalığının SDBY ilerlemesinde en güçlü risk proteinüri olarak bulunmuştu (22). REIN çalışmasında diyabetik olmayan nefropatilerde, altta yatan hastalıktan bağımsız olmak üzere yüksek proteinürili (>3,9 gr/24 saat) hastalarda yıllık GFR kaybının 10 ml/dk olduğu ve % 30 unda 3 yılda SDBY geliştiği saptanmıştı (35).

Çalışmamızın bulgularına göre, başvuru sırasında hipertansiyon olması ve bu kan basıncı yüksekliğinin kontrol altında tutulmaması, sağkalımı etkilemiyordu. Tansiyon için tedavi alan hastaların % 52 si tek ilaç, % 30 u 2 ilaç, % 13 ü 3 ilaç ve % 5 i de 4 ilaç kullanıyordu. En çok kullanılan antihipertansif KKB iken ACEI ikinci, ARB ise ancak altıncı sırada kullanılıyordu. MDRD çalışmasında ise KBY hastalarının hipertansiyonun kontrolü için ortalama 1,9 ilaç kullandığı görülmüş (21). Şiddetli KBY de hipertansiyonun kontrolü için ortalama %50 hastada 3 veya daha fazla ilaç kullanılmaktadır (36).

SDBY gidişte risk faktörlerini belirlemek için yapılan MRFIT çalışmasında SDBY gidişin hipertansiyon ile belirgin ilişki gösterdiği, örneğin, sistolik basınçları 200 mmHg yüksek hastalarda SDBY gidişin 120 mmHg den düşük olanlara göre 48,2 kat daha hızlı olduğu gösterilmişti (37). Aynı şekilde, DETAIL çalışmasında ACEI ve AARB ler diyabetik nefropatili hipertansif hastalarda kullanılmış ve yıllık GFD düşüşleri

kaydedilmiş; hiç tedavi almayan hipertansiyonlu hastalarda yıllık GFD kaybı 10 ml/dk iken AARB kullananlarda 3,5 ml/dk, ACEI kullananlarda 3ml/dk, iki ilacı birlikte alanlarda GFD düşüşü <2 ml/dk olarak bulunmuştu (38). REIN çalışmasında ramipril (35), diğer iki çalışmada ise benzapril kullanılarak diyabetik olmayan nefropatili hastalarda ACEI kullanımının proteinüriyi azalttığı ve SDBY ne gidişi yavaşlattığı gösterilmiş, ayrıca bu çalışmalarda ACEI kullanımının antihipertansif olumlu etkilerinin yanında renoprotektif etkileri de gösterilmişti (34,39). Benzer şekilde, RENAAL çalışmasında 1513 diyabetik nefropatili hastada losartan kullanımının serum kreatinin artışını ve SDBY ne gidişi önemli bir şekilde azalttığı saptanmıştı (29). AASK çalışmasında ramipril ve amlodipinin KBY hastalarında etkinliği araştırılmış ve ramiprilin amlodipine göre proteinüriyi önlemede, GFD yi azaltmada ve SDBY ne gidişi önlemede istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğünün olduğu bulunmuştu (40). Benzer sonuçlar, IDNT çalışmasında ibresartan ile amlodipin karşılaştırılmasında ibresartan lehine elde edilmişti (41). Öte yandan serimizde hipertansiyonun sağkalıma etkisinin gösterilememesi, hesaplama için sadece başvuru yılındaki kan basıncı ortalamalarını kullanmamıza bağlı olabilir.

Sonuç olarak, on yıllık sürede takip edilen KBY li hastalarda SDBY gelişimi oldukça sık olup, kadın olmak,

glomerül hastalığı bulunmak, nefrotik proteinürisi olmak, ileri evrede baş vurmak SDBY gidişi kolaylaştırmaktadır.

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada 600 takip dosyasından, bir yılın altındaki takiplerin alınmadığı hesaba katılsa bile, yalnızca % 38 lik bir bölümünün değerlendirmeye alınabilmesi, etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen ACEI/ARB kullanımının gereken düzeye ulaşmamış ve anemi kontrolünün uygun etkinliğe erişmemiş olması ve sağkalıma etkisi gösterilememiş olsa bile kontrol altına alınmamış hipertansiyon oranının hala yüksek olması, SDBY gidiş sıklığının azalması yönünde istenilen sonucun alınmasının - KBY li hastaların poliklinik takibi göz önüne alındığında- henüz uzak bir olasılık olduğunu düşündürmüştür.

## ÖZET

**AMAÇ:** Nefroloji polikliniğinde takip edilen kronik böbrek yetmezliği tanısı konmuş hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine gidişi kolaylaştıran etmenleri belirlemek ve komplikasyonların hastalığın gidişine katkısını ortaya koymak amaçlanmıştır. .

**YÖNTEM VE HASTALAR:** 1994-2004 yılları arasında nefroloji polikliniğinden en az 1 yıl takip edilmiş 15 yaşın üstünde ilerleyici böbrek hastalığı olan ve NKF sınıflamasına göre böbrek fonksiyonları evre 2-5 arasında olan hastalar çalışmaya alındı.

**BULGULAR:** Çalışmaya 128 i erkek, 100 ü kadın, yaş ortalaması 47,8 olan 238 hasta alındı. Hastaların %24,6 sı glomerulonefrite, %16,6 sı hipertansiyona, %15,8 i DM bağlı KBY olmuştu.En çok hasta Evre 3 idi ve kadın hastalar daha ileri evrede başvurmuşlardı. Hastaların %63,7 sinde hipertansiyon mevcuttu ve evre ilerledikçe hipertansiyonlu hasta oranının arttığı görüldü. En sık tekli antihipertansif kullandığı görüldü(%52) ve sık kullanılan antihipertansifler KKB (%35,1), ACEİ (%28,9,) ARB (%7,5) idi. Evre ilerledikçe anemi sıklığının arttığı ve EPO kullanımının sık olmadığı görüldü.Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında kreatinin klirensi ve hct düzeyleri kadın hastalarda daha düşüktü. Böbrek fonksiyonları bozulmasına rağmen albümin düzeyinin değişmediği, intakt PTH artışının anlamlı olmadığı görüldü. İlk beş yıl için yıllık ortalama kreatinin klerens kaybı 2,06 ml/dk idi. ve en çok kreatinin klirensi kaybı 4. yılda görüldü. Hastaların 64 ü(%28) halen KBY tanısı ile takip edilirken 129 unda (%56,5) SDBY gelişti.

**SONUÇ:** Çalışmamızda kadın cinsiyet, ileri evrede başvurmak, glomerül hastalıkları ve proteinüri prognoz belirtileri olarak görüldü. Hipertansiyon ve aneminin prognoz üzerine etkisi istatiksel olarak tespit edilmedi.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** To determine the factors which facilitate progression of chronic renal disease to end stage renal disease and to reveal the contribution of complications on disease progression in patients with chronic renal failure (CRF) who are being followed up at nephrology outpatient clinic.

**PATIENTS AND METHODS:** Patients, who have been followed up at nephrology outpatient clinic at least one year between 1994-2000 because of progressive renal disease, were over fifteen years of age, and had renal functions at stages between 2-5 according to NKF's classification were included in the study.

**RESULTS:** 238 patients (male/ female ratio was 128/100 and the mean age was 47.8) who have being followed up at outpatient clinic, were included in the study. Primary diseases causing CRF were as glomerulopathies (24.6%), hypertension (16.6%), and diabetes mellitus (15.8%). While 63.7% of patients had hypertension at presentation, these ratio increased by the progression of disease. The most commonly used antihypertensive treatment modality was single drug regimen (52%). Antihypertensives which are commonly used were CCB (35.1%), ACEIs' (28.9%), and ARBs' (7.5%). It was observed that, by the progression of stage, frequency of anemia increased. But the use of EPO was not common. When compared the male to female patients who had similar creatinine levels, creatinine clearance ratio and hematocrit levels were found lower in female patients. By the progression of CRF, albumin levels did not show any

difference and increment in the levels of intact PTH was not significant despite of the renal deterioration. Annual average loss of creatinine clearance ratio was 2.06mL/min for the first five years. The peak loss of creatinine clearance ratio was observed in the fourth year. While 64 (28%) patients are still being followed up with the diagnosis of CRF, 129 (56.5%) have end stage renal disease (ESRD).

**CONCLUSION:** We observed that, advance stage of CRF, presence of proteinuria, preceding glomerulopathies, and female gender were poor prognostic factors for progression of CFD to ESRD. However, anemia and hypertension had no affect on the progression of CFD.

## KAYNAKLAR

1...El Nahas M. Chronic renal failure and the uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson Rj, Freehally J (8eds). In:Comprehensive Clinical Nephrology.Mosby (Elsevier limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania,USA: 843-856

2... Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failüre. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine.14 th edition. The McGraw-Hill Companies,Inc USA 1998: S:1513-1520.

3.... National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1

4... EDTA Registry Centre Survey, 1985. Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. Nephrol Dial Transplant. 1987;2(6):475-87.

5... US Renal DATA System,USRDS 2001. Annual Data Report, Atlas of End Stage Renal Disease in The US, in National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease . Bethesda MD, USA.

6... Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G,. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Registry 2004

7... Mc Clellan WM, Flanders WD. Risk Factors for Progressive Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2003;14 (7 Suppl 2):S65-70.

8... Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği: İlişin G, Biberoglu K , Süleymanlar G, Ünal S (Eds.) In: Temel İç Hastalıkları Kitabı 2. baskı 1. Cilt.Güneş Kitabevi Ankara 2005:1298-1308

9... Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease Heart Lung. 2002;31(4):262-70.

10... Orth SR, Ritz E.The Nephrotic syndrome. N Engl J Med. 1998 A; 338(17): 1202-11

11... Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-lineagents.JAMA.1997; 277(9): 739-45.

12... Prevention of chronic kidney disease:A global challenge. Aminu K. Bello, Emeka Nwankwo and Meguid el Nahas. Kidney Int Suppl.2005;(98):S11-7.

13... Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Am Soc Nephrol.2002;13(5):1338-49.

14... Chadban SJ ,Briganti EM, Kerr PG . Prevalance of kidney damage in Australian adults Am J Kidney Dis. 2006;47(4):604-13.

15... Coggins C, Julia Breyer Lewis, Arlene W, Caggulia A :differences between women and men with chronic renal disease. Nephrol Dial Transplant.1998 ;13(6):1430-7.

16... Otero A, Gayoso P, Garcia F,and Angel L. Defrancisco, on behalf of the EPİRCE study group .Epyepemiology of chronic renal disease In the galician population: results of the pilot spanish EPİRCE study.Kidney Int Suppl. 2005 ;(99):S1-9..

17... Porush JG. Hipertansion and chronik renal failure ;the use of ACE inhibitörs . Am J Kidney Dis. 1998; 31(1):177-84.

18... Natalio Ridaö, Jose Luna ,Soledod Garcia de Vinuesa, Francisco Gomes, Alberto Tejedor and Fernando Valderrabano ..prevalance of hipertansion In renal disease. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (Suppl 1):70-73

19... Rickers H, Christiansen C,Christensen M,Christensen P,Rodbro P Serum concentrations of vitamin D metabolites In different degrees of Impaired renal function. Estimation of renal and extrarenal secretion rate of 24,25dyhidroxivitamin D. Nephron.1985;39(3):267-71.

20... Pitt TO, Piraino BH,Mitro R,Chen TC,SegreGV,Greenberg A,Puschett JB . Hyperparatyroidizm

and 1,25 dihydroksyvitamin D deficiency In mild. Moderate and severe renal failure. J Clin endocrinol metab 1998;67:876-881,

21... BR Hemmelgarn, J zhang , BJ mans,M tonelli,E larsen, WA ghali. Progression of kidney dysfunction In the community- dwelling elderly. Kidney Int. 2006 ;69(12):2155-61.

22... Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ,Klahr S, Massry SG, Seifter JL. for the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group:Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease Ann Intern Med. 1995;123(10):754-62.

23... Roth D , Smith D, Schulman G, . Effect of recombinant human erythropoietin on renal function In chronik renal failure predialysis patients. Am J Kidney Dis. 1994;24(5):777-84.

24... Gouva C, Nikolopoulos P , Iannidis IP . Treating anemia early In renal failure patients slows the declines of renal unction. Kidney Int 2004;66(2):753-60.

25... Jungers P, Choukroun G, Oualim Z. Beneficial Influence of recombinant human therapy on the rate of progression of chronik renal failure predialyizis patients.Nephrol Dial Transplant. 2001;16(2):307-12.

26... Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H . Reversal of anemia by erithropoetin therapy retards the progression of

chronik renal failure, especially In nondiabetic patient. Nephron. 1997;77(2):176-85.

27... Levin A. ,Ethier j, Thompson CR . Left ventriküler mass Index Increase In early renal disease:Impact of decline In hemoglobin. ; Am J Kidney Dis. 1999;34(1):125-34

28... Satoshi Morita, Shnuchi Fukuhara, Tadao Akizawa , Yasushi Asano,Shozo Koshikawa, Keizo Koidei and Kiyoshi Kurokawa. Prognostik factors for a composite end- point of renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Ther Apher Dial.2006;10(1):72-7.

29... Barry M Brenner , Mark E Cooper, Dick D Zeuw ,William F Keane,Milliam E Mitch, Hans-Henrik Parving.for the Renaal study investigators. Effects of losartan on renal and kardiovaskuler outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropaty. N Engl J Med 2001;345:861-9.

30... Joel Neugarten, Anjali Acharya , and Sharon R. Silbiger. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease:A Meta –Analysis. J Am Soc Nephrol 2000; 11:319-329

31... Jafar TH, Schmid CH, Paul C stark ,Roberto Toto,Giuseppe Remmuzi for the ACE inhibition in progressive renal disease (AIPRD)study group:the rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men : a patient-level meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18(10):2047-53.

32... Silbiger S, Neugarten J :the Impact of gender on the progresion of chronik renal disease. Am J Kidney Dis. 1995 ;25(4):515-33.

33... Hsu CY, Lin F ,Vittinghof E, Shlipak MG . The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. Ann Intern Med. 2004; 141(2):95-101.

34... Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-EnzymeInhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group N Engl J Med. 1996;334(15):939-45

35... Piero Ruggenti, Annalisa Perna, Giacomina Loriga, Maria Ganeva,Bogdanene-lordache,for the REIN-2 study group . Blood- pressure control for renoprotection In patients non-diabetic chronic renal disease (REIN-2):multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;365:939-46....

36... Schwenger V , Ritz E .Audit of antihipertansit treatment In patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant 1998;13:3091-3095

37... Klag MJ, Whelton PK,Randall BL,Neaton JD,Brancati FL,Stamler J . End stage renal disease in african-

am and white men.16- year MR-FIT findings. JAMA 1997; 277;1293-1298,

38... Rippin J, Barnett AH, rationale and design of diabetics exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL) study. J Diabetes Complications. 2002;16:195-200

39... Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, Jiang JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. N Engl J Med. 2006;354(2):131-40.

40... Larry Y. Agodoa, Lawrence J Appel, George L Bakris, Tom Greene, Jackson T Wright Jeanne Charleston for the.AASK study group.Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. JAMA 2001;285:2719-2728

41... Lewis EJ,Trunsicker LG,Clarke WR . Renoprotective effect of the angiotensin –receptor antagonist Irbesartan In patients with nephropathy due to type 2 diabetes...N Engl J Med.2001; 345(10):851 – 860