



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

SAĞLIK BAKANLIĞI

MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**EVRE 3 VE EVRE 4 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN
HASTALARIN SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNE
İLERLEMESİNİ TAHMİN ETMEDE "BÖBREK YETMEZLİĞİ
RİSK DENKLEMİ" NİN KULLANILMASI**

DR. ENSAR AYDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. İZZET HAKKI ARIKAN

İSTANBUL-2017

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde değerli katkıları nedeniyle sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İzzet Hakkı Arıkan'a; asistanlık döneminde bizlere çok şey öğreten İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Çetin ÖZENER'e; uzmanlık eğitimi süresince bize yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zübeyde Serhan Tuğlular başta olmak üzere isimlerini yazamadığım tüm değerli hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım başta Dr. Bülent Demirelli, Dr. Ahmet Totama, Dr. Gökhan Güneri, Dr. Seda Baş, Dr. Duygu Erbaş Saçar, Dr. Fatmanur Korkmaz, Dr. Seda Kutluğ, Dr. Eren Şahin, Dr. Abdallah Shebair, Dr. Oğuzhan Kesen, Dr. Bedin Gök başta olmak üzere tüm kıdemli asistan arkadaşlarıma ve hiçbir görevden kaçmayarak şevkle çalışan hastaların her türlü sorunlarıyla ilgilenen sevgili intörn doktor arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bana her zaman destek olan ve bugünlere getiren değerli annem Şefkat Aydemir ve babam Muhsin Aydemir'e, her zaman yanımda olan kardeşlerim Enes ve Erdem'e hayatıma kattıkları güzellikler için teşekkür ederim.

Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastaların Son Dönem Böbrek Yetmezliğine İlerlemesini Tahmin Etmede "Böbrek Yetmezliği Risk Denklemi"nin Kullanılması

Öğrencinin Adı: Dr. Ensar Aydemir

Danışmanı: Prof. Dr. İzzet Hakkı Arıkan

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları Anabilim Dalı



ÖZET:

Giriş ve Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen böbrek yapı ve fonksiyonlarındaki bozukluğu tanımlamaktadır. KBH, glomeruler filtrasyon hızı (GFH) değerlerine göre evrelere ayrılmaktadır. Ancak GFH değerleri hastalık evrelemede kullanılmasına rağmen progresyonu göstermede tek başına yeterli olamamaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda KBH'nın progresyonunu tahmin etmede çeşitli modeller üzerinde durulmuştur. Bu modellerden bir tanesi Tangri ve arkadaşları tarafından demografik ve laboratuvar değerlerinin kullanılarak oluşturduğu böbrek yetmezliği risk denklemidir (BYRD). Bu model evre 3-5 KBH'larında son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleme riskini hesaplanmaktadır. Bu model Kuzey Amerika, bazı Avrupa ve Asya toplumları üzerinde çalışılmasına rağmen, Türk toplumunda çalışılmamıştır. Çalışmamızın amacı bu modelin ülkemizdeki KBH'larında kullanımının sonuçlarını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Nefroloji Polikliniği'nimizde 2010-2016 yılları arasında izlenen evre 3 veya evre 4 KBH'ı bulunan yaşları 18-90 arasında olan ve izlem süresi en az 2 yıl olan toplam 340 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların dosya kayıtlarından retrospektif olarak demografik ve laboratuvar verileri elde edilmiştir. BYRD (4 değişkenli) kullanılarak başlangıçta hastalar 2 yılda SDBY riski açısından düşük-orta risk (<%20) ve yüksek risk (\geq %20) olarak iki gruba ayrılmıştır. İki yılın sonunda renal replasman tedavisine başlayan hastalar belirlenmiştir. Çalışmada ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılarak bu modelin duyarlılığı ve özgüllüğü hesaplanmıştır..

Bulgular: Hastaların %44.3'ü (n= 109) kadın, ortalama yaşları 65.3 ± 12.4 yıl ve diyabet sıklığı %56.5 idi. Başlangıçta hastalarda %50.8'i (n=125) evre 3, %49.2'si (n=121) evre 4 KBH bulunuyordu. Hastaların BYRD (4 değişkenli) modeli ile hesaplanan 2 yıllık SDBH gelişme riski ortanca %6.85 (0.12-57.5) olarak saptandı. Başlangıçta hastaların %17.9'unda yüksek risk (risk>%20), %82.1'inde düşük ve orta risk (risk<%20) varlığı saptandı. BYRD'nin SDBY son gelişmesini öngörmesi açısından duyarlılığı %48.9

(34.08-63.94), özgüllüğü %89.45 (84.32-93.35), pozitif prediktif değeri %52.3 (36.69-67.54), negatif prediktif değeri %88.12 (82.84-92.24) olarak bulundu. Hasta popülasyonumuzda 4 değişkenli modelin ROC-AUCs değeri 0.69 (95% CI 0.60–0.79) idi (p=0.0001). Lojistik regresyon analizinde, başlangıç albüminüri, GFH ve renin aldosteron system blokaj tedavisi. SDBY gelişme riski için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

Tartışma ve Sonuç: BYRD (4 değişkenli) modelinin Türk popülasyonunda Evre 3-4 kronik böbrek hastalığında 2.yılda SDBY gelişmesini öngörmedeki c-istatistik değeri diğer popülasyonlara göre daha düşük bulunsa da bir Avrupa kohortuna yakın sonuçlar elde edilmiştir ve istatistiki olarak anlamlıdır. Bu denklemin Türk popülasyonu için uygunluğunun belirlenmesinde ülkemizde yapılacak çok merkezli, daha çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Böbrek yetmezliği risk denklemi, son dönem böbrek hastalığı

ABSTRACT

Introduction and Objective:

Chronic renal disease (CKD) describes the impairment of kidney structure and function due to various causes. CKD is graded according to glomerular filtration rate (GFR). Despite GFR values are used in disease grading, they are not sufficient to show progression alone. Recent studies have focused on various models for estimating the progression of CKD. One of these models is the renal failure risk equation (KFRE) which Tangri et al. found using demographic and laboratory values. This model calculates the risk of progression to the end-stage renal failure (ESRD) among patients who have stage 3-5 CKD. This model has been studied on the societies of North America, some parts of Europe and Asia, but it has not been studied in Turkish society. The aim of our study was to determine the results of its use for the patients with CKD in our country.

Materials and Method:

A total of 340 patients with stage 3 or stage 4 CKD between the ages of 18-90 who were followed-up for at least 2 years between the years 2010-2016 in Nephrology Outpatient Clinic of Marmara University Pendik Education and Research Hospital were included in the study. Demographic and laboratory data were obtained retrospectively from the medical records of the patients. Using KFRE (4 variants), patients were preliminarily divided into two groups as low-intermediate risk (<20%) and high risk ($\geq 20\%$) for the development ESRD within the period of 2 years of follow-up. Patients who started renal replacement therapy were identified at the end of two years. The sensitivity and specificity of this model were calculated using the ROC (Receiver Operating Characteristic) curriculum.

Results

Fourty four percent (n = 109) of the patients were female, mean age was 65.3 ± 12.4 years and the frequency of diabetes was 56.5%. 50.8% (n = 125) of the patients involved in the study had stage 3 and 49.2% (n = 121) of them had stage 4 CKD. The ESRD development risk for 2 years has calculated as %6.85(0.12-57.5) for average by using KFRE model (4 variants). Initially, it has detected as 17.9% of patients had high risk (risk > 20%), and 82.1% of them had low and moderate risk (risk < 20%). The sensitivity and the specificity of KFRE were %48.9 (34.08-63.94) and %89.45 (84.32-93.35) for predicting the development of ESRD, respectively. The positive predictive and the negative predictive value were calculated as %52.3 (36.69-67.54) and %88.12(82.84-92.24), respectively. The ROC-AUCs value of the 4 variant models in our patient population was 0.69 (95% CI 0.60-0.79) (p = 0.0001). In the logistic regression analysis, baseline albuminuria, GFR, and renin-aldosterone system blockage therapy were related to developing ESRD.

Discussion and Conclusion:

Despite measured c-statistics value using KFRE model (4 variants) for predicting the ESRD of Turkish patients with 2 years history of stage 3-4 CKD was lower than other populations though the c-statistics value was found similar with an European cohort study's and it is statisfically significant.

There is a necessity for multi-centered studies involving a greater number of patients to be carried out in our country for the purpose of detecting suitability of this equation to the Turkish society.

Key words: Kidney failure risk equation, end stage renal disease

KISALTMALAR

AAH: Albümin atılım hızı

ABH: Akut böbrek hasarı

ADEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AKO: Albümin kreatinin oranı

ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü

AUC: Area under curve (Eğri altındaki alan)

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CRP: C-reaktif protein

DM: Diyabetes mellitüs

ESA: Eritropoezis Stimulan Ajan

GBM: Glomerüler bazal membran

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

MKB: Mineral ve Kemik Bozuklukları

ROC: Receiver Operating Characteristic

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLULAR

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım Kriterleri

Tablo 3. GFH ve Albuminüri düzeylerine göre güncellenmiş edilmiş Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflandırması

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri

Tablo 5. Kronik böbrek hastalığının ilerlemesinden sorumlu risk faktörleri

Tablo 6. Hastaların Başlangıç Demografik Verileri

Tablo 7. Hastaların Başlangıç Laboratuvar Verileri

Tablo 8. Başlangıç Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi ve Risk Değerleri

Tablo 9. Başlangıç evresine göre son dönem böbrek hastalığına ilerleme oranları

Tablo 10. Evre 3 ve Evre 4 KBH olanlarda ne (4 değişkenli) göre öngörülen ve gerçekte gözlemlenen son dönem böbrek hastalığı gelişimi

Tablo 11. Evre 3 ve Evre 4 KBH olanlarda nin (4 değişkenli) 2.yılda son dönem böbrek hastalığı gelişimini belirlemede kullanımının sonuçları

Tablo 12. Evre 3 KBH olanlarda ne (4 değişkenli) göre öngörülen ve gerçekte gözlemlenen son dönem böbrek hastalığı gelişimi

Tablo 13. Evre 3 KBH olanlarda nin (4 değişkenli) 2.yılda son dönem böbrek hastalığı gelişimini belirlemede kullanımının sonuçları

Tablo 14. Evre 4 KBH olanlarda ne (4 değişkenli) göre öngörülen ve gerçekte gözlemlenen son dönem böbrek hastalığı gelişimi

Tablo 15. Evre 4 KBH olanlarda nin (4 değişkenli) 2.yılda son dönem böbrek hastalığı gelişimini belirlemede kullanımının sonuçları

Tablo 16. SDBH Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik ve Laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 17. SDBH gelişiminde bağımsız risk faktörleri

ŞEKİLLER

Şekil 1. Böbrek yetmezliği risk denklemi (4 değişkenli) modeli

Şekil 2. Böbrek yetmezliği tahmini, Evre 3 ve Evre 4 kronik böbrek hastalığı için ROC-AUCs

Şekil 3. Böbrek yetmezliği tahmini, Evre 4 kronik böbrek hastalığı için ROC-AUCs



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	8
2.1.3. Kronik böbrek hastalığının ilerlemesinden sorumlu risk faktörleri.....	9
2.1.3.1. Yaş.....	10
2.1.3.2. Cinsiyet.....	10
2.1.3.3. Irk.....	10
2.1.3.4. Genetik faktörler.....	10
2.1.3.5. Düşük nefron sayısı.....	11
2.1.3.6. Akut böbrek hasarı.....	11
2.1.3.7. Kan basıncı.....	11

2.1.3.8. Obezite.....	11
2.1.3.9. Gebelik.....	12
2.1.3.10. Primer böbrek hastalığı veya eşlik eden hastalıklar.....	12
2.1.3.11. Biyokimyasal faktörler.....	12
2.1.3.12. Diğer faktörler.....	12
2.1.4. Klinik.....	13
2.1.5. Tedavi Yaklaşımları.....	13
2.1.5.1. Volum fazlalığı.....	13
2.1.5.2. Hipertansiyon.....	14
2.1.5.3. Metabolik asidoz.....	14
2.1.5.4. Anemi.....	15
2.1.5.5. Mineral ve Kemik Bozuklukları.....	16
2.1.6. Prognoz.....	16
2.1.7. Renal Risk Skorları.....	17
2.1.7.1. Kronik böbrek hastalığı olanlarda risk skorları.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Hasta Seçimi.....	20
3.2. Çalışma Tasarımı.....	20
3.3. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. Başlangıç Demografik ve Laboratuvar Bulguları.....	22

4.2. Hesaplanan ve Gözlemlenen SDBH Gelişme Riski.....	24
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR.....	37



GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ez az 3 aydır olan veya olduğu ön görülen, böbrek yapı ve fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte sağlık için önem arz eden bir durum olarak tanımlanmakla birlikte hastalığın sınıflamasının böbrek hastalığının nedenine, glomerular filtrasyon hızı (GFH) düzeyine ve albüminüri düzeylerine göre yapılması tavsiye edilmektedir [1]. Uzun yıllardır devam etmekte olan GFH (ml/min/1.73 m²)'ye göre evreleme ≥ 90 ise Evre 1, 60-89 ise Evre 2, 30-59 ise Evre 3, 15-29 ise Evre 4 ve <15 veya diyaliz alıyorsa Evre 5 olarak değerlendirilmektedir [2]. Hastalığın beraberinde sıklıkla koroner arter hastalığı (KAH), diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) gibi komorbid durumlar da eşlik etmektedir [3].

Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm KBH prevelansında 1988-1994'ten 1999-2004'e kadar %12'den %14'e artış söz konusu iken 2007-2012 döneminde bir değişiklik görülmemiştir [4]. Ülkemizde ise 2011 yılında yapılan "Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması'nda" (CREDIT) genel prevalans oranı %15.7 iken iken evre 1'de %5.43, evre 2'de %5.15, evre 3'te %4.67, evre 4'te %0.27 ve evre 5'te %0.15 olarak tespit edilmiştir [5]. KBH evreleri arasında prevelansında en yüksek artış Evre 3'te 1988'den 2002'ye kadar ki her üç dönemde %4.5'tan %6'ya olacak şekilde gerçekleşmiştir [4]. "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre KBH evrelerine göre prevelans değerleri 2013-2014 tarihleri arasında Evre 1 için %3.84, Evre 2 için % 4.04, Evre 3 için % 8.69 , Evre 4 için %0.42 ve tüm evreler için % 16.93 şeklindedir [6].

Kreatinin ve GFH değerleri hastalık evrelemesinde kullanılmasına rağmen klinik karar verme de yeterli bir parametre olamamaktadır. Bu nedenle son yıllarda hastalığın progresyonunu göstermede çeşitli belirteçler, skorlamalar üzerinde durulmuştur. Bunlar içerisinde genel kabul gören bir parametre olan albuminüri düzeyleri, kardiyovasküler hastalık risk oranlarında artış ile ilişkili bulunmuştur. KBH, artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkili olup bu durum aynı zamanda daha yüksek morbidite ve

mortalite oranlarına sebep olmaktadır. Diğer önemli sonuçlar ise enfeksiyon, akut böbrek hasarı (ABH), bilişsel ve fiziksel bozukluk ve böbrek hastalığında progresyonu içermektedir [7]. Ancak son dönemlerdeki bu çalışmalara rağmen KBH progresyonunu kesin olarak tahmin edebilen bir yöntem henüz yoktur [8]. Bu nedenle 2011’de Tangri ve arkadaşları demografik ve laboratuvar değerlerini kullanarak yaptıkları çok merkezli bir çalışmada KBH’nın progresyonunu tahmin etmede çeşitli modeller üzerinde durmuştur [9]. Bunlardan bir tanesi de demografik veriler, yaş, cinsiyet, eGFH ve idrar albumin-kreatinin oranını içeren “böbrek yetmezliği risk denklemi” (Kidney Failure Risk Equation) prediktif risk modelidir. Bu modeli kullanmakla, düşük riskli gruptakilere ilave tedavi verme gereksinimi olmaksızın ilk basamak sağlık kuruluşlarında takip edilme olanağı, yüksek riskli gruptakileri ise bir nefroloğa yönlendirmek hastanın yakın takip ve komplikasyonlarının izlemi ve tedavilerinin düzenlenmesi için bir fırsat sağlanmış olabilmektedir [8].

Son yıllarda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riskini tahmin edebilmek ve hasta ile ilk karşılaşıldığında hangi hasta grubunun nefrologlara yönlendirebileceğini objektif veriler kullanarak tahmin edebilmek için çeşitli çalışmalar yapılmakta, risk modelleri oluşturulmaktadır. Bunlardan dikkat çeken “böbrek yetmezliği risk denklemi” (Kidney Failure Risk Equation) prediktif risk modelidir. Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde ülkemiz ile ilgili verilerin bulunmadığı ve kendi toplumumuz üzerindeki bu tahmin modeli hakkında modelin ülkemizdeki uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kronik Böbrek Yetmezliği

Tanım: Kronik Böbrek Hastalığı birçok klinik anormallik ve böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici bozukluk ile kendini gösteren bir durumdur. Kronik böbrek hastalığı (KBH), en az 3 aydır olan veya olduğu ön görülen, böbrek yapı ve fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte sağlık için önem arz eden bir durum olarak tanımlanmaktadır [3]. Bu tanım çerçevesinde “Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO)” 2012 rehberinde Tablo 1 ve Tablo 2’de gösterildiği üzere KBH ve KBH Tanımlama Kriterleri tanımlanmıştır. Aynı rehberde hastalığın ciddiyeti Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH) ve albuminuri (albümin atılım oranı-AAH) düzeylerine göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 3). Bugünkü veriler dahilinde klinik olarak KBH’nın SDBY’ne seyri yavaşlatılabilir, durdurulabilir ve hatta geri döndürülebilir olduğu bilinmektedir [10]. Kardiyovasküler, böbrek yetmezliği ve diğer komplikasyonların riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinen KBH’nın birçok sebebi bulunmaktadır (Tablo 4)[4].

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri

En az 1 tanesi >3 aydır var olmalı	
Böbrek hasarı belirteçleri (bir veya daha fazlası)	Albuminüri (AAH \geq 30 mg/24 saat; AKO \geq 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Elektroli ve tübüler hasara bağlı diğer anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli hikâyesi
Azalmış GFH	GFH <60 ml/dk/1,73 m ² (GFH kategorisi G3a-G5)

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım Kriterleri

Hastalık süresi >3 ay, belgelendirilmiş ya da çıkarım yoluyla	Süre, akut böbrek hastalığından kroniği ayırmak için gereklidir. <ul style="list-style-type: none">• Klinik değerlendirme süre çıkarımını ya da belgelendirilmesini mümkün kılacaktır.• Sürenin belgelendirilmesi epidemiyolojik çalışmalarda genellikle belirtilmemektedir
GFH <60 ml/dk/1,73 m² (GFH kategorisi G3a-G5)	GFH, hastalıkta ve sağlıkta tüm böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesidir <ul style="list-style-type: none">• Genç erişkinlerde normal GFH yaklaşık olarak 125 ml/dk/1,73 m². GFH <15 ml/dk/1,73 m² (GFH kategorisi G5) böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktadır• Azalmış GFH, SKr ya da sistatin C yi temel alan GFH hesaplama yöntemleri ile saptanmalıdır, tek başına SCr ya da sistatin C kullanılmamalıdır• Gerekirse, GFH azalması GFH'nin ölçülmesi yoluyla da konfirme edilmelidir
Azalmış GFH'dan başka yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle tanımlanmış böbrek hasarı	Albüminüri, artmış glomerüler geçirgenliğin bir belirteçidir, idrar AAH ≥ 30 mg/24 saat yaklaşık olarak idrar AKO ≥ 30 mg/gr'a eşittir <ul style="list-style-type: none">• Genç erişkinlerde normal idrar AKO <10 mg/gr• İdrar AKO >30-300 mg/gr (kategori A2) genellikle mikroalbüminüriye uyar, şimdi "orta derecede artmış" olarak verilmektedir• İdrar AKO >300 mg/gr (kategori A3) genellikle makroalbüminüriye uyar, şimdi "ciddi derecede artmış" olarak verilmektedir• İdrar AKO >2200 mg/gr nefrotik sendromun bulgu ve belirtilerine eşlik edebilir (düşük serum albümin, ödem ve yüksek serum kolesterol gibi)• Eşik değeri, idrarın konsantrasyonuna bağlı olarak, yaklaşık olarak idrar test çubuğunun eser ya da 1+ değerlerine karşılık gelir• Yüksek idrar AKO, zamanlı idrar toplanarak (AAH olarak ifade edilir) idrar albumin atılımıyla konfirme edilmelidir.

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım Kriterleri (devam)

<p>Azalmış GFH'dan başka yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle tanımlanmış böbrek hasarı (devam)</p>	<p>Böbrek hasarının belirteçleri olarak idrar sediment anormallikleri</p> <ul style="list-style-type: none">• GBM bozukluklarında izole, anormal RBC morfolojisine sahip (anizositoz) gözle görülemeyen (mikroskopik) hematüri• Proliferatif glomerülo nefritte RBC kümeleri• Piyelonefrit ya da interstisyel nefritte WBC kümeleri• Proteinürlü hastalarda oval yağ cisimcikleri ya da yağlı kümeler• Çoğu parankimal hastalıkta granüler kümeler ya da renal tübül epitelyal hücreler (nonspesifik) <p>Renal Tubuler Bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none">• Renal tübül asidoz• Nefrojenik diyabetes insipidus• Renal potasyum kaybı• Renal magnezyum kaybı• Fanconi sendromu• Non-albümin proteinüri• Sistinüri <p>Histoloji ya da çıkarım yoluyla saptanmış patolojik anormallikler</p> <ul style="list-style-type: none">• Glomerüler hastalıklar (diyabet, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplaziler)• Vasküler hastalıklar (ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, vaskülit, trombotik anjiyopati)• Tübülointerstisyel hastalıklar (idrara yolu enfeksiyonları, taşlar, obstrüksiyon, ilaç toksisitesi)• Kistik ve konjenital hastalıklar
--	--

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım Kriterleri (devam)

<p>Azalmış GFH'dan başka yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle tanımlanmış böbrek hasarı (devam)</p>	<p>Görüntüleme metotları (ultrason, kontrastlı ya da kontrastsız bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans, izotop taramalar, anjiyografi) yoluyla saptanmış böbrek hasarının belirteçleri olarak yapısal anormallikler</p> <ul style="list-style-type: none">• Polikistik böbrekler (basit kistler hariç)• Displastik böbrekler• Obstrüksiyona bağlı hidronefroz• Piyelonefrit, infarktlara bağlı ya da vezikoüreteral reflüyle ilişkili kortikal skar• İnfiltratif hastalıklara bağlı renal kitleler ya da büyümüş böbrekler• Renal arter stenozu• Küçük ve hiperekoik böbrekler (pek çoğu parankimal hastalıklara bağlı şiddetli KBH'da sıktır) <p>Böbrek nakli hikâyesi</p> <ul style="list-style-type: none">• Çoğu böbrek nakli alıcısındaki böbrek biyopsileri, GFH >60 ml/dk/1,73 m² (GFH kategorileri G1-G2) ve AKO <30 mg/gr olsa bile, histopatolojik anormalliklere sahiptir• Böbrek nakli alıcıları böbrek hastalığı olmayan popülasyonlarla karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği ve mortalite için artmış riske sahiptir• Böbrek nakli alıcıları rutin olarak özel uzmanlık isteyen bakım alırlar
--	--

Tablo 3. GFH ve Albuminüri düzeylerine göre güncellenmiş edilmiş Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflandırması

GFH Evresi	GFH (mL/dk/1.73 m²)	Terminoloji
G1	>90	Hafif veya Yüksek
G2	60-89	Hafif Azalmış
G3a	45-59	Hafif-Orta Azalmış
G3b	30-44	Orta-Ciddi Azalmış
G4	15-29	Ciddi Azalmış
G5	<15	Böbrek Yetmezliği (Diyaliz ile tedavi ediliyorsa D eklenir)
Albuminüri Evresi	AAH (mg/gün)	Terminoloji
A1	<30	Normal-Hafif Artmış
A2	30-300	Orta Artmış
A3	>300	Ciddi Artmış

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri

Diyabetik KBH
Diyabetik olmayan KBH
Vasküler
<ul style="list-style-type: none">• Büyük damar hastalığı (Renal arter stenozu)• Küçük damar hastalığı (Hipertansiyon, Vaskulit, Mikroanjiopati)
Glomeruler
<ul style="list-style-type: none">• Primer nefrit (IgA nefropatisi)• Otoimmün hastalıklar (Bağ dokusu hastalığı)• Sistemik enfeksiyon (Bakteri, virus, parazit)• Malign Hastalık (Solid organ, hematolojik)• İlaçlar• Hiperfiltrasyon (Renal kitle etkisi, obezite)
Tubulointerstisyel
<ul style="list-style-type: none">• Otoimmün hastalıklar (Bağ dokusu hastalığı, granülomatöz hastalık)• İlaç toksik etkileri (Analjezikler, Metaller)• Kronik enfeksiyon (Bakteri, virus, parazit)• Obstruktif nefropati (Kronik Üriner istem Obstruksiyonu)• Post-Akut böbrek hasarı (iskemik/toksik hasar)
Kistik
<ul style="list-style-type: none">• Polikistik böbrek hastalığı (Otozomal dominant)

Epidemiyoloji: Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm KBH prevalansında 1988-1994'ten 1999-2004'e kadar %12'den %14'e artış söz konusu iken 2007-2012 döneminde bir değişiklik görülmemiştir [11]. Ülkemizde ise 2011 yılında yapılan "Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması'nda" (CREDIT) genel prevalans oranı %15.7 iken, bu sıklık evre 1 KBH'da %5.43, evre 2'de %5.15, evre 3'te %4.67, evre 4'te %0.27 ve evre 5'te %0.15 olarak tespit edilmiştir [5]. KBH evreleri arasında prevalansında en yüksek artış Evre 3'te 1988'den 2002'ye kadar ki her üç dönemde %4.5'tan %6'ya olacak şekilde gerçekleşmiştir [4]. "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre KBH evrelerine göre prevalans değerleri 2013-2014 tarihleri arasında Evre 1 için %3.84, Evre 2 için %4.04, Evre 3 için %8.69, Evre 4 için %0.42 ve tüm evreler için %16.93 şeklindedir [12].

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesinden sorumlu risk faktörleri:

GFH belli bir eşik değerin altına düşmesi ile kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek hastalığına ilerlemeye eğilim gösterir. Bu durumda nefron sayısındaki azalma bir kısır döngü ile daha fazla nefron kaybına yol açar. Bu durumdan birçok mekanizma sorumludur. Örneğin; glomerüler kapiller hidrostatik basıncın artması, tek nefron GFH artması, proteinüri ve proinflamatuvar etkiler ilerlemeden sorumlu olabilir [13]. KBH'nın SDBH'na ilerlemesinden tek bir faktör sorumlu tutulamaz. SDBH muhtemelen birçok faktörün birbirleri ile etkileşimi sonucu meydana gelir. Bazı durumlarda, örneğin diyabetes mellitusta olduğu gibi KBH'nı başlatan sebeple, ilerlemesinden sorumlu olan sebep aynı olabilir. KBH'nın ilerlemesinden sorumlu faktörler tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Kronik böbrek hastalığının ilerlemesinden sorumlu risk faktörleri

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

Yaş

İleri yaşta GFH'daki azalma daha hızlı olsa da KBH, olanlarda ileri yaş ile SDBH gelişimi arasında negatif korelasyon saptanmıştır [14]. Ek olarak evre 4 ve evre 5 KBH olanlarda ileri yaşta GFH'nda daha yavaş bir ilerleme olduğu görülmüştür [15]. Bu durumdan yaşlı hasta grubunda mortalitenin daha fazla olması sorumlu olabilir.

Cinsiyet

Cinsiyetin, KBH'na ilerleyişi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur [16] [17]. Birçok araştırmada erkek cinsiyetin böbrek hastalığına ilerlemesi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [14, 15].

İrk

Afrikalı Amerikanlarda böbrek hastalığına ilerleme hızı hipertansif hastalarda 3 kat daha fazla bulunmuştur [18]. Başka bir analizde SDBH riski Afrikalı Amerikanlarda, beyazlara ve Asya toplumlarına göre daha yüksek bulunmuştur [19]. Bu durumdan sorumlu olan mekanizmaların genetik faktörler, artmış diyabet sıklığı, sosyo-ekonomik ve çevresel faktörlerin olduğu düşünülmektedir.

Genetik faktörler

SDBH olan kişilerin yakınları tarandığında bunların yarısına yakınında KBH olduğu saptanmıştır [20]. Birinci-üçüncü derece akrabasında SDBH olanlarda SDBH gelişme riski 3.5 kat artmış olarak bildirilmiştir [21, 22]. APOL1 genindeki kodlanan 2 risk varyantın bir arada bulunması Afrikalı-Amerikan kişilerde böbrek hastalığına ilerlemesi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [22].

Düşük nefron sayısı

Düşük nefron sayısı ile hipertansiyon ve glomerüloskleroz arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [23, 24]. Ek olarak düşük doğum ağırlığı azalmış nefron sayısı ile direk ilişkili bulunmaktır [25]. Benzer şekilde edinsel nefron kaybı glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyona yol açarak sağlam kalan nefronlarda ilerleyici bir hasara yol açıp böbrek hastalığının progresyonundan sorumlu olabilir [26]. Muhtemelen nefron kaybı ve diğer risk faktörlerinin beraber bulunması KBH gelişimini arttırabilir. Ayrıca başlangıçta GFH'nın düşük olması SDBH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür [26].

Akut böbrek hasarı

Daha önceden böbrek hastalığı bulunmayan kişilerde diyaliz gerektiren akut böbrek hasarının (ABH) gelişmesi bu hastalarda ilerleyen dönemlerde ileri evre KBH gelişme riskini arttırmaktadır [27]. Daha önceden KBH olanlarda ise diyaliz gerektiren ABH'nın gelişmesi, ileride SDBH gelişme riskini de arttırmıştır [28]. Dolayısıyla ABH gelişmesi ileride KBH gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür.

Kan Basıncı

Hipertansiyon KBH gelişiminde rol oynayan bir faktör olduğu gibi, böbrek hastalığının ilerlemesinden de sorumludur. Birçok epidemiyolojik çalışmada hipertansiyon, SDBH gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [29, 30].

Obezite

Obezitenin varlığı KBH gelişime riskini arttırmaktadır [31, 32]. VKİ arttıkça SDBH gelişme riskinin de arttığı gösterilmiştir [33]. Buna karşılık obezitenin böbrek hastalığının ilerlemesinde rol oynayan bağımsız bir faktör olup olmadığı tartışmalıdır. Bazı KBH gruplarında, IgA nefropatisi [34] veya renal agnezi [35] obezite, böbrek hastalığına

ilerlemede rol oynayan bir risk faktörü olarak saptanmış olmasına karşın evre 4-5 KBH olanlarda SDBH gelişmesi için bir risk faktörü olmadığı görülmüştür [26].

Gebelik

Daha önceden KBH olan hastalarda gebelik, KBH ilerlemesini arttırdığı iyi bilinmektedir [26]. Gebelik sırasında görülen preeklampsi gibi komplikasyonlar ileride SDBH gelişme riskini arttırmaktadır [36].

Primer böbrek hastalığı veya eşlik eden hastalıklar

Diyabet, KBH'na yatkınlık ve aynı zamanda KBH'na ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik nefropatinin diğer böbrek hastalıklarına göre daha hızlı ilerlediği iyi bilinmektedir [37, 38]. KBH'nda kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı mortalite riski artmıştır. Kalp hastalığı olanlarda böbrek hastalığının daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir [39].

Biyokimyasal faktörler

Dislipidemi [40], yüksek serum ürik asit düzeyi [26], düşük serum bikarbonat düzeyi [41, 42], idrarda protein-albümin atılımı [43, 44]. KBH'nın ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

Diğer faktörler

Sigara [29] ve analjezik kullanımının [45] da KBH ilerlemesi için de bağımsız risk faktörü olabileceğine dair yayınlar mevcuttur.

Klinik:

Birçok KBH, rutin kontrol sırasında kreatinin yüksekliğinin farkedilmesiyle saptanmaktadır. Hastalar sıklıkla asemptomatiktir ya da var olan semptomlar özgü semptomlar değildir. Hastaların çok az bir kısmında aşırı yüklenmeye bağlı olarak solunum sıkıntısı, ödem, özellikle geceleri olan kaşıntı, yorgunluk gibi semptomlar görülebilmektedir [46]. Evre 1-3 arasında tespit edilen hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastalarda klinik olarak genellikle normokrom normositer olan anemi, kemik hastalıkları (osteitis fibrosa, adinamik kemik hastalığı, osteomalazi, karışık tip kemik hastalığı), malnutrisyon, nöropati, üremik semptomlar, bilişsel fonksiyonlardaki bozukluklar, sodyum-sıvı dengesinde, potasyum elektrolit bozukluk, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipoalbuminemi, albuminuria, hiperlipidemi, hipertansiyon görülebilmektedir.

Tedavi Yaklaşımları

Tedavide temel yaklaşım altta yatan nedenin tespit edilerek ona yönelik yaklaşımın sergilenmesi şeklinde olması önerilmektedir. Ancak KBH, her ne kadar çeşitli yaklaşımlar mevcut olsa da çoğunlukla tam olarak tedavi edilebilen bir hastalık değildir. Günlük pratikte hastaların KBH komplikasyonları açısından takibi ve bunlara yönelik tedavi yaklaşımları daha ön planda yer almaktadır.

Volum fazlalığı: Sıklıkla GFH 10-15 ml/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde yani evre 5 hastalarda sıklıkla meydana gelmektedir. Medial tedaviye yanıt alınamayan durumlarda hastalara renal replasman tedavisi gerekebilmektedir [47]. Renal fonksiyonların ilerleyici kaybı, Na atılımının azalmasına ve tübüler geri emilimin baskılanmasına neden olarak volüm artışına yol açmaktadır [48]. Hastaların volüm durumunu değerlendirecek objektif bir araç bulunmadığından genellikle bu değerlendirme hekimin klinik yaklaşımına, hastanın vücut ağırlığına, muköz membranların değerlendirilmesine, kan basıncında veya kalp hızında ortostatik değişikliklere ve idrar elektrolit değerlerine göre yapılmaktadır. Çeşitli rehberler volüm fazlalığı durumlarında loop diüretiklerini (<30 ml/dk/1,73 m²) ve

tiazid (≥ 30 ml/dk/1,73 m²) diüretiklerinin kullanımını önermektedir [49]. Diüretiklerin kullanımının yeterli gelmediği durumlarda ise devreye renal replasman tedavileri girmektedir. Diüretiklerin yoğun kullanıma bağlı olarak da hastalarda hipovolemi, hipotansiyon, GFH'de azalma, hipokalemi de görülebileceğinden hastaların aralıklarla bu etkiler açısından değerlendirilmesi önerilir.

Hipertansiyon: KBH'nda kan basıncı ve proteinüri progresyondan sorumlu diğer faktörlerden olup kan basıncını kontrol etmede ACE inhibitörleri ya da ARB'ler tercih edilmesi hem proteinüriyi azalması hem de KBH ilerleyişini yavaşlatmaktadır. ACEİ/ARB ile proteinüri düzeylerinin azalmasına bağlı olarak lipid seviyeleri de azalacağından hem sistemik ateroskleroz riski azalmakta hem de KBH ilerleyişi yavaşlamaktadır.

Albuminuri düzeyi ≥ 30 mg/gün olan hastalarda kan basıncı hedef değerleri $\leq 130/80$ mmHg iken, albuminuria düzeyi < 30 mg/gün olanlarda hedef değerler $\leq 140/90$ mmHg olarak önerilmektedir [50]. Diğer bir öneri de hastanın günlük tuz alımının 2 gr altında olması şeklindedir. Hastalara ACEİ/ARB tedavisi başlandıktan sonra dikkat edilmesi gereken bir durum ise hiperkalemi gelişim riskidir ki bu durum özellikle GFH seviyelerinin > 40 ml/dk/1,73 m² ve potasyum seviyesinin düşük-normal seviyelerde olanlarda oldukça düşük orandadır [51]. ACEİ/ARB başlandıktan sonraki 3 ay içerisinde GFH'de > 25 oranında düşme gözlenirse, aşırı diürezin varlığı ya da renal arter stenozu için ek değerlendirmeler önerilmektedir [52].

Metabolik Asidoz: GFH evrelemesine göre Evre 4 ve 5 hastalarının yaklaşık yarısında görülebilen bir komplikasyon olma özelliği gösteren bu durumda temel amaç metabolik asidozun yol açtığı yan etkileri azaltmak ya da yan etkilerinden korumaktır. KBH'da birikime uğrayan asitlerin etkilerine bağlı olarak kemik kitlesinde kayıp, protein metabolizmasında negatif yönde değişiklikler, kas kitlesinde azalma, böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması, insulin sentezinde azalma, beta-2 mikroglobulin birikimi, tiroid metabolizmasında bozulma, kardiyak hastalık riskinde artış ve

inflamasyoda artış görülebilmektedir [53]. KDIGO 2012 rehberinde serum karbonhidrat düzeyinin 22 mEq/L üzerinde tutulması önerilmektedir. Hastalarında pH<7.2 ise yaklaşım olarak 3-4 gün süre ile intravenöz (IV) sodyum bikarbonat tedavisi önerilmektedir [54]. Hızlı sodyum bikarbonat uygulaması sonrasında hastalarda santral sinir sisteminde paradoksal hücre içi asidoz, oksijen sunumunda bozulma, hipokalemi, hipokalsemi, alkaloz, hipernatremi, hiperosmolalite ve hipervolemi gibi komplikasyonlar gelişebileceğinden dikkatli olmak gerekmektedir [54]. Kronik metabolik asidoz tedavisinde sıklıkla oral sodyum bikarbonat tuzları (300-650 mg günde 2-3 kez) yüksek protein içerikli diyetin kısıtlanması önerilmektedir.

Anemi: KBH'da, genel popülasyona göre %15. 4 ile 2 kat daha sık görülmektedir [55]. Tipik olarak normositik, normokromik ve hipoproliferatiftir [56]. Demir ve vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği, enfeksiyon, inflamasyon, gizli kan kaybı, oksidatif stres, yetersiz diyaliz, hiperparatiroidizm, rölatif veya mutlak eritropoietin eksikliği, eritropoezi baskılayan üremik inhibitörler, kısalmış eritrosit ömrü, demir homeostazında bozukluk gibi bir çok faktörün etki gösterdiği bir durumdur [57]. KDIGO 2012 rehberinde anemi kadınlarda hemoglobin (Hb) düzeyinin 12 gr/dL, erkeklerde 13 gr/dL'nin altında olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Anemisi olmayan evre 3 hastalarda yılda bir, evre 4 ve 5 hastalarda 6 ayda bir, diyaliz tedavisi alan hastalarda ise 3 ayda bir; anemisi olan evre 3-5 hastalarda 3 ayda bir, diyalize giren hastalara ise ayda bir hemogram ile değerlendirme önerilmektedir. Tedavide ise nutrisyonel eksikliklerin yerine konulması, demir tedavisi, eritropoietin stimule edici ajanların (ESA) kullanımı, kan transfüzyonu gibi seçenekler söz konusudur. Transferrin saturasyonu <%30 ve ferritin düzeyi < 500 ng/mL (mcg/L) olan bireylerde ESA almıyorsa ESA alımını geciktirmek için, ESA alıyorsa ESA ihtiyacını azaltmak için demir tedavisi verilmesi önerilmektedir. Hb düzeyini yükseltmek ya da ESA'yı kesmek veya doz azaltmak için Ferritin >500 olan hastalarda İV 1000 mg demir, birkaç hafta verilebilir. IV demir tedavisi alanlarda anaflaksi (özellikle Dekstranla içerenlerde), geçici hipotansiyon, bulantı, kusma, konstipasyon, artralji, ürtiker gibi komplikasyonlar gelişebileceğinden dikkatli olunması gerekmektedir. Aktif olarak

hastanın bir enfeksiyon durumu söz konusuysa parenteral demir tedavisi uygulanmamalıdır. ESA tedavileri ise Hb<9 g/dL olan evre 5 diyaliz hastalarında önerilmemekle birlikte, hb 9-10 g/dL aralığında ise hedef hb>10 g/dL olacak şekilde önerilmektedir. Ancak hb>11.5 g/dL olduğunda ESA tedavisi kesilmeli, hastalarda hb>13 g/dL olacak şekilde ESA tedavisi hedeflenmemelidir. 3 ayda bir de hastaların tedaviye yanıt açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Unutulmamalıdır ki ESA alan hastaların %10-20 kadarı tedaviye yanıt vermemektedir [58]. ESA'lar aneminin sebep olduğu mortalite, ölümcül olmayan kardiyovasküler komplikasyonlar, sol ventrikül hipertrofisi, hastaneye yatış ve böbrek hastalığı progresyonunda azalmayı sağlayamamıştır. Hatta ESA'ların kanser hastalarında ölüm ve malignite progresyonunu arttırdığına dair bilgiler bulunmaktadır [59].

Mineral ve Kemik Bozuklukları: KDIGO 2009 Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları (KBH-MKB) Tanı, Değerlendirme, Önleme ve Tedavi Klinik Uygulama Kılavuzuna göre izlemde Ca, P, PTH ve ALP düzeylerinin belli sürelerle göre takip edilmesi önerilmektedir KBH evre 3-5D hastalarında açıklanamayan kırıklar, sürekli kemik ağrısı, açıklanamayan hiperkalsemi, açıklanamayan hipofosfatemi, muhtemel alüminyum toksisitesi ve KBH-MKB olanlarda önceki bisfosfonat tedavisi gibi durumların varlığında kemik biyopsisi yapılması makul bir yaklaşım olarak görülmekle birlikte KMD ölçümü rutin olarak önerilmemektedir. KBH evre 3-5D hastalarında, vasküler kalsifikasyon varlığını saptamak için lateral abdominal grafi ve valvüler kalsifikasyon varlığını saptamak için ekokardiyografi kullanımını, bilgisayarlı tomografik görüntüleme yöntemlerine göre daha makul alternatifler olarak değerlendirilmekte ve bilinen vasküler/valvüler kalsifikasyonu olan KBH evre 3-5D hastalarının, en yüksek kardiyovasküler risk grubu olarak kabul edilmeleri önerilmektedir [60].

Prognoz: Hastalığın fonksiyonel böbrek yapısının kaybına göre progresyonu da değişkenlik göstermektedir. Albuminuri düzeyindeki artış hem hastalığın

progresyonunu gösterme de hem de kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilidir. 2011 Türkiye CREDIT çalışmasında KBH'na eşlik eden komorbid durumlar sırasıyla %35.2 sigara, %32.7 hipertansiyon, %32.1 abdominal obezite, %31.3 metabolik sendrom, %20.1 obezite ve %12.7 diyabetes mellitus olarak saptanmıştır [5]. 2012 KDIGO rehberine göre KBH progresyonu ile ilişkili faktörler GFH, albuminuri, yaş, cinsiyet, ırk/etnisite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara, obezite, kardiyovasküler hastalık öyküsü, nefrotoksik ajanlara maruziyet ve diğerleri olarak belirlenmiştir. Bilindiği üzere evre 4 KBH hastalarının yarısında ilerleme gözükmezken, ¼'inde böbrek fonksiyonları yıllarca stabil kalabilmektedir [61].

Renal Risk Skorları

Kronik böbrek hastalığı gelişmesi veya ilerlemesini tahmin etmek için değişik hasta gruplarında risk skorları geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu skorlar ile normal popülasyonda böbrek hastalığı gelişiminin veya akut böbrek hasarı sonrası kronik böbrek hastalığı riskinin veya halihazırda kronik böbrek hastalığı olanlarda böbrek hastalığının ilerlemesinin öngörülmesi hedeflenmiştir [26]. KBH olanlarda özellikle başlangıçta düşük GFH ve albüminüri, böbrek hastalığı progresyonu için en güçlü risk faktörleri olarak bulunmuştur [62].

Kronik böbrek hastalığı olanlarda risk skorları

KBH olan değişik hasta gruplarında birçok risk faktörü geliştirilmiştir. Diyabetik nefropati tanılı hastaları içeren RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmasında albüminüri, serum albümin, serum kreatinin ve hemoglobin değerleri SDBH gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur [63]. On bir klinik çalışmanın verileri kullanılarak yapılan analizde ise diyabetik olmayan 1860 KBH hastası için SDBH risk faktörleri yaş, kreatinin, proteinüri ve sistolik kan basıncı olarak saptanmıştır [64].

IgA nefropatisi olan 2269 hastada SDBY gelişimi için sistolik kan basıncının, proteinürinin, serum total protein ve 1/kreatinin değeri ile histopatolojik bulguların birer risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak 4 ve 7 yıllık SDBY için insidans riskini hesaplayan bir model geliştirilmiştir [65].

Evre 3 ve 4 KBH tanılı 9782 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada da yaş, erkek cinsiyet, GFH, hipertansiyon, diyabet ve anemi renal replasman tedavisine başlamayı belirleyen faktörlerdi. Bu modelde AUC değeri 0.89 bulunmuştur [66]. Diğer bir çalışmada, başlangıçta KBH olan veya hipertansiyon ve/veya diyabet varlığından dolayı KBH riski yüksek olan 803 hastada ilerleyici GFH düşüşünü (>7.5 ml/dk/1.73 m²) tayin etmek için bir model geliştirilmiştir. Bu modelde, hipertansiyon, eGFH (<60 ml/dk), ciddi obesite, proteinüri, konjestif kalp yetersizliği (KKY), CRP > 10 mg/L ve AKEi veya ARB kullanımı parametreleri kullanılarak elde edilen AUC değeri 0.85'tir. Evre 4 KBH olan 65 yaş üzeri 1866 hastada 1 yıl içinde son dönem böbrek hastalığı gelişme riskini tayin etmek için başka bir modelde ise C istatistik değeri 0.85 bulunmuştur. Bu model eGFH, yaş, KKY, sistolik kan basıncı, potasyum, albümin, yaş/eGFH ve eGFH/KKY etkileşimini içeriyordu. Bu risk denkleminin kullanımı ile yaşlı hastalarda gereksiz vasküler cerrahi işlemini azaltmıştır [67].

Tangri ve arkadaşlarınının 3449 evre 3-5 KBH tanılı hastayı dahil ettiği çalışmanın sonucunda SDBH'nı tahmin etmek için birkaç model geliştirilmiştir. Yaş, erkek cinsiyet, eGFH, albüminüri, kalsiyum, fosfor, bikarbonat ve albümini içeren 8 değişkenli modelin AUC değeri 0.917 olarak, yaş, erkek cinsiyet, eGFH ve albüminüriyi içeren 4 değişkenli modelin ise AUC değeri 0.89 olarak bulunmuştur. https://www.qxmd.com/calculate/calculator_308/kidney-failure-risk-equation-4-variable web adresinden 4 değişkenli modele ulaşıp 2 ve 5 yıllık SDBH risk tahminleri yapılmaktadır (Şekil 1).

Kidney Failure Risk Equation (4 Variable)

Estimate risk of progression to end-stage renal disease in CKD patients using age, sex, eGFR and proteinuria.

Sex?

Male
Female

Age?

Unanswered Years

eGFR?

Unanswered mL/min/1.73m²

Urine Albumin Creatinine Ratio? (Note units carefully)

Unanswered mg/g

Patient location?

North America
Non-North America

Şekil 1. Böbrek yetmezliği risk denklemi (4 değişkenli) modeli (https://www.qxmd.com/calculate/calculator_308/kidney-failure-risk-equation-4-variable)

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmaya, T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniği'nde izlenen evre 3 ve evre 4 kronik böbrek hastalığı bulunan 18 yaş üzeri ve 90 yaş altında olan en az 2 yıldır poliklinik takibinde olan kadın ve erkek hastalar dahil edilmiştir. Hastalar 2010-2016 yılları arasında Nefroloji Polikliniğinde izlenmişlerdir. Etik Kurul onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan alınmıştır (Etik Kurul Protokol kodu: 09.2016.499).

Kronik böbrek hastalığı etyolojileri glomerulonefrit, vaskülit, konnektif doku hastalığı olanlar, kronik aktif infeksiyonu, malignitesi, dekompanse kalp yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığı olanlar ile böbrek nakli olmuş kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma Tasarımı

Çalışmaya toplam 340 hasta dahil edilmiş olup hastaların dosya kayıtlarından retrospektif olarak ilk başvurularında bakılan cinsiyet, boy, kilo, yaş, sigara kullanımı, kan basıncı, hemoglobin, idrar albumin/kreatinin oranı, BUN, kreatinin, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, parathormon değerleri kaydedilmiştir. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülüne göre GFH değerleri hesaplanmıştır: $eGFH = 141 \times \min(Scr/k, 1)^a \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209}$ $eGFH 141 \times \min(Scr/k, 1) \times \max(Scr/k, 1) \times 0.993$ Yaş $\times 1.018$ [Kadın] $\times 1.159$ [Siyah ırk]

Diyabet, açlık kan şekeri en az 126 mg/dL, 2. saatte bakılan tokluk kan şekeri en az 200 mg/dL veya glikolize hemoglobin (HbA1c) değeri %6.5 üzeri olan, antidiyabetik ilaç tedavisi almakta olan veya daha önce diyabet tanısı almış olanlar olarak tanımlandı. Hipertansiyon ise sistolik kan basıncı en az 140 mm Hg, diyastolik kan basıncı en az 90 mm Hg veya antihipertansif ilaç kullanımını olarak tanımlandı.

Bu çalışmada 2 yıllık son dönem böbrek hastalığı gelişme riski tahminleri web adresi(https://www.qxmd.com/calculate/calculator_308/kidney-failure-risk-equation-4-variable) üzerinden 4 değişkenli böbrek yetmezliği risk denklemi” kullanılarak kaydedilmiştir.

Son dönem böbrek hastalığı, kronik diyaliz başlaması veya böbrek nakli yapılması olarak tanımlandı. Bu denklem mortalite üzerine herhangi bir bilgi vermediğinden takip sırasında hayatını kaybeden hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Daha önce bu denklem ile 2 yıllık son dönem böbrek hastalığı gelişme riski için yeni bir sınıflandırma yapılarak hastalar 5 gruba ayrılmıştır: risk aralığı %0-2, %2-6, %6-10, %10-20 ve \geq %20 olanlar [9]. Ancak çalışmamızda hasta sayısı az olduğu için hastalar 5 gruba ayrıldığında gruplarda az sayıda hasta kaldığından, istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç elde edebilmek amacıyla hastalar son dönem böbrek yetmezliği risk tahminleri açısından 2 gruba ayrılmıştır: Düşük-orta risk ($<$ %20) ve yüksek risk (\geq %20) grupları.

İstatistiksel Analiz

Sürekli verilerin tanımlayıcı değişkenleri normal dağılım gösterenlerde ortalama \pm standart sapma, göstermeyenlerde ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki sürekli değişkenliklerin karşılaştırılmasında uygun olduğunda t-testi veya Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi Çalışmada ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılarak duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları yapılmıştır [68]. Bu yolla ROC eğrisi herhangi bir spesifik sınır değer tanımlı yapmadan testin performansı ölçülmüştür. Genel olarak testin doğruluğu eğri altında kalan alan (AUC) ile değerlendirilebilir [68]. Alanın değerinin 1.0 olması özgüllük ve duyarlılığın %100 olduğu durumu yansıtır. ROC-AUCs için p değerinin $<$ 0.05 olması anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmanın sonlanım noktası olan son dönem kronik böbrek hastalığı için bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesinde cox regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmada analiz amacıyla SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18.0 bilgisayar programı kullanılmıştır.

BULGULAR

5.1. Başlangıç Demografik ve Laboratuvar Bulguları

En az 2 yıldır nefroloji polikliniğinden takipli toplam 340 hasta verisi toplandı. Verileri eksiksiz olan 246 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %44.3'ü (n=109) kadındı ve çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama yaşları 65.3 ± 12.4 yıl idi. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 29.4 ± 6.7 idi. Hastalarında %52'si sigara kullanmış veya kullanıyordu.

Başlangıç ortalama serum kreatinin 2.1 ± 0.6 mg/dL, albumin 4.3 ± 0.4 mg/dL, hemoglobin (Hb) 12.3 ± 1.6 g/dL, kalsiyum (Ca^{2+}) 9.4 ± 0.7 mg/dL, fosfor (P) 3.8 ± 0.7 mg/dL CKD-EPI formülüne göre hesaplanan eGFH 31.8 ± 10.2 ml/dk olarak ölçüldü. Ortanca parathormon (PTH) 116.5 (15-894) pg/mL, ortanca albüminüri: 690 (11.5-14500) mg/gün, idi.

Başlangıçta, sistolik kan basıncı 149.2 ± 24.4 mmHg, diyastolik kan basıncı 82.6 ± 14.8 mmHg olarak bulundu. Hastaların başlangıç demografik ve laboratuvar bulguları sırasıyla Tablo 6 ve Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların Başlangıç Demografik Verileri

Parametreler	Hasta Sayısı (n=246)
Cinsiyet	
Kadın, n (%)	109 (44.3)
Erkek, n (%)	137 (55.7)
Yaş	65.3 ± 12.4
Vücut Kitle İndeksi, (VKİ)	29.4 ± 6.7
Sigara, n (%)	128 (52)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	149.2 ± 24.4
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	82.6 ± 14.8
Hipertansiyon varlığı, n (%)	239 (97.2)
Diyabetes mellitus varlığı, n (%)	139 (56.5)
ADE inhibitörü veya ARB kullananlar, n (%)	151 (61.4)

ADE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB, anjiyotensin reseptör blokleri

Tablo 7. Hastaların Başlangıç Laboratuvar Verileri

Parametreler	Sonuçlar
Lökosit ($\times 10^3/\text{mcL}$)	8.2 ± 6.3
Hemoglobin (g/dL)	12.3 ± 1.6
Hematokrit (%)	35.5 ± 5.2
Trombosit ($\times 10^3/\text{mcL}$)	263.7 ± 142.2
BUN (mg/dL)	36.2 ± 13.5
Kreatinin (mg/dL)	2.1 ± 0.6
Total protein (g/dL)	7.1 ± 0.6
Albümin (g/dL)	4.3 ± 0.4
Na (mEq/L)	140.2 ± 3.7
K (mEq/L)	4.9 ± 0.6
Ca (mg/dL)	9.4 ± 0.7
P (mg/dL)	3.8 ± 0.7
Parathormon (pg/mL)	116.5 (15-894)
Albüminüri (mg/g)	306.6 (5.1-6444.4)
CKD-EPI'ye göre eGFH (ml/dk/1.73 m ²)	31.8 ± 10.2

Değerler ortalama (SD), yüzde veya ortanca (%25-%75 aralık) olarak verilmiştir.

Hastaların başlangıçta %50.8'inde evre 3, %49.2'sinde evre 4 KBH mevcuttu. Böbrek yetmezliği risk denklemi (4 değişkenli) modeli ile hesaplanan 2 yıllık son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişme riski ortanca %6.85 (0.12-57.5) olarak saptandı. Başlangıçta hastaların %17.9'unda yüksek risk (Risk>%20), %82.1'inde düşük ve orta risk (Risk<%20) varlığı saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Başlangıç Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi ve Risk Değerleri

Parametreler	Sonuçlar
KBH Başlangıçtaki Evre 3 Hasta n (%)	125 (%50.8)
KBH Başlangıçtaki Evre 4 Hasta n (%)	121 (%49.2)
Risk (2 yıllık) (%)	6.85 (0.12-57.5)
Yüksek riskli hastalar (Risk > %20) n (%)	44 (%17.9)
Düşük-Orta Riskli Olanlar (Risk ≤ %20) n (%)	202 (%82.1)

KBH, Kronik böbrek hastalığı

Hastalarda 2. yılda CKD-EPI formülüne göre eGFH değeri 26.3 ± 11.6 ml/dk olarak hesaplandı. Hastaların % 19.1'inde (n=47) son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişti. SDBH gelişen 47 hastanın 38'i başlangıçta evre 4 KBH olanlardı (Tablo 9).

Tablo 9. Başlangıç evresine göre son dönem böbrek hastalığına ilerleme oranları

Başlangıç KBH Evresi	Son Dönem Böbrek Hastalığı		
	Gelişmeyenler, n (%)	Gelişenler, n (%)	Toplam
Evre 3 KBH	116 (%47)	9 (%3.1)	125
Evre 4 KBH	83 (%33.9)	38 (%16)	121
Toplam	199 (%80.9)	47 (%19.1)	246

KBH, Kronik böbrek hastalığı

5.2. Hesaplanan ve Gözlemlenen SDBH Gelişme Riski

Tüm hastalarda başlangıçta hesaplanan SDBH gelişme riski düşük orta olan 202 hastanın 24'ünde 2. yılda SDBH gelişirken, riski yüksek olan 44 hastanın 23'ünde SDBH gelişti (Tablo 10 ve 11). Böbrek yetmezliği risk denkleminin son dönem böbrek hastalığı gelişmesini öngörmesi açısından duyarlılığı %48.9 (34.08-63.94), özgüllüğü %89.45 (84.32-93.35), pozitif prediktif değeri %52.3 (36.69-67.54), negatif prediktif değeri

%88.12 (82.84-92.24) idi. Hasta popülasyonumuzda 4 değişkenli modelde ROC-AUCs değeri 0.69 (95% CI 0.60–0.79) olarak bulundu (p=0.0001) (Şekil 2).

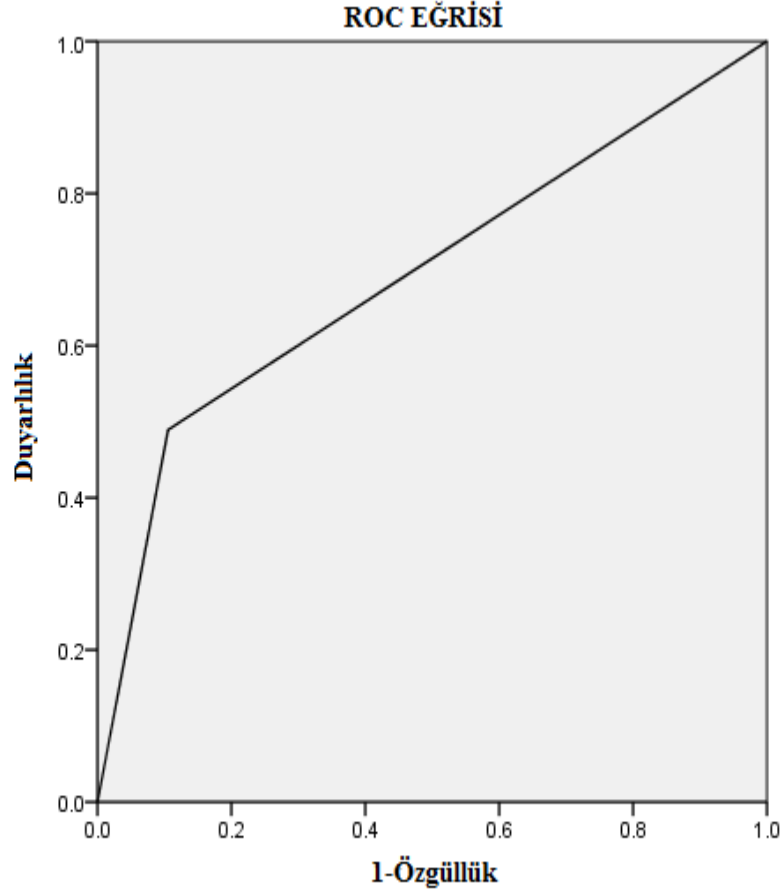
Tablo 10. Evre 3 ve Evre 4 KBH olanlarda BYRD’ne (4 değişkenli) göre öngörülen ve gerçekte gözlemlenen son dönem böbrek hastalığı gelişimi

2 yıllık takipte SDBH gelişimi	Başlangıçta ne göre hesaplanan risk		
	Düşük-Orta n (%)	Yüksek n (%)	Toplam n (%)
SDBH gelişmeyenler, n (%)	178 (%88)	21 (%47.8)	199 (%80.9)
SDBH gelişenler, n (%)	24 (%12)	23 (%52.2)	47 (%19.1)
Toplam	202	44	246 (%100)

SDBH, son dönem böbrek hastalığı

Tablo 11. Evre 3 ve Evre 4 KBH olanlarda BYRD’nin (4 değişkenli) 2.yılda son dönem böbrek hastalığı gelişimini belirlemede kullanımının sonuçları

Parametre	%	95 CI
Sensitivite	48.9	34.08-63.94
Spesifite	89.45	84.32-93.35
Pozitif Likelihood	4.64	2.82-7.64
Negatif Likelihood	0.57	0.43-0.76
Prevalans	19.11	14.39-24.58
Pozitif Prediktif Değer	52.3	36.69-67.54
Negatif Prediktif Değer	88.12	82.84-92.24



Şekil 2. Böbrek yetmezliği tahmini, Evre 3 ve Evre 4 kronik böbrek hastalığı için ROC-AUCs

Başlangıçta Evre 3 KBH hastalarında düşük-orta risk grubundaki 124 hastanın 9'unda SDBH gelişirken; yüksek risk grubunda yer alan sadece 1 hasta vardı (Tablo 12 ve Tablo 13). Böbrek yetmezliği risk denkleminin son dönem böbrek hastalığı gelişmesini öngörmesi açısından duyarlılık %0 (0-3.6), özgüllük %90 (55.5-99.75), pozitif prediktif değer %0 (0-97.5), negatif prediktif değer %7.26 (3.37-13.38) idi. Bununla birlikte, yüksek risk grubunda çok az sayıda hasta bulunduğu için bu analizin istatistiksel değerlendirilmesi anlamlı değildi.

Tablo 12. Evre 3 KBH olanlarda BYRD'ne (4 değişkenli) göre öngörülen ve gerçekte gözlemlenen son dönem böbrek hastalığı gelişimi

2 yıllık takipte SDBH gelişimi	Başlangıçta ne göre hesaplanan risk		
	Düşük-Orta n (%)	Yüksek n (%)	Toplam n (%)
SDBH gelişmeyenler, n (%)	115 (%92)	1 (%0.8)	116 (%92.8)
SDBH gelişenler, n (%)	9 (%7.2)	0 (%0)	9 (%7.2)
Toplam	124 (%99.2)	1 (%0.8)	125 (%100)

SDBH, son dönem böbrek hastalığı

Tablo 13. Evre 3 KBH olanlarda BYRD'nin (4 değişkenli) 2.yılda son dönem böbrek hastalığı gelişimini belirlemede kullanımının sonuçları

	%	95 CI
Sensitivite	0	0-3.6
Spesifite	90	55.5-99.75
Pozitif Likelihood	0	
Negatif Likelihood	1.11	0.90-1.37
Prevalans	92	85.78-96.1
Pozitif Prediktif Değer	0	0-97.5
Negatif Prediktif Değer	7.26	3.37-13.38

Başlangıçta Evre 4 KBH hastalarında düşük-orta risk grubundaki 78 hastanın 15'inde SDBH gelişirken; yüksek risk grubunda yer alan 43 hastanın 23'ünde SDBH gelişti (Tablo 14 ve Tablo 15). Böbrek yetmezliği risk denkleminin son dönem böbrek hastalığı gelişmesini öngörmesi açısından duyarlılık %60.53 (43.39-75.96), özgüllük %75.90 (65.27-84.62), pozitif prediktif değer %53.49 (37.65-68.82), negatif prediktif değer %80.77 (70.27-88.82) idi. Hasta popülasyonumuzda 4 değişkenli modeled evre 4 kronik böbrek hastaları için ROC-AUCs değeri 0.68 (95% CI 0.58–0.79) olarak bulundu (p=0.001) (Şekil 3).

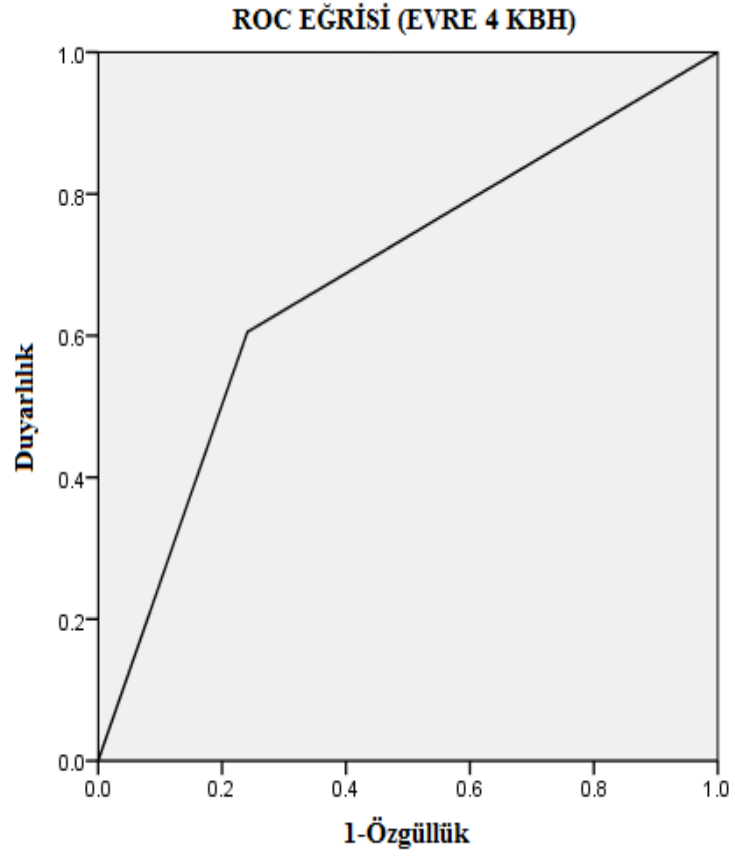
Tablo 14. Evre 4 KBH olanlarda ne (4 değişkenli) göre öngörülen ve gerçekte gözlemlenen son dönem böbrek hastalığı gelişimi

2 yıllık takipte SDBH gelişimi	Başlangıçta ne göre hesaplanan risk		
	Düşük-Orta n (%)	Yüksek n (%)	Toplam n (%)
SDBH gelişmeyenler, n (%)	63 (%52)	20 (%16.5)	83 (%78.5)
SDBH gelişenler, n (%)	15 (%12.5)	23 (%19)	38 (%31.5)
Toplam	78 (%64.5)	43 (%35.5)	121 (%100)

SDBH, son dönem böbrek hastalığı

Tablo 15. Evre 4 KBH olanlarda nin (4 değişkenli) 2.yılda son dönem böbrek hastalığı gelişimini belirlemede kullanımının sonuçları

	%	95 CI
Sensitivite	60.53	43.39-75.96
Spesifite	75.90	65.27-84.62
Pozitif Likelihood	2.51	1.59-3.98
Negatif Likelihood	0.52	0.34-0.79
Prevalans	31.4	23.27-40.47
Pozitif Prediktif Değer	53.49	37.65-68.82
Negatif Prediktif Değer	80.77	70.27-88.82



Şekil 3. Böbrek yetmezliği tahmini, Evre 4 kronik böbrek hastalığı için ROC-AUCs

SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaları demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 16’da özetlenmiştir.

Tablo 16. SDBH Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik ve Laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametre	SDBH Gelişen Hasta (n=47)	SDBH Gelişmeyen Hasta (n=199)	P Değeri
Yaş (yıl)	63.19±11.6	65.7±12.6	.188
Cinsiyet			
Erkek	25	112	.745
Kadın	22	87	.745
Sigara	25 (53)	103 (52)	.268
Vücut Kitle İndeksi	29.2 ± 5.9	29.5 ± 7.1	.148
Hemoglobin (g/dL)	11.1±1.4	12.5±6.7	.008
BUN (mg/dL)	44±13.2	34.4±12.9	.000
Kreatinin (mg/dL)	2.65±0.69	1.98±0.46	.000
Albumin (g/dL)	4.05±0.41	4.32±0.42	.000
Kalsiyum (mg/dL)	9.17±0.70	9.47±0.65	.01
Fosfor (mg/dL)	4.16±0.64	3.71±0.72	.000
Ürik asit (mg/dL)	7.64±1.67	7.16±1.63	.081
Parathormon (pg/mL)	225.8±198.3	130.1±93.6	.003
Albüminüri (mg/g)	1204±1102	551.6±544.4	.000
CKD-EPI’ye göre eGFH (ml/dk/1.73 m ²)	24.11±7.7	33.63±9.84	.000
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	154.96±25.14	147.85±24.03	.084
Diyastolik Kan Basıncı (mm Hg)	85.13±12.36	81.94±15.29	.134

Lojistik regresyon analizinde son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişme riski için bağımsız risk faktörlerinin başlangıç albüminüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değeri ile Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEi) ya da Anjiotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımını olduğu saptandı. (Tablo 17).

Tablo 17. SDBH gelişiminde bağımsız risk faktörleri

Parametreler	p değeri
Albümin (mg/dL)	.780
Kalsiyum (mg/dL)	.560
Fosfor (mg/dL)	.151
Parathormon (ng/mL)	.216
Albüminüri (mg/gün)	.004
GFH (ml/dk)	.000
ADEi/ARB Kullanımı	.005

GFH, glomerüler filtrasyon hızı; ADEi, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiotensin reseptör bloker

TARTIŞMA

Çalışmamızda 246 evre 3 ve evre 4 kronik böbrek hastasında Kuzey Amerika'da geliştirilip, daha sonra bazı Avrupa ve Uzak Doğu ülkeleri populasyonları için güvenilirliği ve uygunluğu saptanmış olan böbrek yetmezliği risk denkleminin [8, 9] son dönem böbrek hastalığı gelişimini ön görmesi test edilmiştir. Sonuç olarak bu denklemin evre 3 ve evre 4 kronik böbrek hastalarımızda son dönem böbrek hastalığının gelişimini ön görme duyarlılığı %48.9 (34.08-63.94) ve özgüllüğü % 89.45 (84.32-93.35) olarak saptanmıştır. Çalışmamız literatürde, bu denklemin Türk populasyonunda kullanımı ile ilgili yapılan ilk çalışmadır.

Tangri ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları ve evre 3-5 kronik böbrek hastalarının son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemesine predikte eden model geliştirmesini içeren çalışması sonucu ile başlayan süreçte risk denklemi geliştirilmiştir (Denklemler Hesaplamasının Web Adresi: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_308/kidney-failure-risk-equation-4-variable). Tangri ve arkadaşlarının bu çalışmasında Kuzey Amerika kohortların çoğu için uygun bir kalibrasyon faktörü elde edilmiştir. Ek olarak Kuzey Amerika dışı popülasyonlar için geliştirilen rekaliibrasyon faktörü ile denklemin performansı artırılmıştır. Dört değişkenli denklem yaş, cinsiyet, eGFH ve albüminüri parametrelerini içermektedir. Elektronik tıbbi kayıtlardan ve laboratuvar sonuçlarından yararlanılarak pratikte kolayca uygulanabilir bir modeldir. Bu denklemin kullanımı kronik böbrek hastalığının değerlendirilmesi ve tedavisinde risk hesaplanmasını öneren KDIGO klavuzu ile uyumludur [60].

Bu çalışma 2001-2008 yılları arasında nefroloji kliniğine yönlendirilen evre 3-5 KBH hastaları kapsamaktaydı. Bu çalışmada 1, 3 ve 5 yıllık risk hesaplaması yapılmış ve evre 3 KBH için 5 yılda böbrek yetersizliği gelişme riskleri düşük (% 0-4.9), orta (% 5-14.9) ve yüksek (% 15 ve üzeri) olarak sınıflandırılmıştır. Evre 4 KBH için bu değerler 2.yıl için sırasıyla % 0-9.9, % 10-19.9 ve % 20 ve üzeri olarak belirlenmiş. Bu çalışmada toplam 3440 hasta izlenmiş ve başlangıçta hastaların %27 (n=926)'si evre 3 KBH, %67

(n=2303)'si evre 4 KBH ve %6 (n=220)'sı Evre 5 KBH idi. Geliştirilen kohortta 4 değişkenli model (yaş, cinsiyet, eGFH ve idrar albumin/kreatinin oranı) kullanıldığında bu modelin son dönem böbrek hastalığı gelişimine predikte etmesinin C-istatistik değeri 0.91 olarak bulunmuştur. 4 değişkenli modeldeki parametrelere fosfor, kalsiyum ve bikarbonat eklenmesi AUC'ta bir miktar düzelme yapmıştır (0.921'e karşın 0.910). Çalışmamızda, hasta sayısı yeterli olmadığı için evre 5 kronik böbrek hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Evre 3-4 kronik böbrek hastalarımızın da 2.yıl son dönem böbrek hastalığı gelişme riskini ön görmede 4 değişkenli modelin C-istatistik değeri 0.69 olarak bulundu. Bu değer 0.91'den belirgin olarak daha düşüktü. Çalışmamız retrospektif olduğu için ve tüm hastaların bikarbonat değerleri dökümanite edilmemiş olduğu için 8 değişkenli modeli kullanamadık. Çalışmamızda diyabetik hasta oranı Kanada kohortuna göre belirgin olarak daha yüksekti (% 56.5'a karşı % 37). Kanada kohortundaki ortalama yaş 70 yıl iken hastalarımızda ortalama yaş 65 yıl idi. Çalışmamızda Kanada kohortundan farklı olarak daha sonraki çalışmalarda Kuzey Amerika dışı populasyonlar için geliştirilmiş kalibrasyon faktörünü kullanarak risk hesaplamasını yaptık. C-istatistik değerimiz Kanada kohortuna göre daha düşük olsa da p değeri (p=0.001) anlamlıydı.

Tangri ve arkadaşlarının Kanada popülasyonunda yaptığı çalışmadan sonra 2013 yılında bu denklemin Avrupa'daki kronik böbrek hastalığı popülasyonunda validasyonu ile ilişkili başka bir çalışmanın sonuçları rapor edilmiştir [69]. Bu çalışmaya MASTERPLAN çalışmasına katılan evre 3-5 kronik böbrek hastaları alınmış ve 5 yıllık son dönem böbrek hastalığı gelişme riski hesaplanmıştır. Çalışmaya alınan toplam 595 hastanın 114'ünde son dönem böbrek hastalığı meydana gelmiştir. Dört değişkenli modelde ROC-AUCs değeri 0.88 (%95 CI 0.85-0.91), 8 değişkenli modelde 0.88 (%95 CI 0.85-0.92) idi. Bu çalışmadaki diyabet oranı %25 olarak bulunmuş olup bu oran bizim çalışmamızdaki diyabet sıklığından anlamlı olarak daha düşüktür. Bu çalışmada, Evre 5 kronik böbrek hasta sayısı az olduğu için analiz sonuçları herhangi bir sonuç bildirmek için yeterli olmamış. Bizim çalışmamızda da aynı nedenden dolayı bu hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Evre 4 kronik böbrek hastalığı olan 228 hastada 5 yıllık risk denkleminin

4 değişkenli modelde c-istatistik değeri 0.71 (0.64-0.78) olarak bulunmuştur. Bizim 2 yıllık risk denkleminde elde ettiğimiz sonuç bu değere hasta yakındı (c-istatistik: 0.68).

2016 yılında Tangri N. ve arkadaşlarının rapor ettiği meta-analizde böbrek yetersizliği riskinin öngörülmesi için geliştirilmiş denklemlerin doğruluğu birçok farklı toplumda değerlendirilmiştir. Bu meta-analizin toplam 31 kohort dahil edilmiştir, takip süresi ortalama 4.2 yıldır. Toplam 721.357 kronik böbrek hastasında 23.829 böbrek yetersizliği olgusunun geliştii görülmüştür. 16 kohort (617.604 hasta) Kuzey Amerika'dan, 15 kohort (103.753 hasta) Asya (Japonya), Avrupa (İsrail, İsveç, Hollanda, Almanya, İngiltere) ve Avustralya'daki popülasyonu içermektedir. Bu meta-analiz Türk popülasyonunu içermemektedir. Analizde daha önce Tangri N. ve arkadaşları tarafından geliştirilen denklem kullanılmıştır. Kuzey Amerika dışında olan toplumlarda da aynı araştırmacılar tarafından geliştirilmiş rekabrasyon faktörü dikkate alınarak risk hesaplaması yapılmıştır. Bu analizde 2 ve 5 yıllık böbrek yetersizliği gelişme ihtimali test edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 74 yıl, başlangıç GFH 46 ml/dk/1.73 m² idi. Hastaların %40'ında diyabetes mellitus (DM), %84'ünde hipertansiyon (HT) mevcuttu. Son dönem böbrek yetersizliği gelişme sıklığı Okinawa'da 1000 hasta yılında 1.2 olay ile Pima yerlileri kohortunda 1000 hasta yılında 168.3 olay arasında değişmekteydi. İkinci yılda öngörülen son dönem böbrek yetersizliği olasılığının %20'den fazla olması olasılığı % 0.23 ile % 50 arasında değişmekteydi. Orjinal 4 değişkenli risk denklemi kullanımı ile 2 yıllık risk için c-istatistik 0.9 (% 95 CI 0.89-0.92) idi. Beş yıllık risk için bu değer 0.88 (%95 CI 0.86-0.90) bulunmuştur. Bu meta-analizde 8 değişkenli risk denkleminin C-istatistik değeri ise 2. yılda 0.89 (%95 CI 0.88-0.91), 5. yılda ise 0.86 (%95 CI 0.84-0.87) olarak bildirilmiştir. Meta-analize alınan kohortlar tek tek incelendiğinde 2 kohort hariç C-istatistik en az 0.80 olarak bildirilmiştir. Bu iki kohort Kuzey Amerika dışındaki popülasyonlarda gerçekleştirilmiştir [70]. MMKD (Mild to Moderate Kidney Disease) çalışmasında 2 yıllık C-istatistik 0.79 (%95 CI 0.72-0.87) ve MASTERPLAN (Multifactorial Approach and Superior Treatment Efficacy in Renal Patients with the Aid of Nurse practitioners) çalışmasında 5 yıllık C-istatistik 0.77 (%95 CI 0.73-0.81) olarak bulunmuştur [71]. MMKD çalışması 227 beyaz ırktan diyabetik olmayan hastaları (İtalya,

Almanya ve Avusturya) dahil etmiş. Hasta popülasyonumuza evre 5 hastalarımızı dahil etmemekle birlikte 2. yılda C-istatistik değeri 0.69 (95% CI 0.60–0.79) idi. Kuzey Amerika dışında yapılan ve sadece diyabetik hastaları içeren RENAAL adlı başka bir çalışmada ise C-istatistik 0.82 (95% CI 0.79-0.85) olarak bulunmuştur.

Bu risk denkleminin pratikte kullanılması hastaların böbrek prognozunu belirleyerek bilgilendirilmesi ve tedavi kararlarının alınması açısından önemlidir. Hemodiyaliz için damar giriş yolu oluşturulması, periton diyalizi için periton kateteri yerleştirilmesi veya preemtif transplantasyon için zamanlamanın belirlenmesinde yardımcı olabilir. Örneğin; 5 yıl için %3-5 üzerinde risk hesaplandığında hastaların nefroloji merkezine gönderilmesi veya 2 yıl için %20-40'tan fazla risk hesaplandığında damar giriş yolunun planlanması gibi hedeflerin belirlenmesi için ek analizlere ihtiyaç vardır [9].

Diğer çalışmalarda olduğu gibi [8, 72] hasta popülasyonumuz nefrologlar tarafından izlenmekteydi. Dolayısıyla, bu hastaların sonuçları nefrolog dışı hekimlerce takip edilen benzer hastaların sonuçlarından farklı olabilir. Yine yüksek riskli hastaların nefrologlara erken gönderilmeleri hasta sonuçları açısından daha iyi olabilecektir [73].

Çalışmamızın bazı sınırlayıcı etmenleri bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır. Türk toplumunda, böbrek yetersizliği risk denkleminin geçerliliği yansıtması için hasta sayısı nispeten azdır. Ek olarak hasta sayımız az olduğu için evre 5 hastaları dahil edilmemiş ve hastaların takip süresi ancak 2 yıldır. 3 ve 5 yıllık sonuçlar elde edilememiştir. Bununla beraber bu çalışmanın Türk popülasyonunda bu denklemin ilk kullanıldığı çalışma olması önemlidir. Diğer kısıtlayıcı unsur retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların bazı verileri olmadığından dolayı kalsiyum, fosfor ve bikarbonatı içeren 8 değişkenli model kullanılamamıştır. Takip süresince ölüm gerçekleşen ve izlemi devam etmeyen hastaların çalışmaya alınmaması hasta seçimi için çalışma sonuçlarını etkilememiş olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak böbrek yetersizliği risk denkleminin evre 3-4 kronik böbrek hastası Türk popülasyonunda 2.yılda böbrek yetersizliği gelişmesini öngörmedeki c-istatistik değeri Kuzey Amerika popülasyonuna göre daha düşük bulunsa da bir Avrupa kohortuna yakın sonuçlar elde edilmiştir ve istatistiki olarak anlamlıdır. Bu denklemin Türk popülasyonu için uygunluğunun belirlenmesinde ülkemizde yapılacak çok merkezli, daha çok sayıda hasta ve veri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu risk denkleminin pratikte hasta sonuçlarına etkisinin gelecekte araştırılması için ek analizler gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Inker, L.A., et al., KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 2014. **63**(5): p. 713-735.
2. Kopple, J.D., National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*, 2001. **37**(1): p. S66-S70.
3. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines [CG182]. July 2014.
4. Saran, R., et al., US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 2016. **67**(3 Suppl 1): p. A7.
5. Süleymanlar, G., et al., A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010: p. gfq656.
6. Prevalence of CKD Stages 1-4, by Survey Period. National Health and Nutrition Examination Survey. <https://nccd.cdc.gov/CKD/detail.aspx?QNum=Q372>; 2015.
7. Levin, A. and P.E. Stevens, Early detection of CKD: the benefits, limitations and effects on prognosis. *Nature Reviews Nephrology*, 2011. **7**(8): p. 446-457.
8. Tangri, N., et al., A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *Jama*, 2011. **305**(15): p. 1553-1559.
9. Tangri, N., et al., Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *JAMA*, 2016. **315**(2): p. 164-174.
10. Rettig, R.A., K. Norris, and A.R. Nissenson, Chronic kidney disease in the United States: a public policy imperative. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2008. **3**(6): p. 1902-1910.
11. James, M.T., B.R. Hemmelgarn, and M. Tonelli, Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *The Lancet*, 2010. **375**(9722): p. 1296-1309.
12. Prevalence of CKD Stages 1-4, by Survey Period. National Health and Nutrition Examination Survey. <https://nccd.cdc.gov/CKD/detail.aspx?QNum=Q372>; 2015.
13. Ibrahim, H.N., et al., Long-term consequences of kidney donation. *New England Journal of Medicine*, 2009. **360**(5): p. 459-469.
14. Eriksen, B. and O. Ingebretsen, The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney international*, 2006. **69**(2): p. 375-382.
15. Evans, M., et al., The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *American Journal of Kidney Diseases*, 2005. **46**(5): p. 863-870.

16. Neugarten, J., A. Acharya, and S.R. Silbiger, Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease a meta-analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2000. **11**(2): p. 319-329.
17. Jafar, T.H., et al., The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003. **18**(10): p. 2047-2053.
18. Shulman, N.B., et al., Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension*, 1989. **13**(5 Suppl): p. I80.
19. Wen, C.P., et al., Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease AKOoss races are similar. *Kidney international*, 2014. **86**(4): p. 819-827.
20. Jurkovitz, C., et al., Family members of patients treated for ESRD have high rates of undetected kidney disease. *American journal of kidney diseases*, 2002. **40**(6): p. 1173-1178.
21. Spray, B.J., et al., Familial risk, age at onset, and cause of end-stage renal disease in white Americans. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1995. **5**(10): p. 1806-1810.
22. Parsa, A., et al., APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(23): p. 2183-2196.
23. Keller, G., et al., Nephron number in patients with primary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2003. **348**(2): p. 101-108.
24. McNamara, B.J., et al., Renal pathology, glomerular number and volume in a West African urban community. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2008. **23**(8): p. 2576-2585.
25. Manalich, R., et al., Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney international*, 2000. **58**(2): p. 770-773.
26. Maarten W. Taal. Risk Factors and Chronic Kidney Disease. In: Karl Skorecki MD FRCP(C) FASN (Author), Glenn M. Chertow MD (Author), Philip A. Marsden MD (Author), Maarten W. Taal MBChB MMed MD FCP(SA) FRCP (Author), Alan S. L. Yu MD (Author). *Brenner and Rector's The Kidney*, (2 Volume Set), 10th Edition. Elsevier, 2016. p:669-692.
27. Lo, L.J., et al., Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney international*, 2009. **76**(8): p. 893-899.
28. Hsu, C.-y., et al., Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. **4**(5): p. 891-898.
29. Haroun, M.K., et al., Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003. **14**(11): p. 2934-2941.
30. Klag, M.J., et al., Blood pressure and end-stage renal disease in men. *New England Journal of Medicine*, 1996. **334**(1): p. 13-18.

31. Gelber, R.P., et al., Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *American Journal of Kidney Diseases*, 2005. **46**(5): p. 871-880.
32. MacLaughlin, H.L., et al., Risk for chronic kidney disease increases with obesity: Health Survey for England 2010. *Public health nutrition*, 2015. **18**(18): p. 3349-3354.
33. Hsu, C.-y., et al., Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Annals of internal medicine*, 2006. **144**(1): p. 21-28.
34. Kurella, M., J.C. Lo, and G.M. Chertow, Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. **16**(7): p. 2134-2140.
35. Gonzalez, E., et al., Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney international*, 2005. **68**(1): p. 263-270.
36. Vikse, B.E., et al., Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine*, 2008. **359**(8): p. 800-809.
37. Hoefield, R., et al., Associations of baseline characteristics with evolution of eGFR in a referred chronic kidney disease cohort. *QJM*, 2013. **106**(10): p. 915-924.
38. Vejakama, P., et al., Epidemiological study of chronic kidney disease progression: a large-scale population-based cohort study. *Medicine*, 2015. **94**(4).
39. McClellan, W.M., R.D. Langston, and R. Presley, Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. **15**(7): p. 1912-1919.
40. Ansquer, J.-C., et al., Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *American Journal of Kidney Diseases*, 2005. **45**(3): p. 485-493.
41. Raphael, K.L., et al., Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney international*, 2011. **79**(3): p. 356-362.
42. Shah, S.N., et al., Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*, 2009. **54**(2): p. 270-277.
43. Halbesma, N., et al., Development and validation of a general population renal risk score. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2011. **6**(7): p. 1731-1738.
44. Verhave, J.C., et al., An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney International*, 2004. **66**: p. S18-S21.
45. Kuo, H.W., et al., Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2010. **19**(7): p. 745-751.
46. Jassal, S.V., Clinical presentation of renal failure in the aged: chronic renal failure. *Clinics in geriatric medicine*, 2009. **25**(3): p. 359-372.
47. Said, A., C. Desai, and E.V. Lerma, Chronic kidney disease. *Dis Mon*, 2015. **61**(9): p. 374-7.

48. Hung, S.-C., et al., Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*, 2014. **85**(3): p. 703-709.
49. Levey, A.S., et al., Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 2005. **67**(6): p. 2089-2100.
50. Eknoyan, G., et al., KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2013. **3**: p. 5-14.
51. Weinberg, J.M., et al., Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Archives of internal medicine*, 2009. **169**(17): p. 1587-1594.
52. Vassalotti, J.A., et al., Practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician. *The American journal of medicine*, 2016. **129**(2): p. 153-162. e7.
53. Kraut, J.A. and I. Kurtz, Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis*, 2005. **45**(6): p. 978-93.
54. Kraut, J.A. and N.E. Madias, Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis*, 2016. **67**(2): p. 307-17.
55. Stauffer, M.E. and T. Fan, Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS One*, 2014. **9**(1).
56. Babitt, J.L. and H.Y. Lin, Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2012. **23**(10): p. 1631-4.
57. Bonomini, M., et al., New treatment approaches for the anemia of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 2016. **67**(1): p. 133-142.
58. AHEMII, K., KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney International*, 2012. **2**: p. 279.
59. Bennett, C.L., et al. Intersecting guidelines: administering erythropoiesis-stimulating agents to chronic kidney disease patients with cancer. in *Seminars in dialysis*. 2009. NIH Public Access.
60. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Chapter 5: Referral to specialists and models of care. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):112-119)
61. Wojciechowski, P., et al., Risk Prediction in CKD: The Rational Alignment of Health Care Resources in CKD 4/5 Care. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2016. **23**(4): p. 227-230.
62. Stevens, P.E. and A. Levin, Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*, 2013. **158**(11): p. 825-830.
63. Keane, W.F., et al., Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2006. **1**(4): p. 761-767.
64. Kent, D.M., et al., Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. **18**(6): p. 1959-1965.

65. Goto, M., et al., A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009. **24**(10): p. 3068-3074.
66. Johnson, E.S., et al., Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *American journal of kidney diseases*, 2008. **52**(4): p. 653-660.
67. Drawz, P.E., et al., A Simple Tool to Predict End-Stage Renal Disease within 1 Year in Elderly Adults with Advanced Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2013. **61**(5): p. 762-768.
68. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology: The Essentials*. 3rd edn. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1996.).
69. Peeters, M.J., et al., Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2013. **28**(7): p. 1773-1779.
70. Fliser, D., et al., Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. **18**(9): p. 2600-2608.
71. Van Zuilen, A.D., et al., Multifactorial approach and superior treatment efficacy in renal patients with the aid of nurse practitioners. Design of The MASTERPLAN Study [ISRCTN73187232]. *Trials*, 2006. **7**(1): p. 1.
72. Van Zuilen, A.D., et al., Rationale and design of the MASTERPLAN study: Multifactorial approach and superior treatment efficacy in renal patients with the aid of nurse practitioners. *J Nephrol*, 2005. **18**(1): p. 30-4.
73. Kim, D.H., et al., Early referral to a nephrologist improved patient survival: prospective cohort study for end-stage renal disease in Korea. *PLoS One*, 2013. **8**(1): p. e55323.

Ekler:

Ek 1. Veri Toplama Formu

Ek 2. Tez Çalışması İzin Yazısı

Ek 3. Etik Kurul Onay Yazısı

Ek 4. Makale Kopyası

Ek 5. Özgeçmiş