



**T.C.**  
**VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERVOLEMİK KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ**  
**HASTALARINDA TROPONİN DÜZEYLERİ VE MEDİKAL**  
**DİÜREZ TEDAVİSİNİN TROPONİN DÜZEYİ ÜZERİNE**  
**ETKİLERİ**

**Dr. Ümit Yıldırım**

**UZMANLIK TEZİ**  
**OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**VAN**  
**2020**

**T.C**

**VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERVOLEMİK KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ  
HASTALARINDA TROPONİN DÜZEYLERİ VE MEDİKAL  
DİÜREZ TEDAVİSİNİN TROPONİN DÜZEYİ ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**Dr. Ümit Yıldırım**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Yasemin Usul Soyoral**

**UZMANLIK TEZİ  
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**VAN**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Bilgisi, deneyimi ve kılavuzluğu ile tez çalışmama büyük katkıda bulunan, sabrını esirgemeyen, tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin USUL SOYORAL'a teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı oğretim yeleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan Esen, Prof. Dr. Mehmet Aslan, Dr. Oğretim yesi Saliha Yıldız, Dr. Oğretim yesi Ali Doğan, Dr. Oğretim yesi Naci Aldemir, Dr. Oğretim yesi Abdullah Sakin, Dr. Oğretim yesi Mesut Aydın, Dr. Oğretim yesi Murat Alay'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Hüseyin Arıkan, Uzm. Dr. Erkan Bilen ve çok değerli asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları yardımcı sağlık personeli, sekreter ve personellerine ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak; eğitim ve meslek hayatımın her safhasında yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime her zaman yanımda oldukları ve manevi desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Dr. Ümit Yıldırım

VAN-2020

## ÖZET

### HİPERVOLEMİK KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA TROPONİN DÜZEYLERİ VE MEDİKAL DİÜREZ TEDAVİSİNİN TROPONİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİLERİ

**Dr. Ümit Yıldırım, Uzmanlık Tezi, Van 2020**

**Amaç:** Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında, troponin değerleri klinik olarak akut koroner sendrom (AKS) dışı durumlarda da yüksek bulunabilmektedir. Son yapılan çalışmalar KBY hastalarında kaynağı ve sebebi ne olursa olsun yüksek troponin değerlerinin miyokard hasarına işaret ettiğini göstermektedir. Kardiyak troponin seviyelerinin artışının en önemli iki sebebi, LVH'a bağlı artan sol ventrikül duvar gerilimine bağlı miyokard hasarı ve kronik hipervolemidir.

KBY hipervoleminin en önemli sebeplerinden biridir. Bizim takip ettiğimiz hipervolemik KBY vakalarında troponin yüksekliği olduğuna dair klinik gözlemlerimiz oldu. Troponini yüksek olan bu hastalara çoğu zaman AKS denilerek koroner angiografi önerilmektedir. Yapılan anjiyografi işlemleri kontrast nefropatisine yol açarak renal fonksiyon bozukluğunun ağırlaşmasına neden olabilmektedir. Hatta geri dönüşümsüz renal hasar yaparak hastaları rutin hemodiyaliz durumuna getirebilmektedir.

KBY hastalarında troponin yüksekliği durumunda hastalık progresyonunu ve prognozunu olumsuz etkileyebilecek invazif koroner anjiyografik işlem kararı almadan önce AKS dışı troponin yüksekliği yapan durumların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu nedenle planladığımız çalışmada KBY hastalarında troponin I (cTnI) düzeyi ile hipervolemi arasında bir ilişkinin olup olmadığı ve troponin I değeri yüksek saptanan hastalarda medikal diürez ile volüm yükünün azaltılmasının troponin I üzerine etkisini gözlemlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Yaptığımız çalışmaya Aralık 2019- Mart 2020 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezine KBY tanılı olup hipervolemi nedeniyle başvurup yatışı yapılan 18-90 yaş arasındaki 40 hasta dahil edildi. KBY tanısı hastanın önceki kreatinin değerlerine ve renal USG bulgularına göre; hipervolemi ise klinik bulgular, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri göz önüne alınarak konuldu.

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verilerinin yanısıra detaylı anamnez

bilgileri, KBY etiyojisi, tansiyon, tedavi süresince aldığı çıkardığı takibi, tedavi sürecindeki kilo değişimleri, ekokardiyografi bulguları kaydedildi. Hastaların eGFR değerleri MDRD formülüne göre hesaplandı.

Hipervolemiye yönelik yatış esnasında hastalara diüretik tedavisi (i.v furosemid) başlandı. Günlük takip edilen fizik muayene bulgularına göre ya diüretik infüzyon tedavisi yada bölünmüş dozlarda diüretik (i.v furosemid) tedavisi verildi. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından fizik muayene, aldığı çıkardığı takibi ve kilo takibi yapıldı.

Kardiyolojik açıdan risk taşıyan bu hastalardan yatış esnasında troponin I değeri istendi. Yatıştaki troponin I değerleri yüksek olan hastaların (Akut Koroner Sendromu dışlamak amacıyla) troponin takiplerine devam edildi. Troponin takipleri ile AKS dışlanan hastaların yatış esnasındaki, 24. Saat ve 72. Saat troponin I düzeyleri kaydedildi.

Tanı anında belirtilen yaş aralığında olmayanlar, KBY'nin tanı kriterlerini taşımayanlar, ABY hastaları, rutin diyaliz hastaları, gebeler, malignensi hastaları, yatış esnasında veya takipte Akut Koroner Sendrom(AKS) tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**Bulgular:** Hasta grubumuzun yaş ortalaması 67,97±11,178 saptandı. Çalışmamız 27 kadın( %67,5), 13 erkek (%32,5) hastadan oluşmakta olup, 16 hasta (%40) Evre 3, 14 hasta (%35) Evre 4, 10 hasta (%25) henüz diyalize girmeyen Evre 5 KBY olarak saptandı. KBY etyolojisine yönelik yapılan incelemede, hastaların 16'sının primeri DM (%40), 13'ünün HT (%32,5), 4 hastanın analjezik kullanımına bağlı (%10), 2'sinin glomerülonefrit (%5) ve 5 hastanın diğer sebeplere bağlı idi. Hastaların yatış anındaki troponin I değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (p=0.000). Ayrıca yatış troponin I değerleri yüksek olan hastalarda, troponin değerleri medikal diürez tedavisi süresince farklı zaman noktalarında (yatış, 24. Saat ve 72. Saat) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (p< 0.05). Yatış anındaki troponin I değerleri ile kardiyomegali varlığı, plevral efüzyon varlığı, pulmoner arter basıncı (PAB) yüksekliği, kilo değişimi, kilo değişim yüzdesi arasında anlamlı ilişki saptandı (p< 0.05).

**Sonuç:** KBY hipervoleminin en önemli sebeplerinden biridir. Bizim takip ettiğimiz hipervolemik KBY vakalarında troponin yüksekliği olduğuna dair klinik gözlemlerimiz oldu. Troponini yüksek olan bu hastalara çoğu zaman AKS denilerek koroner angiografi önerilmektedir. Yapılan anjiografi işlemleri kontrast nefropatisine yol açarak renal fonksiyon bozukluğunun ağırlaşmasına neden olabilmektedir. Hatta geri dönüşümsüz renal hasar yaparak hastaları rutin hemodiyaliz durumuna getirebilmektedir.

Kardiyak troponin seviyelerinin artışının en önemli iki sebebi, LVH'a bağlı artan sol ventrikül duvar gerilimine bağlı miyokard hasarı ve kronik hipervolemidir. Çalışmalarda cTnT artışı, sol ventrikül kitlesi ve kardiyovasküler konjesyon ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek troponin seviyeleri aynı zamanda mikrovasküler lezyonlar, sessiz plak, rüptür veya subklinik miyokardiyal fibroz ve nekrozdan da kaynaklanabilir.

Çalışmamızda KBY hastalarında hipervoleminin AKS dışı troponin düzeylerinde artışa neden olduğunu gösterdik. Medikal diürez tedavisi ile volüm uzaklaştırılan hastaların, yüksek troponin I değerlerinde düşme olduğunu kanıtladık. Troponin yüksekliği ile başvuran KBY hastalarında KBY'nin progresyonunu ve prognozunu olumsuz etkileyecek invazif anjiyografik işlem kararı almadan önce volüm durumunun da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda kardiyomegali varlığı, LVH varlığı, plevral efüzyon varlığı, PAB yüksekliği, kilo kaybı değişimi ve kilo değişim yüzdesi ile yatış troponin I yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptadık. Bu sonuçlara göre hastada volüm yükü arttıkça troponin değerlerinin yüksek tespit edilme olasılığının artacağını ve akut hipervoleminin uygun tedavisinin kronik hipervoleminin kardiyovasküler risklerinden korunmada önemli bir aşama olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumun değerlendirilebilmesi için, daha çok sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak yeni çalışmalar konunun açıklığa kavuşmasında yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak; kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kaynağı ve sebebi ne olursa olsun yüksek troponin değerleri sürekli ve ya subklinik miyokard hasarına işaret etmektedir ve semptom olsun ya da olmasın morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir.

## ABSTRACT

### **TROPONIN LEVELS IN HYPERVOLEMIC CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS AND THE EFFECTS OF MEDICAL DIURESIS TREATMENT ON TROPONIN LEVELS**

**Objective:** In patients with chronic renal failure (CRF), troponin values can be found to be clinically high in non-acute coronary (ACS) syndrome cases. Recent studies show that high troponin values, regardless of source and cause, indicate myocardial damage in patients with CRF. The two most important causes of increase in cardiac troponin levels are myocardial damage due to increased left ventricular wall tension due to left ventricular hypertrophy (LVH) and chronic hypervolemia.

CRF is one of the most important causes of hypervolemia. We have had clinical observations of elevated troponin levels in hypervolemic CRF cases that we followed. Patients with high troponin levels are referred as ACS and coronary angiography is often recommended. Angiography procedures can cause contrast nephropathy and aggravate renal dysfunction. It can even cause irreversible renal damage, causing patients to undergo routine hemodialysis.

In patients with CRF, non-ACS conditions that lead to troponin elevation should be considered before deciding on invasive coronary angiographic procedures that may adversely affect the progression and prognosis of the disease. Therefore, the aim of this study is to observe the effect of medical diuresis and volume reduction on troponin I level in patients with high troponin I value and whether there is a relationship between Troponin I (cTnI) level and hypervolemia in patients with CRF.

**Material and methods:** The study was carried out in 40 patients between the ages of 18-90 who were admitted to the Yüzüncü Yıl University (YYÜ) Faculty of Medicine Dursun Odabaş Medical Center and hospitalized for CRF and hypervolemia between December 2019 -March 2020. CRF was diagnosed according to the patient's previous creatinine values and renal USG findings, while hypervolemia was determined by considering clinical findings, physical examination and imaging methods.

In addition to demographic data, detailed anamnesis information, aetiology of CRF, blood pressure, monitoring fluid intake and output during treatment, weight changes during treatment, echocardiography findings were recorded. The eGFR values of the patients were calculated according to the MDRD formula. Diuretic treatment of patients during hospitalization for hypervolemia (iv furosemide) was initiated. According to the findings of the daily physical examination, either diuretic infusion therapy or diuretic in divided doses (iv furosemide) was given. In terms of evaluation of treatment response, physical examination, fluid intake and output monitoring and weight follow-up were performed.

Troponin I value was requested from these patients who were at risk from cardiologic point of view during hospitalization. Troponin follow-up was continued in patients with high troponin I values in hospitalization (in order to exclude ACS). During hospitalization of patients excluded from ACS by troponin follow-up, troponin I levels at 24. hour and 72. hours were recorded.

Patients who were not within the specified age range at the time of diagnosis, patients who didn't meet the criteria for diagnosis of chronic kidney failure, patients with acute renal failure, routine dialysis patients, pregnant women, malignancy patients, patients with ACS during hospitalization or follow-up were not included in the study.

**Findings:** The age range of our patient group was  $67.97 \pm 11,178$ . Our study consisted of 27 female (67.5%), 13 male (32.5%) patients, 16 patients (40%) were Stage 3, 14 patients (35%) were Stage 4, 10 patients (25%) were Stage 5 CRF that had not yet undergone dialysis. In the study for the etiology of chronic kidney failure, 16 patients had DM (40%), 13 patients had HT (32.5%), 4 patients had analgesic use (10%), 2 patients had glomerulonephritis (5%) and 5 patients had other causes. Troponin I values were found to be statistically significantly high at the time of hospitalization. In addition, in patients with high hospitalization troponin I values, troponin values measured at different time points during medical diuresis treatment (hospitalization, 24. hour and 72. hour) showed a statistically significant decrease. There was a significant relationship between troponin I values at the time of hospitalization and the presence of cardiomegaly, presence of pleural effusion, high PAP level, weight change and weight change percentage.



## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>3</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>9</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>11</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>12</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>13</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>15</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1.2. Epidemiyoloji</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1.3. Etyoloji</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1.4. Fiziopatoloji</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1.5. Evreleme</b> .....	<b>22</b>
<b>2.1.6. Glomerüler Filtrasyon Hızınının Saptanması</b> .....	<b>23</b>
<b>2.1.7. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri</b> .....	<b>24</b>
<b>2.1.8. KBY Komplikasyonları</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1.9. KBY Hastalarında Tedavi</b> .....	<b>26</b>
<b>2.2. KBY HASTALARINDA HİPERTANSİYON VE PATOGENEZİ; SODYUM VE VOLÜM KONTROLÜNÜN ÖNEMİ</b> .....	<b>28</b>
<b>2.3. KBY HASTALARINDA KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR</b> .....	<b>31</b>
<b>2.3.1. Kardiyovasküler Morbidite ve Mortalite</b> .....	<b>31</b>
<b>2.3.2. KBY'de Kardiyovasküler Risk Faktörleri</b> .....	<b>32</b>
<b>2.3.3. Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi</b> .....	<b>32</b>
<b>2.3.4. KBY Hastalarında Koroner Arter Hastalığı</b> .....	<b>35</b>

<b>2.4. KARDİYAK BIYOMARKIRLAR.....</b>	<b>36</b>
<b>2.4.1. Kreatin Kinaz ve İzofomları.....</b>	<b>37</b>
<b>2.4.2. Miyoglobin.....</b>	<b>38</b>
<b>2.4.3. Kardiyak Troponinler.....</b>	<b>38</b>
<b>2.5. KBY'DE AKS DIŞI KARDİYAK TROPONİNLERDE YÜKSELME.....</b>	<b>40</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>41</b>
<b>3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar.....</b>	<b>41</b>
<b>3.2. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....</b>	<b>43</b>
<b>3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....</b>	<b>43</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>44</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>57</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>67</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Türkiye’de erişkin popülasyonda KBH prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması) .....	19
<b>Şekil 2:</b> TND böbrek kayıt sistemi verilerine göre Türkiye’de SDBY prevalansı .....	19
<b>Şekil 3:</b> KBY’de kardiyovasküler hasarın oluşum mekanizması .....	33
<b>Şekil 4:</b> LVH Patofizyolojisi ve Hipertrofi Paternleri .....	34
<b>Şekil 5:</b> Miyokard infarktüsü sonrası biyomarkırların serum seviyelerinin seyri.....	37
<b>Şekil 6:</b> Yatış Troponin ile kreatinin değerlerinin saçılım grafiği .....	49
<b>Şekil 7:</b> Yatış Troponin ile EGFR değerlerinin saçılım grafiği .....	49
<b>Şekil 8:</b> Troponin değerlerine karşılık PAB değerlerini gösteren kutu grafiği .....	51
<b>Şekil 9:</b> Troponin I değerlerine karşılık Kardiyomegali varlığını gösteren kutu grafiği .....	53
<b>Şekil 10:</b> Troponin I değerlerine karşılık hipertansiyon varlığını gösteren kutu grafiği .....	53

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri.....	17
<b>Tablo 2:</b> KBY’de Patogenez ve Etyoloji.....	20
<b>Tablo 3:</b> KBY’ in progresyonunda rol oynayan faktörler .....	22
<b>Tablo 4:</b> KBY evreleri (KDIGO 2012) .....	22
<b>Tablo 5:</b> KBY’de albuminüri kategorileri .....	23
<b>Tablo 6:</b> KBY’ de görülen klinik bulgular .....	24
<b>Tablo 7:</b> KBY’de İlerleme Hızını Yavaşlatacak Önlemler .....	27
<b>Tablo 8:</b> Klasik kardiyovasküler risk faktörleri .....	32
<b>Tablo 9:</b> Yeni tanımlanan kardiyovasküler risk faktörleri .....	32
<b>Tablo 10:</b> Troponinlerin KAH dışında yükseldiği durumlar.....	39
<b>Tablo 11:</b> Troponin I düzeyine göre temel özellikler ve biyokimyasal parametreler .....	44
<b>Tablo 12:</b> Troponin Düzeyi Yüksek Olan Hastaların takipteki troponin I sonuçları .....	45
<b>Tablo 13:</b> One-Sample Wilcoxon Signed Hipotez Testi .....	46
<b>Tablo 14:</b> One-Sample Wilcoxon Signed Test sonuçları .....	46
<b>Tablo 15:</b> Friedman Testi Hipotezi .....	47
<b>Tablo 16:</b> Friedman Testi sonuçları .....	47
<b>Tablo 17:</b> Yatış, 24. ve 72. saat troponin I değerleri çoklu karşılaştırmalar sonuçları.....	48
<b>Tablo 18:</b> Independent-Samples Median Test Sonuçları .....	50
<b>Tablo 19:</b> Plevral Efüzyon ile Troponin I İlişisini Gösteren Wilcoxon Signed-Ranks testi ...	51
<b>Tablo 20:</b> Hastaların ilk ağırlığı ile tedavi sonrası ağırlığı değişimini gösteren t-testi.....	54
<b>Tablo 21:</b> Troponin I farkları ile kilo değişimleri için Spearman ilişki testi sonuçları .....	55
<b>Tablo 22:</b> Troponin I farkları ile kilo değişim yüzdeleri için Spearman ilişki testi sonuçları... 55	
<b>Tablo 23:</b> LVH ile HT arasındaki ilişkiyi gösteren Chi-Square testi .....	56
<b>Tablo 24:</b> Troponin I ile LVH arasındaki ilişkiyi gösteren Chi-Square testi .....	57

## KISALTMALAR

<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>KVH</b>	:Kardiyovasküler Hastalık
<b>DM</b>	:Diyabetes Mellitus
<b>SLE</b>	:Sistemik Lupus Erimatozis
<b>ACE</b>	:Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>ARB</b>	:Anjiyotensin Reseptör Blokörü
<b>ESH/ESC</b>	:Avrupa Hipertansiyon Topluluğu/Avrupa Kardiyoloji Topluluğu
<b>EPO</b>	:Eritropoetin
<b>ESS</b>	:Ekstrasellüler Sıvı
<b>HDL</b>	:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HT</b>	:Hipertansiyon
<b>JNC-7</b>	:Joint National Committee-7
<b>K</b>	: Potasyum
<b>KDIGO</b>	:Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>K/DOQI</b>	:The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>LDL</b>	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MDRD</b>	:Modification of Diet in Renal Disease
<b>PTH</b>	:Paratiroid Hormon
<b>RAS</b>	:Renin Anjiyotensin Sistemi
<b>RDW</b>	:Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği
<b>RAAS</b>	:Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
<b>RRT</b>	:Renal Replasman Tedavisi
<b>SDBY</b>	:Son Dönem Böbrek Yetersizliği

<b>TND</b>	:Türk Nefroloji Derneği
<b>VLDL</b>	:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>HD</b>	:Hemodiyaliz
<b>hs-CRP</b>	:Yüksek duyarlıklı C- reaktif protein
<b>KAH</b>	:Koroner arter hastalığı
<b>LVH</b>	:Sol ventrikül hipertrofisi
<b>AMI</b>	:Akut miyokard infarktüsü
<b>CTnI</b>	:Kardiyak troponin I
<b>PAB</b>	:Pulmoner Arter Basıncı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tüm dünyada sıklığı giderek artan yaygın bir sağlık sorunudur. Tedavisi son derece pahalı olan bu hastalık prognostik açıdan değerlendirildiğinde olumsuz sonuçlara da yol açabilmektedir. En önemli sonuçları; böbrek hastalığının ilerlemesi, böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı akut ve kronik komplikasyonlar ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditedir.

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), KBY hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Türk Nefroloji Derneği (TND) kayıtlarına (690 merkez) göre 2008 yılında hayatını kaybeden SDBY hastalarının mortalite nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar %50 ile ilk sırada yer almaktadır. KBY hastalarında tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden, hastaneye yatışların ise %20'sinden KVH sorumludur.

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında uygulanmakta olan hemodiyaliz (HD) tedavisi survi üzerinde belirgin olumlu etki yapmakla beraber, yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %50'sinin kardiyak nedenlerle kaybedilmesi, kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri konusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en sık mortalite nedeni olup KBY hastalarındaki mortalitenin normal popülasyona oranla artmış olmasının da en önemli sebebidir. Kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında akut miyokard infarktüsü (AMI), disseksiyon, aritmi, inme ve ani kardiyak arrest yer almaktadır. Tüm kardiyak ölümlerin % 20'sinin etyolojisini AMI oluşturmaktadır. Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan evre 1 hastalarda 9.2-14/1000 hasta iken hafif orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta, SDBY yetersizliği bulunan hastalarda da 380/1000 hasta düzeylerine çıkmaktadır. SDBY hastalarında KAH ve konjestif kalp yetmezliği sıklığı %40 civarında görülürken, sol ventrikül hipertrofi sıklığı %75 civarında seyretmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre aslında KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu ve renal replasman tedavilerine rağmen bu riskin artarak devam ettiğini göstermektedir.

KBY hastalarında glomerüler hasarın ilerlemesi ile birlikte su ve tuz retansiyonuna bağlı ekstrasellüler sıvı (ESS) hacmi genişler. KBY hastalarında meydana gelen bu hipervolemiye bağlı sempatik sistemde ve renin anjiyotensin

aldosteron sisteminde (RAAS) aşırı aktivasyon artışı meydana gelir. Bu sistemlerin aşırı aktivasyonu sonucu tabloya sistemik vazokonstrüksiyon da eklenir. Hipervolemi ve HT sonucu oluşan basınç ve hacim yükü miyokardiyal iş yükünü arttırarak sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gelişmesine neden olur. Başlangıçta LVH yararlı bir mekanizma iken zaman içerisinde devamlı basınç ve hacim yüklenmesi karşısında yetersiz kalır. İlerlemiş LVH olgularında iş yükü artan miyositler daha fazla enerji ihtiyacı duyar ancak yeterli perfüze olamayan miyokardda miyosit ölümü gelişir. Sağlam kalan miyositlerdeki iş yükü ve enerji ihtiyacı daha da artar. Tedavisiz olgularda bu kısır döngü kardioskleroz ve dolayısıyla kalp yetmezliği oluşumuna neden olur.

Hipervolemik hastalarda diyastol sonu ventrikül içi basınç artışı olmakta, buna bağlı olarak ventrikül duvarındaki gerim artmaktadır. Ventrikül içi basınçta yükselme, diyastol esnasında kanlanan koroner arterlerin perfüzyonun azalmasına neden olur. Böylece bir yandan hipertrofi nedeniyle miyositlerin iş yükü artışı ve enerji ihtiyacı artmışken, diğer taraftan diyastolde ventrikül içi basınç artışına bağlı koroner arterlerde ve miyokardda perfüzyon bozukluğu görülür.

Gerek normal popülasyonda gerekse kardiyovasküler riski yüksek olan kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, troponin değerleri klinik olarak akut koroner sendrom (AKS) dışı durumlarda da yüksek bulunabilmektedir. Son yapılan çalışmalar KBY hastalarında kaynağı ve sebebi ne olursa olsun yüksek troponin değerlerinin miyokard hasarına işaret ettiğini göstermektedir. Bu bilgilere dayanarak, çalışmamızda KBY tanılı hipervolemik hastalarda hipervolemiye bağlı koroner arter ve miyokarddaki perfüzyon bozukluğunun troponin değerlerinde yüksekliğe neden olabileceğini düşündük. KBY hastalarında troponin yüksekliği durumunda hastalık progresyonunu ve prognozunu olumsuz etkileyebilecek invazif koroner anjiyografik işlem kararı almadan önce AKS dışı troponin yüksekliği yapan durumların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu nedenle planladığımız çalışmada KBY hastalarında troponin I (cTnI) düzeyi ile hipervolemi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişkinin olup olmadığı ve medikal diürez ile volüm yükünün azaltılmasının yüksek troponin I düzeyi üzerine etkisini gözlemlemek amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

#### 2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) altta yatan birçok hastalığa bağlı olarak gelişebilen, nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile seyreden patofizyolojik bir durumdur. GFR düzeyinin azalmasından bağımsız olarak, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFR'nin 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>'den düşük olması kronik böbrek yetmezliği için tanı koydurucudur (1).

KBY, hiçbir klinik semptom vermeden sadece böbrek fonksiyonlarının azalmasından, ağır üremik semptomlara kadar uzanabilen çok farklı şekillerde ortaya çıkabilir. KBY keskin sınırlar ile birbirinden ayrılması mümkün olmayan evrelerden oluşmaktadır. Fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme, hem kliniğin değerlendirilmesi, hem de tedavinin düzenlenmesi açısından hekimlere büyük yarar sağlamaktadır (2). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı; üç ay veya daha uzun süren (GFR'de azalma olsun veya olmasın) böbrek hasarı olması ve/veya üç ay ve daha uzun süreli GFR azalması (<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olarak tanımlanmıştır. Böbrek hasarı olarak tanımlanan durumlar böbrek hasar belirteçleri olarak belirtilmiştir. KBY tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

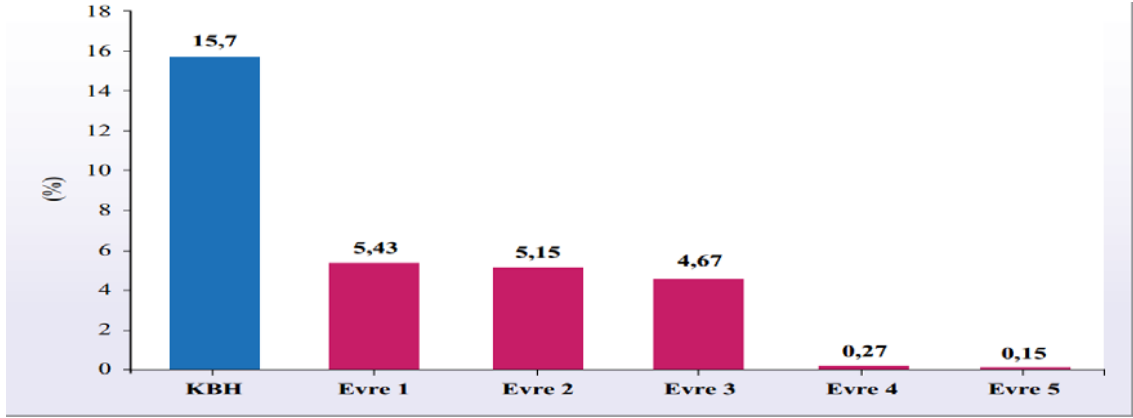
**Tablo 1:** Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterleri

KBY tanı kriterleri (herhangi birinin >3 ay varlığı)
<b>Böbrek hasar belirteçleri</b> -Albuminüri (AER $\geq$ 30 mg/24 saat ) -İdrar sediment patolojileri -Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar -Histopatolojik değişiklikler -Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar -Böbrek nakli hikayesi
<b>Azalmış GFR</b> - GFR < 60 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>

Altta yatan nedenin tedavi edilebildiği ve nefron kaybının fazla olmadığı safhadaki bazı hastalarda, kronik değişimlere karşın kalan nefronlar vücudun ihtiyaçlarını karşılayabilir ve böbrek hastalığına bağlı herhangi bir semptom gözlenmez. Diğer yandan KBY çoğu zaman ilerleyen süreçte progresyon gösterir ve süreç içinde hasarlanmamış nefron sayısı giderek azalır. En sonunda hastada KBY'in biyokimyasal ve klinik bulguları meydana gelir. KBY hastalarının büyük bir kısmında nefron sayısının ciddi düzeyde azalmasına bağlı toksik maddeler kanda birikerek hayatı tehdit edici düzeye gelmektedir. Böbreklerin artık vücudun gereksinimlerini karşılayamaz dereceye gelmesine Son Dönem Böbrek Yetersizliği (SDBY) denir. SDBY evresinde olup medikal tedavilere rağmen klinik ve biyokimyasal anormallikleri giderilemeyen hastalarda, devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinden (RRT) herhangi birisinin uygulanması gerekir (4).

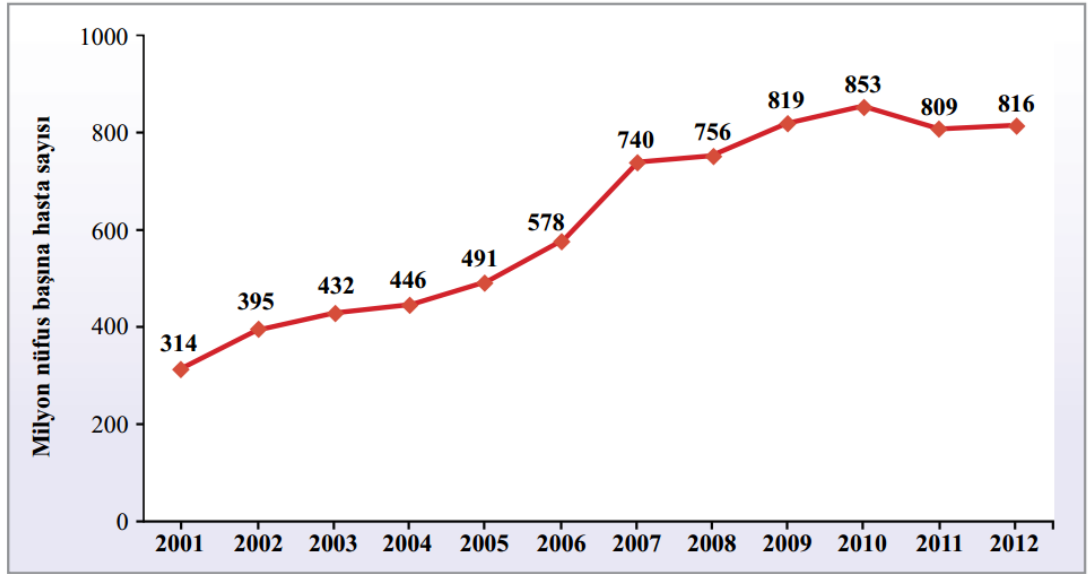
### **2.1.2. Epidemiyoloji**

KBY'nin tüm dünyada özellikle DM, HT gibi kronik hastalıkların yaygınlaşması ile birlikte insidansı artmış ve ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre erişkin popülasyonun yaklaşık % 6'sında Evre 1 ve 2, yaklaşık % 4.5'unda ise evre 3 ve 4 KBY tespit edilmiştir (5). Ülkemizde KBY sıklığını ve etyolojisini araştıran çalışma sayısı sınırlı olup, Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) bu konuda yaptığı 2011 tarihli Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışmasından elde edilen verilere göre ülkemizde KBY prevalansı %15.7 olarak tespit edilmiştir. Evrelere göre dağılımı ise; evre-1 % 5.4, evre-2 % 5.2, evre-3 % 4.7, evre-4 % 0.3 ve evre-5 % 0.2 olarak tespit edilmiştir (şekil 1).



**Şekil 1:** Türkiye’de erişkin popülasyonda KBH prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması)

TND böbrek kayıt sistemi verilerine göre Türkiye’de SDBY tanısı almış hastaların prevalansı giderek artmaktadır (şekil 2) (6). CREDIT çalışmasına göre Türkiye’de 30 yaşından küçük bireylerde KBY sıklığı %10’larda iken, 80 yaş üstü bireylerde %55’lere dayanmaktadır. Yine bu çalışmaya göre KBY sıklığı Marmara ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri’nde en yüksek, Akdeniz ve İç Anadolu Bölgeleri’nde ise en düşüktür.



**Şekil 2:** TND böbrek kayıt sistemi verilerine göre Türkiye’de SDBY prevalansı

### 2.1.3. Etyoloji

KBY etyolojileri arasında ülkeler arasında farklılıklar olmakla birlikte; DM, HT, kronik glomerülo nefritler, kronik interstisyel nefritler, herediter/konjenital hastalıklar ve maligniteler başlıca sebepler arasında gösterilmektedir (7). Tablo 2’de KBY’nin en sık sebepleri gösterilmektedir.

**Tablo 2:** KBY’de Patogenez ve Etyoloji

<b>PATOLOJİ</b>	<b>ETYOLOJİ</b>
Diyabetik Glomerüloskleroz	Diyabetes Mellitus
Glomerüler hasar (Proliferatif-noninflamatuvar-herediter)	SLE,Vaskülit,Viral Enfeksiyon, Solid tümör,Alport Sendromu
Vasküler hasar (Büyük-orta-küçük damarlar)	Renal arter stenozu,Hipertansiyon,HÜS
Tübülointerstisyel (TIN-Non inflamatuvar)	İnfeksiyon,Taş, NSAİI,VUR Malignite,Multiple myelom
Kistik (PKBH-Tuberoskleroz-medüller kistik)	Otozomal Dominant/Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı
Transplant Böbrekte Nefropati (Kronik rejeksiyon, nüks, ilaç)	Siklosporin,Takrolimus Glomerüler Hastalıklar

TIN: Tubulointerstiyel Nefrit PKBH:Polikistik böbrek hastalığı SLE:Sistemik Lupus Erimatozus  
HÜS:Hemolitik üremik sendrom NSAİİ:Non steroid anti inflamatuvar ilaç VUR:Vezikoüretal reflü

### 2.1.4. Fizyopatoloji

KBY hastalığına neden olan etyolojiden bağımsız olarak etkilenen nefronlar fibröz doku halini alır, böylelikle nefron sayısı zamanla azalır. Primer problemin ilerleme hızına göre süresi değişken olmakla birlikte; böbrekler vücudun ihtiyaçlarını karşılayamaz duruma geldiğinde üremik semptomlar oluşmaya başlar. Böbrekler bu süreçte parankiminin önemli bir kısmını kaybedip, nefronlar kritik düzeyde hasara uğradıktan sonra primer hastalık tamamen iyileşse bile fibröz dokuya dönüşmüş olan nefronlar geri dönüşümsüz olarak kaybedilmektedir. Böbrek fonksiyonları geriye dönüşümsüz şekilde kritik bir düzeyin altına indikten sonra SDBY kaçınılmaz bir hal almaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 15 ml/dak’nın altına indiği zaman SDBY olarak kabul edilir (8).

SDBY'nin histopatolojik incelemesi yapıldığında altta yatan nedenden bağımsız birçok ortak patolojik bulgu saptanmaktadır. Glomerüllerde skleroz, interstisyumda fibröz doku varlığı, lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamasyon görülmesi böbrekteki hasarın kronikleştiğini göstermektedir. Bu bulgulara bakarak primer olay hakkında bilgi elde edilemez.

İdrar ile günlük atılması gereken yaklaşık 600 mOsm/gün sabit metabolik atık madde bulunmaktadır. Sağlıklı yetişkinlerde bu atık yükün atılımını sağlayan yaklaşık 2 milyon nefron vardır. Parankimal kayıp oluştuğunda skleroza uğramış nefronlar fonksiyon görmediği için, primer hastalıktan henüz etkilenmemiş nefronların iş yükü artacaktır. İş yükü artan sağlıklı nefronlarda ilk meydana gelen değişiklik, hipertrofiye belirginleşme ve her bir nefron başına düşen plazma akımının artmasıdır (hiperperfüzyon). Hiperperfüzyon ile her bir nefronun glomerüler filtrasyonu artar (hiperfiltrasyon). Her bir glomerül kapalı bir sistem gibi düşünüldüğünde, glomerüllere gelen kan hacminin artmasıyla intraglomerüler hipertansiyon görülecektir. Bunun sonucunda glomerül kapillerlerinde endotel hasarı ve mikroanevrizmalar meydana gelir. Endotel hasarı ile koagülasyon aktive olup; intraglomerüler tromboz, fibroz ve glomerüloskleroz oluşmaktadır. Glomerülde skleroz oluştuğusa sağlam glomerüllerin yükü daha çok artar ve kısır bir döngü oluşur. Glomerüllerde oluşan hücre ve matriks artışı da glomerüloskleroz gelişimine katkı sağlar. Birçok hormon, büyüme faktörleri, lipidler, sitokinler ve vazoaktif maddeler glomerüloskleroz oluşumunda rol oynamaktadır. KBY hastalarının birçoğunda renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu sonucunda Anjiyotensin-2 düzeyi de artış göstermektedir. Anjiyotensin-2 aynı zamanda çok etkili bir büyüme faktörüdür. Yüksek Anjiyotensin-2 düzeyleri glomerüllerdeki endotelial ve mezangial hücrelerin proliferasyonunun artışına neden olmaktadır. Ayrıca transforming büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) salınımını uyararak glomerüllerde skleroz oluşumunu uyarılmaktadır. Bütün bu olaylar neticesinde primer hastalıktan bağımsız, sadece mekanik ve hormonal olaylar ile böbrek yetersizliği progresyon gösterebilmektedir (5, 9).

KBY seyri sırasında böbrek yetersizliğinin progresyonunu hızlandıran bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Sistemik/ intraglomerüler hipertansiyon, diyetdeki protein, lipid, fosfor içeriği ve proteinüri progresyonu hızlandıran faktörlerin başında

gelmektedir (tablo 3)(5). Proteinüri böbrek hastalığının bir göstergesi olmakta birlikte, miktarı ve şiddeti arttıkça değişik mekanizmalarla primer hastalıktan ayrı bir şekilde böbrek yetersizliğinin ilerlemesini de hızlandırmaktadır. Böbrek yetersizliğinin ilerlemesine yol açan diğer risk faktörleri ise, yaş, cinsiyet, etnik köken ve aile öyküsüdür.

**Tablo 3:** KBY' in progresyonunda rol oynayan faktörler

Proteinüri	Metabolik asidoz
Hipertansiyon	Fosfat retansiyonu
Altta yatan hastalığın tipi	Yüksek proteinli diyet
Erkek cinsiyet	Sigara içimi
Obezite	Hiperlipidemi
Diyabetes mellitus	

### 2.1.5. Evreleme

KBY'de evreleme, KDIGO 2012 kılavuzuna göre tablo 4'de belirtildiği şekildedir. Belirlenen GFR değerleri normal popülasyondaki genç erişkin bireylerin değerlerine göre düzenlenmiştir. Tek başına G1 ve G2 evresi KBY tanısı koydurmaz. Bu kılavuzda, daha önceki kılavuzlardan farklı olarak evre-3, iki alt gruba ayrılmaktadır ve KDIGO 2012 kılavuzunda evrelemeye albuminüri düzeyleri de eklenmiştir (Tablo 4, 5) (3).

**Tablo 4:** KBY evreleri (KDIGO 2012)

GFR kategori	GFR	Tanım
G1	90-120	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	15	SDBY

**GFR: Glomerul ar Filtration Rate SDBY:Son Dönem Böbrek Yetmezliği**

**Tablo 5:** KBY’de albuminüri kategorileri

Kategori	AER(mg/24 saat)*	ACR(mg/gr)**	
A1	30	30	Normal-hafif artmış
A2	39-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	300	300	Ağır derecede artmış

AER: albumin excretion rate      ACR: albumin-creatinine ratio

### 2.1.6. Glomerüler Filtrasyon Hızınının Saptanması

KBY evrelemesinde GFR ölçümü serum kreatin düzeyinden daha değerli ve güvenlidir. Normal popülasyonda 40 yaşından sonra her yıl yaklaşık GFR’de 1 ml/dk/yıl azalma meydana gelmektedir. GFR, 24 saat idrar toplanarak idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur. Hastalar için gün boyu idrar toplamak zahmetli ve zaman alıcı olup fazla ya da az toplanmasına bağlı hatalar da meydana gelmektedir. Ayrıca kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen durumlar (Cimetidine, triamterene, spironolactone, amiloride, probenecide, trimetoprim gibi ilaçlar, diyabetik ketoasidoz, alkolik asidoz v.s ) kreatinin klirensi ölçümünü etkilemektedir. Cockroft-Gault formülü; yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının da göz önünde bulundurulduğu serum kreatinin değerleri kullanılarak GFR hesaplama yöntemidir. Çalışmalarda ölçülen 24 saatlik idrar kreatin klirensi ile korelasyonunun iyi olduğu fakat hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kaybı ya da obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermediğinden dolayı önerilmemektedir. Basit ve hızlı bir yöntem olması dolayısıyla klinik pratikte ilaç dozlarının GFR’ye göre revize edilmesinde kullanımı yaygındır (10).

GFR’yi daha doğru hesaplamak için The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasının verileri ile serum kreatinin konsantrasyonu kullanılarak bir formül geliştirilmiştir. Bu formülün  $GFR \leq 60$  ml/dk’nın altında gerçek GFR ile daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Buna rağmen yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği ya da malnutrisyonu olanlarda plazma kreatinin düzeyinde değişiklikler olabileceği için doğru sonuç vermeyebilir. Son zamanlarda serum sistatin C düzeyi’nin erken GFR düşüşlerini tespit etmede daha etkin olduğu tespit edilmiştir.

MDRD formülü kronik böbrek hastalığı nedeniyle hastanede yatan ve ölçülen ortalama GFR değeri 40 mL/ min/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalardan geliştirilmiştir. Bu nedenle benzer özelliklere sahip populasyonlara uygulandığı zaman geçerli olmaktadır. Ortalama 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ve daha yüksek GFR değerlerine sahip bireylerde yanlış düşük değerlendirmelere neden olmaktadır (11). Bu nedenle daha yüksek, ortalama 68 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> GFR değerine sahip bireylerde CKD-EPI fomülü geliştirilmiştir. Ancak formülün oluşturulması esnasında az sayıda yaşlı bireyin çalışmaya dahil edilmesi bu formülün dezavantajını oluşturmaktadır (12).

### 2.1.7. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (Tablo 6). Glomerüler filtrasyon değeri 15ml/dakikanın altına inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritm bozular ve hastalarda noktüri başlar. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullardakorunur ancak hipervolemi, hiponatremi ve hiperkalemiye yatkınlık nedeniyle hastalar yakından takip edilmelidir (13).

**Tablo 6:** KBY’ de görülen klinik bulgular

<b>Kardiyovasküler Sistem</b>	<b>Cilt bulguları</b>	<b>Gastrointestinal Sistem</b>
Perikardit Perikardiyal efüzyon Hipertansiyon Diastolik disfonksiyon Ateroskleroz Hipotansiyon Aritmiler Kardiyomiyopati	Melanozis Tırnak atrofisi Hipotermi Yara iyileşmesinde gecikme Kaşıntı	Bulantı Kusma Gastrit Peptik ülser Kanama Üremik fetor Anoreksi, kilo kaybı
<b>Merkezi Sinir Sistemi</b>	<b>Endokrin Sistem</b>	<b>Sıvı elektrolit dengesi</b>
Koma Stupor	Amenore İmpotans	Hipovolemi Hiponatremi



Polinöropati Halsizlik Demans Konvülziyon Kas güçsüzlüğü Baş ağrısı Uyku bozuklukları Huzursuz bacak sendromu İrritabilite, Kramp Flapping Tremor Konsantrasyon bozukluğu	İnfertilite Bozulmuş glukoz toleransı Libido azalması Gelişme geriliği Sekonder Hiperparatiroidizm Renal osteodistrofi Hipogonadizm	Hiperpotasemi Hipokalsemi Hiperfosfatemi Metabolik asidoz Hipermagnezemi Hipervolemi
<b>Kemik Mineral sistemi</b>	<b>İmmün Sistem</b>	<b>Hematolojik Sistem</b>
Hiperdinamik kemik hastalığı Osteoporoz Osteomalazi Adinamik kemik hastalığı	Enfeksiyona yatkınlık Kanser insidansında artış Antikor oluşumunda yetersizlik	Anemi Kanama eğiliminde artış Lenfositopeni Trombositopeni
<b>Solunum sistemi</b>		
Pulmoner ödem Plevral efüzyon Üremik akciğer		

### 2.1.8. KBY Komplikasyonları

Kronik böbrek yetmezliğinin komplikasyonları; kardiyovasküler hastalık (KVH), anemi, hipertansiyon, enfeksiyon, malnütrisyon, dislipidemi, hiperkalemi, asidoz, kemik metabolizması bozuklukları, sıvı ve sodyum retansiyonuna bağlı hipervolemidir.

**Anemi:** KBY’de GFR 60 ml/dakika’nın altına düşmeye başlayınca normokrom normositer anemi görülmeye başlanır (14). Anemi tedavi edilmediği takdirde; kardiyak debide artışa, dokulara oksijen taşınmasında yetersizliğe, sol ventrikül hipertrofisine, kalp yetersizliğine, kognitif ve entelektüel fonksiyonlarda azalmaya neden olmaktadır. Anemi uygun ve yeterli bir düzeyde tedavi edilmezse hastanın yaşam kalitesi kötüleşir, beklenen yaşam süresi kısalmır (15).

**Dislipidemi:** KBY’de lipid metabolizması bozukluğu sık görülen problemlerden biridir. KBY’ de yüksek trigliserid (TG) ve düşük HDL düzeyleri görülürken, total kolesterol düzeyleri genellikle normaldir. Hipertrigliseridemi yüksekliğinin temel nedeni, çok

düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), lipoprotein lipaz tarafından yıkılmasındaki bozukluk olduğu düşünülmektedir (16).

**Metabolik Asidoz:** SDBY gelişmesiyle PO<sub>4</sub>, SO<sub>4</sub> ve diğer organik asitlerin vücutta birikimine bağlı artmış anyon açığı olan metabolik asidoz meydana gelmektedir. Metabolik asidoz gelişimi hiperkalemiyi ağırlaştırır, hidrojen iyonlarının tamponlandığı kemiklerden kalsiyum kaybını hızlandırır ve protein katabolizmasını artırır (17).

**Hiperkalemi:** KBY'de GFR'in 15 mL/dakika altına düşmesi, idrar miktarının 400 mL/gün'den daha az olması, potasyumdan zengin diyet, RAS blokağı yapan ilaç kullanımı, DM gibi hipoaldesteronizm yapan hastalıklar, primer olarak böbrek medüllasını tutan hastalıklar hiperkaleminin başlıca nedenlerini oluşturmaktadır (18).

**Kemik ve Mineral Metabolizması:** KBY'de kalsiyum, fosfat, magnezyum, paratiroid hormon(PTH) ve D vitamini metabolizma bozuklukları ile üremik ortamın diğer faktörleri sonucunda renal osteodistrofi olarak adlandırılan kemiğin kompleks bozuklukları meydana gelmektedir. Renal osteodistrofi olarak adlandırdığımız kompleks kemik bozukluğu içerisinde osteitis fibroza, osteomalazi, adinamik kemik hastalığı, osteopeni, osteoporoz ve mixed renal osteodistrofi bulunmaktadır. Serum kalsiyumu ile fosfor çarpımının >55 olduğu bazı hastalarda metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkmaktadır (19).

### 2.1.9. KBY Hastalarında Tedavi

Diyaliz tedavisi uygulanmayan konservatif süreçteki bir hastaya klinik yaklaşımaşağıdaki unsurları kapsmalıdır(20):

- 1) Böbreklerin fonksiyonel rezervininin doğru bir şekilde saptaması.
- 2) Böbreklerin fonksiyonel kapasitesini düşüren reversible nedenlerin düzeltilmesi.
- 3) Böbreklerin fonksiyon kaybının ilerlemesinin durdurulması veya yavaşlatılması.
- 4) Üremik komplikasyonların önlenmesine yönelik tedavi ile yaşam süre ve kalitesinin artırılması.

5) Altta yatan hastalığın tedavisi.

Klinik pratikte glomerüler filtrasyon değerini saptamak için sıklıkla kreatinin klirensi kullanılır ve kreatinin klirensi böbreklerin fonksiyonel rezervi hakkında bilgi verir. Renal arter darlığı, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner tıkanma, reflü, infeksiyon, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, nefrotoksik maddelerin kullanımı (NSAII, kontrast, sisplatin, vankomisin v.s), hiperürisemi, hiperkalsemi, hipokalemi, hiperkalemi, metabolik asidoz gibi faktörler böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açabilen nedenlerdendir.

KBY’de yaşam süresini etkileyen en önemli komplikasyonlardan biri sıvı elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle sıvı elektrolit dengesinin sağlanması önem arz etmektedir. KDIGO çalışma grubuna göre nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalı ve dozları ayarlanmalı, malnütrisyon önlenmeli, anemi kontrol altına alınmalı, kardiyovasküler riskler azaltılmalı, üremi kontrol altına alınmalı ve komplikasyonlarına yönelik tedaviler verilmeli ve aşılama yapılmalıdır. Erken evre KBY’ de diyabetin kontrolü önemli yer teşkil etmektedir ancak ilerlemiş KBY ve SDBY’de hipoglisemiden kaçınmak için glisemik hedefler gevşetilebilir (21). Tablo 7’de KBY’nin progresyonunu engelleyebilecek önlemler özetlenmiştir.

**Tablo 7:** KBY’de İlerleme Hızını Yavaşlatacak Önlemler

<b>Diyet</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Protein kısıtlaması: 0.6-0.75gr/kg/gün</li><li>✓ Tuz kısıtlaması: 60-89mmol/gün (4-6gr sodyum klorid)</li></ul>
<b>Kan Basıncı Kontrolü</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Kan Basıncı&lt;130-135/80-85 mmHg altında tutulmalı</li><li>✓ Kan basıncı kontrolü sağlanamazsa sırasıyla; diüretik, ACE-ARB ve/veya kalsiyum kanal blokörü, alfa ve/veya beta blokör eklenmeli</li></ul>
<b>Proteinüri</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ ACEİ ya da ARB eklenmeli</li></ul>

<b>Kan Şekeri Kontrolü</b>	✓ HbA1c %7-8
<b>Hiperlipidemi</b>	✓ Total kolesterol<200mg/dl ✓ LDL kolesterol<100mg/dl
<b>Sigara</b>	✓ Sigara içimi yasaklanmalı

**ACE; anjiotensin konverting enzim, ARB; Anjiotensin reseptör blokörü, LDL; düşük molekül ağırlıklı lipoprotein**

SDBY hastalarında ise erken evrelerde uygulanan tedaviler yetersiz kaldığından dolayı hastalara renal replasman tedavi (RRT) seçeneklerinden birini uygulamak gerekmektedir. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu SDBY tanılı hastalardaki renal replasman tedavilerini oluşturmaktadır. GFR 10 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olduğunda diyaliz tedavisi gündeme gelmelidir. Bazı çalışmalar üremik semptomları olmayan iyi seçilmiş hastalarda GFR 7 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'ye yaklaşıncaya kadar diyaliz tedavisinin ertelenebileceğini söylemektedir. Üremik semptomlar, diürece yanıtız volüm yükü ve refrakter hiperkalemi GFR 10-15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ile birlikte olursa artık diyaliz kaçınılmazdır (22).

## **2.2. KBY HASTALARINDA HİPERTANSİYON VE PATOGENEZİ; SODYUM VE VOLÜM KONTROLÜNÜN ÖNEMİ**

Hipertansiyon, KBY hastalarında oldukça yaygın olarak görülen en önemli klinik problemlerden birisidir. Bu popülasyonda ölümlerin önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (%50-70) ve hipertansiyon, kardiyovasküler komplikasyonlar için anlamlı bir risk faktörüdür. Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyon oranının % 70 ile % 90 arasında değiştiği bildirilmektedir (23).

KBY hastalarının çok az bir kısmının yeterli kan basıncı kontrolüne sahip olmasının önemli bir sebebi, bu hasta grubunda hipertansiyonun fizyopatolojisinin kompleks, multifaktoriyel ve az anlaşılmış olmasından kaynaklanmaktadır. KBY hastalarındaki hipertansiyonun patogenezi multifaktoriyel olduğu halde, en önemli faktörlerden ikisi, artmış ekstrasellüler volüm ve sodyum alımıdır. KBY’de HT oluşmasına yol açan diğer nedenler arasında vazodilatör etkili nitrikoksit ve prostaglandinlerin miktarındaki azalma, periferik vasküler direnç artışına yol açan vazokonstriktör etkili endotelin seviyesindeki artış yer almaktadır (24). KBY’de sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış olduğu bilinmektedir. Bu artışın nefrektomi yapılması ile azaltılabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (25).

Ekstrasellüler volümün kontrol altında tutulması kan basıncının normal hale gelmesini sağlar (26). Sodyum yüklenmesi ekstrasellüler volüm artışına sebep olarak kan basıncında artışa yol açar, kardiyak outputta geçici olarak artışa sebep olur ve total periferik direnç artışına yol açar. Sodyum hipervolemiden bağımsız mekanizmalarla da hipertansif olan KBY hastalarında kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunabilir. Ekstrasellüler volümün ve diyetdeki tuz alımının agresif bir şekilde kontrol edilmesi KBY hastalarında kan basıncını normalize edebilir ve hipertansiyonla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların sebep olduğu morbiditeyi azaltabilir.

Normalde diyetle alınan sodyumun %100’e yakını gastrointestinal yolla absorbe olur. Diyetle sodyum alımı arttığı zaman susama ve antidiüretik hormon feedback sistemleri aktive olur böylece plazma sodyum konsantrasyonu ve osmolalitesi sabit tutulmaya çalışılır. KBY hastalarında sodyum yüklenmesinin, Na/K ATP’az pompasını inhibe ettiği, bunun ise intrasellüler sodyum ve kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile su retansiyonuna ve hipertansiyona yol açtığı bildirilmiştir (27).

Sodyum ve intravasküler hacim dengesi genellikle eGFR 15 mL/dak /1.73 m<sup>2</sup>’nin altına düşene kadar homeostatik mekanizmalarla korunur. Bununla birlikte, hafif ila orta derecede KBY’si olan hastalar, hızlı ve aşırı sodyum alımına bağlı aşırı sıvı yüklenmesine eğilimlidirler. Sodyum ve su retansiyonuna bağlı HT, konjestif kalp yetersizliği, periferik ödem ve akciğer ödemi gibi klinik tablolar görülür. Hacim yükü olan bu hastalar genellikle sodyum kısıtlaması ile diüretik tedavisinin kombinasyonuna yanıt verirler. Bazı araştırmacılar, sodyum alımının sınırlandırılmasının, intraglomerüler

basıncı düşürerek KBY progresyonunun ilerlemesini azaltmaya yardımcı olabileceğini iddia etmişlerdir (28). KDIGO kontraendikasyon olmadıkça sodyum alımının  $<2$  g/gün ile sınırlandırılması gerektiğini belirtmektedir (29).

KBY hastalarında oluşan hipervoleminin tedavisinde diüretiklere sıklıkla başvurulmaktadır. Medikal diürez uygulanarak hipervoleminin azaltılmasıyla renal progresyonun yavaşlatıldığı ve GFR'nin artırıldığı gösterilmiştir (30). Yüksek doz veya kombine diüretik kullanımı ile hızlı bir sıvı elektrolit kaybı ve metabolik alkalozis tablosu ortaya çıkabilir (31). Medikal diürez tedavisi esnasında hipopotasemi, hiperpotasemi, hiponatremi, hiperkalsemi, hipomagnezemi en sık görülen elektrolit bozukluklarıdır. Ayrıca medikal diürez tedavisi uygulanan hastalarda, hiperürisemi, lipid profili bozuklukları, glukoz intoleransı ve impotans gibi yan etkiler görülebilmektedir. Yine literatürde kolesistit, pankreatit, akut interstisyel nefrit, alerjik cilt reaksiyonları ve non kardiyojenik pulmoner ödem görüldüğü de bildirilmiştir (32).

Diyaliz hastalarında diyetteki sodyum kısıtlamasının etkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tassin ve arkadaşları haftada 3 kez 8 saat hemodiyaliz, düşük diyalizat sodyumu ve sodyumdan kısıtlı diyetle tedavi edilen hemodiyaliz hastalarının %98,4'ünde kan basıncının normalleştiğini göstermişlerdir (33). Antihipertansif kullanım ihtiyacı ortadan kalkmış ve hasta sağ kalımları belirgin düzeyde iyileşmiştir. Özkahya ve arkadaşları ise diyaliz uzunluğunun değil, sodyum kısıtlamasının sol ventrikül hipertrofisini geriletmediğini, antihipertansif kullanılmaksızın kan basınçlarını düzelttiklerini bildirmişler (34). Yapılan diğer bir çalışmada, sıkı sodyum kısıtlaması ve agresif ultrafiltrasyon ile 36 aylık bir süreçte kan basıncı ve kardiyotorasik orandaki iyileşmenin gerçekleştiği bildirilmektedir (35).

Sözü edilen tüm bu çalışmalar, KBY hastalarında sodyum yüklenmesinin, volüm yüklenmesi ve hipertansiyonla paralel seyrettiğini düşündürmektedir. Bu durum sodyumun, hipertansiyon için kilit bir rol oynadığını ve tedavinin yönetiminde esas uğraşı alanının antihipertansif ilaç desteği değil; tuz kısıtlaması, medikal diürez ve gereğinde ultrafiltrasyon desteğinin olması yönündeki mücadelenin merkezi rolünü düşündürmektedir.

## 2.3. KBY HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

### 2.3.1. Kardiyovasküler Morbidite ve Mortalite

Kardiyovasküler hastalıklar, KBY hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. KBY hastalarında tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden, hastaneye yatışların ise %20'sinden KVH sorumludur.

SDBY hastalarında uygulanmakta olan HD tedavisi survi üzerinde belirgin olumlu etki yapmakla beraber, yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %50'sinin kardiyak nedenlerle kaybedilmesi, kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri konusuna olan ilgiyi arttırmıştır (36). Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en sık mortalite nedeni olup KBY hastalarındaki mortalitenin normal popülasyona oranla artmış olmasının da en önemli sebebidir (37). Kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında akut miyokard infarktüsü, disseksiyon, aritmi, inme ve ani kardiyak arrest yer almaktadır. Tüm kardiyak ölümlerin %20'sinin etyolojisini akut miyokard enfarktüsü oluşturmaktadır. Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan evre 1 hastalarda 9.2-14/1000 hasta iken hafif orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta, SDBY yetersizliği bulunan hastalarda da 380/1000 hasta düzeylerine çıkmaktadır. SDBY hastalarında KAH ve konjestif kalp yetmezliği sıklığı %40 civarında görülürken, sol ventrikül hipertrofi sıklığı %75 civarında seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda diyaliz öncesi kalp yetersizliği, KAH ve MI öyküsü olanlarda diyaliz tedavisi gördüğü süreçteki mortaliteyi 2-3 kat arttırmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre aslında KBY'li hastalarda erken evrelerden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu ve renal replasman tedavilerine rağmen bu riskin artarak devam ettiğini göstermektedir (38, 39).

Günümüzde renal replasman tedavisindeki gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalık gelişme riski, SDBY hasta grubunda genel popülasyona oranla 10-20 kat daha fazladır. HD hastalarında görülen kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin çoğundan ani kardiyak arrest sorumlu tutulmaktadır. Buna yol açan etkenler incelendiğinde KAH, LVH, kalbin azalmış perfüzyon rezervi, aritmiler, özellikle HD esnasında ve sonrasında oluşan elektrolit değişimleri ve vücut sıvı dengesinde oluşan ani anormalliklerin neden olduğu düşünülmektedir.

### 2.3.2. KBY’de Kardiyovasküler Risk Faktörleri

KBY hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri; klasik kardiyovasküler risk faktörleri ve yeni tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörleri şeklinde Tablo 8 ve Tablo 9’da gösterilmiştir (40, 41).

**Tablo 8:**Klasik kardiyovasküler risk faktörleri

İleri yaş	Aile öyküsü
Erkek cinsiyet	Sol ventrikül hipertrofisi
Düşük HDL kolesterolü	ArtmışLDL kolesterolü
Diyabet	Hipertansiyon
Sigara	Diyaliz süresi
Fiziksel inaktivite	Menapoz

**HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein

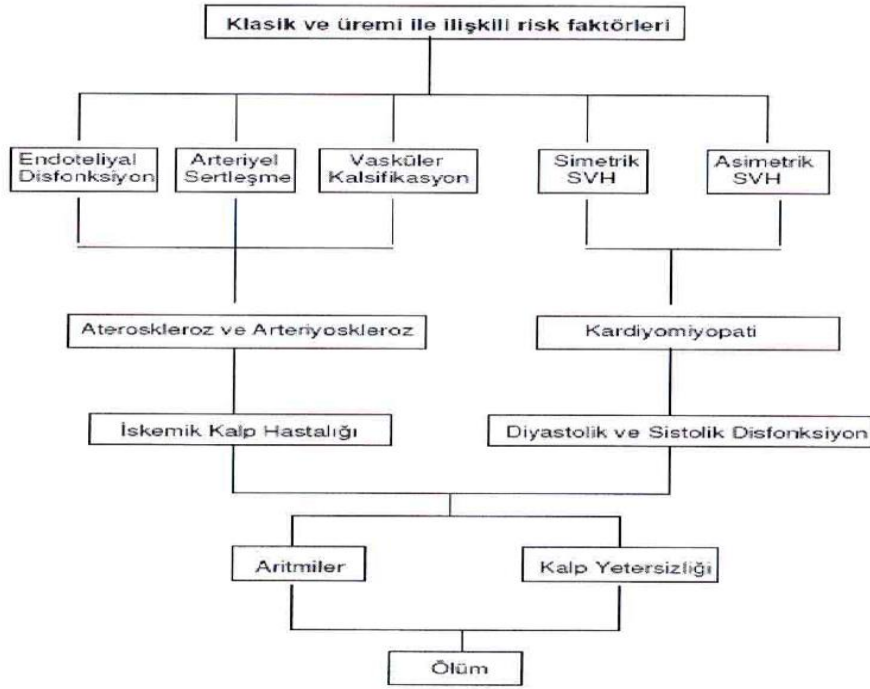
**Tablo 9:**Yeni tanımlanan kardiyovasküler risk faktörleri

Albüminüri	Hiperhomosisteinemi
Lipoprotein a ve Apo a izoformları	Lipoprotein artıkları
Anemi	Anormal Ca/P metabolizması
Ekstraselüler sıvı volüm fazlalığı	Elektrolit dengesizlikleri
Oksidatif stres	İnflamasyon (C-reaktif protein)
Malnütrisyon	Trombojenik faktörler
NO / endotelin dengesinde değişim	Uyku bozuklukları
İatrojenik aşırı demir birikimi	Karnitin eksikliği

### 2.3.3. Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi

KBY’de kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesinde kardiyak ve vasküler patolojiler olmak üzere birbiriyle bağlantılı iki süreç mevcuttur. Bu patolojilerin birbiri ile ilişkisi Şekil 3’te gösterilmiştir.



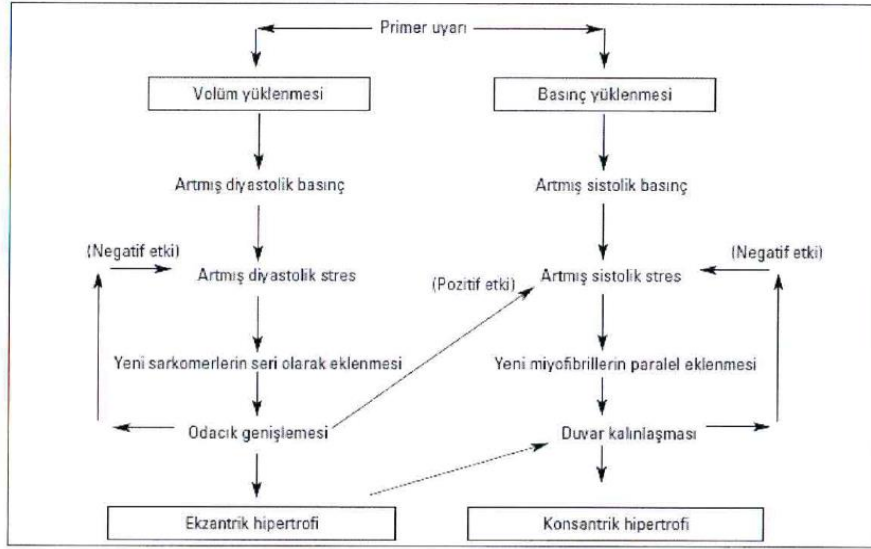


**Şekil 3:**KBY’de kardiyovasküler hasarın oluşum mekanizması

Glomerüler hasarın ilerlemesi ile birlikte, bariz ödem bulguları olmasa bile sıvı yüklenmesine bağlı ekstrasellüler sıvı (ESS) hacmi genişler. KBY hastalarında meydana gelen bu hipervolemiye bağlı sempatik sistemin aşırı aktivasyonu ve RAAS artışı meydana gelir. Bu sistemlerin aşırı aktivasyonu sonucu tabloya sistemik vazokonstriksiyon da eklenir. Hipervolemi ve buna bağlı gelişen sistemik vazokonstriksiyon hipertansiyonun ana etkenlerini oluştururlar. Oluşan basınç ve hacim yükü miyokardiyal iş yükünü arttırarak sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gelişmesine neden olur. Başlangıçta LVH yararlı bir mekanizma iken zaman içerisinde devamlı basınç ve hacim yüklenmesi karşısında yetersiz kalır. İlerlemiş LVH olgularında iş yükü artan miyositler daha fazla enerji ihtiyacı duyar ancak yeterli perfüze olamayan miyokarda miyosit ölümü gelişir. Sağlam kalan miyositlerdeki iş yükü ve enerji ihtiyacı daha da artar. Tedavisiz kalan olgularda bu kısır döngü kardioskleroz ve dolayısıyla kalp yetmezliği oluşumuna neden olur.

LVH olgularında konsantrik ve ekzantrik olmak üzere iki tip hipertrofi gelişmektedir. Konsantrik hipertrofi; basınç yüklenmesi sonucu kavite hacminde değişim olmadan veya hafif azalma ile birlikte duvar kalınlaşması şeklindedir. Ekzantrik hipertrofi ise volüm artışı (hipervolemi) ile kavite hacminde genişleme ve

bununla orantılı duvar kalınlaşması şeklindedir (42). Hipervolemi ile oluşan ekzantrik hipertrofide diyastol sonu ventrikül içi basınç artışı olmakta, buna bağlı olarak ventrikül duvarındaki gerim artmaktadır. Ventrikül içi basınçta yükselme, diyastol esnasında kanlanan koroner arterlerin perfüzyonun azalmasına sebebiyet verir. Böylece bir yandan hipertrofi nedeniyle miyositlerin iş yükü artışı ve enerji ihtiyacı artmışken, diğer taraftan diyastolde ventrikül içi basınç artışına bağlı perfüzyon bozukluğu görülür. Hipervoleminin sürekliliği durumunda ventrikül duvar kalınlaşması artmaya devam eder ve zamanla ventrikül içi kavitede azalma meydana gelerek konsantrik hipertrofiye dönüşür (Şekil 4).



**Şekil 4:LVH Patofizyolojisi ve Hipertrofi Paternleri**

KBY hastalarında vasküler hasar oluşumu ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon şeklindedir. Ateroskleroz süreci plak formasyonu veya aterom oluşması ile kendini gösterir. Endotel hasarının başlangıcından sonra damar düz kaslarının proliferasyonu ve damar intimasında biriken depozitler, yağlı çizgi ve plak formasyonunu meydana getirerek intimada ateromlar oluşturur. Ateroskleroz sistolik kan basıncı ve nabız basıncı yüksekliğine sebep olur (43).

KBY’de medial arter kalsifikasyonu kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir göstergesidir. Damar kalsifikasyonu arter duvarını sertleştirir, sol ventrikül

hipertrofisine ve kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olur. Vasküler kalsifikasyonlar koroner arterler, miyokard ve kalp kapaklarında oluşabilmekte, bu kalsifikasyonlara bağlı kardiyovasküler mortalitede artış olmaktadır (44). Hastalarda koroner arterlerde kalsifikasyon oluşursa iskemik kalp hastalıkları görülürken, kalp ileti sistemindeki kalsifikasyonlar nedeniyle ciddi aritmiler, miyokardın kalsifikasyonu ile LVH, sistolik ve diyastolik disfonksiyon görülmektedir (45).

#### **2.3.4. KBY Hastalarında Koroner Arter Hastalığı**

KBY hastalarının yaklaşık %40'ında koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttur (46). Yapılan bir çalışmada SDBY hastalarının akut miyokard infarktüsü (AMI) geçirme riskinin yılda %10, ani ölüm gelişme oranının %9 olduğu tespit edilmiştir (47). AMI öyküsü olan SDBY hastalarının yaşam sürelerinin genel nüfusa oranla belirgin oranda düşük olduğu bilinmektedir (48). Hastalarda KAH gelişiminde rol oynayan aterojenik faktörler arasında karbonhidrat ve lipidanormallikleri, glukoz intoleransı ve insülin direnci, kronik HT, vasküler kalsifikasyonlar, hiperkoagülasyon, artmış fibrin ve trombosit birikimi, azalmış nitrik oksit, artmış endotelin düzeyi yer almaktadır (49).

Diyaliz sırasında gelişen göreceli hipovolemi, sol ventrikül diyastol sonu basıncını düşürerek atım volümünü azaltır, hipotansiyon ve taşikardi gelişimine yol açar. Azalmış sistemik diyastolik basınç ve diyastol süresindeki kısalma koroner perfüzyonun bozulmasına neden olur. Diyalizin tetiklediği hipoksi, elektrolit bozuklukları, artmış katekolaminler, hipotansiyon ve taşikardi miyokarda oksijen sunumunda azalmaya ve miyokardın oksijen ihtiyacında artışa neden olur (50).

National Kidney Foundation, KBY hastalarında KAH tedavisinin renal fonksiyonları normal olan populasyonla aynı olması gerektiğini belirtmektedir (51). Tedavide risk faktörlerinin azaltılması, antitrombosit tedavi, agresif lipid düşürücü tedavi, kan basıncı kontrolü, aneminin düzeltilmesi ve gerektiğinde koroner revaskülarizasyon önerilmektedir. Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti sonrası yeniden darlık oluşma riski bu hastalarda oldukça yüksek bulunmuştur. Sebep olarak daha fazla ilerlemiş ateroskleroz ve artmış protrombotik risk olduğu belirtilmiştir (50). Akut MI nedeniyle primer anjiyoplasti yapılan hastalarda kreatinin klirensindeki azalmanın erken ve geç dönemde yaşam süresine olumsuz etki ettiği saptanmıştır (52).

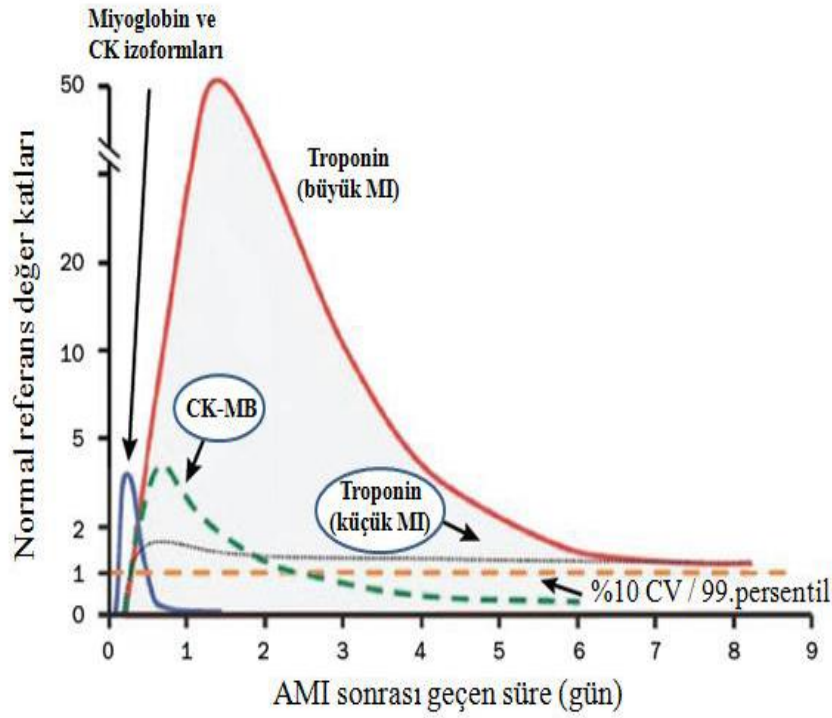
Çalışmalar koroner revaskülarizasyonda stent implantasyonun anjiyoplastiye oranla daha iyi sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (53).

#### **2.4. KARDİYAK BIYOMARKIRLAR**

Kardiyak markırlar, AMI veya minör miyokardiyal hasarın saptanmasında yarar sağlayan laboratuvar testlerdir (54). Miyokard hasarı için ideal bir markır şu özellikleri taşımalıdır:

- AMI için erken tanı imkanı sağlama,
- Risk belirlemede yardımcı olma,
- Trombolitik tedavi sonrası reperfüzyon başarısının idaresini optimizeetme,
- Tekrarlayan oklüzyon ve tekrarlayan infarktüsleri saptama,
- İnfarkt boyutunu belirleme,
- Kardiyak ve kardiyak olmayan cerrahi sırasında AMI'ı saptama,
- 60 dakika içinde çalışılabilme (55).

Kardiyak hasarı değerlendirmek için birçok markır vardır. Ancak günümüzde en iyi bilinen ve en çok kullanılan iki biyomarkır CK-MB ve troponinlerdir (56). Kardiyak troponinler, 2000 yılında AMI tanısında daha değerli biomarkır olarak CK-MB'nin yerini almıştır (57). Miyokarda spesifik olmamasına rağmen en erken yükselen markır olan miyoglobinin, negatif prediktif değerinin(NPD) %100 olması nedeniyle klinik kullanımına devam edilmektedir. Bu üç markırın AMI sonrası seviyelerinin seyri Şekil 5'de gösterilmiştir.



**Şekil 5:**Miyokard infarktüsü sonrası biyomarkırların serum seviyelerinin seyri.

#### 2.4.1. Kreatin Kinaz ve İzofomları

Kreatin kinaz, kreatin ve adenozin trifosfatı kullanarak fosfokreatin oluşumunu katalizleyen enzimdir. Sitoplazmik ve mitokondriyal izoenzimleri tanımlanmıştır. Enzimin sitozolik formu iki alt üniteden (M ve B) oluşan bir dimer olup CK-BB, CK-MB, CK-MM olmak üzere üç izoenzime sahiptir. Mitokondriyal CK ise iki izoenzime sahiptir. CK-MM kalp ve iskelet kasında bulunurken, CK-MB miyokarda daha özgündür. Ancak müsküler distrofi ve polimiyozit gibi kronik kas hastalıklarında ve aşırı egzersiz veya fiziksel aktivitede bulunan sağlıklı kişilerde de serum CK-MB seviyelerinde artışlar olabilir. Bu artışların nedeninin, kasın rejenerasyon işlemi ile birlikte kalptekine benzer şekilde CK-MB geninin ekspresyonu olduğu varsayılmaktadır. Akut miyokard infarktüslü olgularda CK-MB seviyesi hızlı artış gösterir ancak üst referans değerini geçmesi için 4-6 saat gibi bir süre gereklidir. Tepe değerleri ise yaklaşık 24 saat içinde olmaktadır. Bu klasik değişim modelini etkileyen faktörler, miyokarddaki CK-MB içeriği, eşlik eden iskelet kası hasarının olması ve reperfüzyonun sağlanmasıdır. Geliştirilmiş CK-MB kütle immün ölçümleri ile AMI için

başvuru anında duyarlılık %17-62 arasında olup, başvurudan 3 saat sonra %92-100'e ulaşır (55).

#### **2.4.2. Miyogloblin**

Miyogloblin, kalp ve iskelet kasının oksijen bağlayıcı proteini'dir. Kas hasarından sonra düşük moleküler ağırlığı ve sitoplazmik yerleşimi nedeniyle kanda en erken yükselen markırdır. AMI oluşumundan 1 saat sonra referans aralığının üzerine çıkar ve tepe değerine %90-100 duyarlılıkla 4-12 saatte ulaşmaktadır. Serumdan hızla temizlendiğinden dolayı 12 saat sonraki klinik duyarlılığı belirgin ölçüde azalmaktadır. Serum miyogloblin ölçümleri ile hangi dokudan kaynaklandığı ayırt edilemez. İskelet kasındaki küçük hasarlar bile miyogloblin değerlerini yükseltebileceğinden, AMI tanısı açısından yanlış pozitifliklere neden olabilir (55).

#### **2.4.3. Kardiyak Troponinler**

Troponin kompleksi üç alt protein üniteden oluşur:

- Troponin C (kalsiyum bağlayıcı bileşen),
- Troponin I (inhibitör bileşen),
- Troponin T (tropomiyozin bağlayıcı bileşen).

Troponinler büyük oranlarda (%94-97) miyofibrillerde yerleşmiş olup, küçük oranlarda ise sitoplazmik bileşenler içermektedirler. Troponinlerin alt üniteleri bir dizi izoform şeklinde bulunur. Bu izoformların dağılımı kalp kası ile yavaş ve hızlı kasılımlı iskelet kası arasında değişir. Troponin C'nin 2 izoformu yavaş kasılımlı iskelet kası ile benzer olup, bu nedenle yararlı bir kardiyak belirteç değildir. Ancak, kalp için cTnT ve cTnI izoformları belirlenmiştir (55).

Kardiyak ve iskelet kası troponin I ve T'leri değişik genler tarafından kodlanırlar. İskelet kası ile karşılaştırıldığında, cTnI 30 amino asit daha uzundur, cTnT'nin ise kendine has 11 amino asitlik dizisi vardır. Bu özellikler kardiyak özgüllüğü sağlar. cTnI'nın normal, rejenerasyon gösteren veya hasta iskelet kasından eksprese olmadığı gösterilmiştir (58, 59). Ancak iskelet kasında düşük miktarda cTnT insan fetal gelişimi sırasında, rejenerasyon olan ve hasta kas dokularında yapılmaktadır ve musküler distrofi, polimiyozit ve kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde elde

edilen iskelet kası örneklerinde cTnT saptanmıştır (59). Yapılacak cTnT immün ölçümleri açısından da sorun oluşturabilecek bu durum, izoformlar arasında çapraz reaksiyon göstermeyen 3. kuşak reaktif antikorların kullanımıyla problem olmaktan çıkmıştır.

Kardiyak troponinler AMI sonrası ilk 4-8 saat içinde artar. Bu ilk artıştan %5'lik sitoplazmik bileşen sorumludur. Miyofibrillere bağlı bileşenden troponinlerin devam eden salınımı, seviyelerin 5-10 gün yüksek seyretmesine neden olur. AMI sonrası cTnT, göğüs ağrısından sonraki 6 saatlik dönemde düşük bir klinik duyarlılık (%50-65) gösterir. Buna karşın ağrı sonrasında geçen süre uzadıkça klinik duyarlılık %90'ların üzerine çıkmaktadır.

Pek çok çalışma cTnI'nın AMI'nın tanısında CK-MB ile eşdeğer olduğunu göstermiştir (60). Bu nedenle CK-MB gibi cTnI, AMI'nın çok erken ve etkili tanısı için yeterli değildir. Ancak AMI sonrası ilerleyen saatlerde cTnI duyarlılığında artma görülür (61). Bununla birlikte cTn'lerin kalbe spesifik olduğu unutulmamalıdır.

Son zamanlarda cTnT'nin ölçümlerinde yüksek duyarlılıklı yöntemler geliştirilmiştir. HsTnT göğüs ağrısı başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde artmaya başlar (62) ve bu yeni yöntem sayesinde konvansiyonel ölçümler ile tespit edilemeyen konsantrasyonlar belirlenebilir. Böylece hastaneye başvuru sırasında NSTEMI tanısının konulabilmesi veya ekarte edilebilmesi olanaklı hale gelmiştir (63).

Kardiyak troponinler, koroner arter hastalığı dışında bazı durumlarda da yüksek olabilirler. Miyokardit, kalbi tutan amiloidoz/sarkoidoz gibi kollajen dokuhastalıkları, pulmoner emboli, kardiyak travma gibi durumlar troponin pozitifliği yapabilir. Bu durumlar Tablo 10' da özetlenmiştir (64).

**Tablo 10:** Troponinlerin KAH dışında yükseldiği durumlar.

Miyokardit	Kalp cerrahisi
Perikardit	Kardiyoversiyon
Kardiyomiyopatiler	Sepsis
Konjestif kalp yetmezliği	Rabdomiyoliz
Kronik böbrek yetmezliği	Amiloidoz/Sarkoidoz
Pulmoner emboli	Göğüs travması

## 2.5. KBY'DE AKS DIŞI KARDİYAK TROPONİNLERDE YÜKSELME

KBY varlığı, AKS'nin doğru tanı ve hızlı yönetiminde kardiyak biyobelirteçlerin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Son zamanlarda miyokard hasarını, inflamasyonunu ve remodelligini doğru yansıtacak yeni kardiyak biyobelirteçlere olan ilgi artmaktadır. KBY, bu biyobelirteçlerin yorumlanmasını karmaşık hale getirmektedir. Çünkü bu biyobelirteçlerin yüksekliği miyokardiyal hasar veya duvar gerginliğini yansıtmaktan ziyade üriner klirensin azalmasına bağlı birikmelerine ve kronik inflamasyona bağlı olabilir (65).

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, troponin değerleri klinik olarak AKS dışı durumlarda da yüksek bulunabilmektedir. Bu hastalar sessiz iskemi ve atipik AKS prezantasyonu ile yüksek risklidir. EKG değişikliklerinin yorumlanmasında daha öncesinden varolan sol ventrikül hipertrofisi, elektrolit bozuklukları, iletim anormallikleri ve kullanılan ilaçlar nedeni ile zorlaşmaktadır. Mevcut teknikler ile değerlendirildiğinde KBY'de cTn-T, cTn-I'ya göre daha sıklıkla yüksek saptanmaktadır (66). KBY tanımlı iskemik kalp hastalarında cTn-I'nın daha az sıklıkla yüksek saptanması ve kalp dışı dokulardan ekspresyonunun olmaması nedeni ile cTn-T'ye göre daha özgül olabileceği düşünülmektedir.

KBY hastalarında troponin artışının kaynağı tartışmalıdır. Birçok kez üremik iskelet kası miyopatisinin troponin düzeylerindeki artışın nedeni olabileceği iddia edilmiştir. Bu iddiaya göre hasarlanmış veya rejenere olan iskelet kasından Tn-T'nin re-ekspresyonu gerçekleşip, dolaşıma salındığı düşünülmüştür. Ancak geliştirilen ve sadece kardiyak kaynaklı Tn-T'ye bağlanan ikinci ve üçüncü kuşak Tn-T antikolar sonrasında iskelet kası miyopatisi geliştiği bilinen hastalar ile cTn-T arasında bir ilişki gözlememiş ve bu hipotez zayıflamıştır.

Kardiyak troponin sadece miyositlerde eksprese edilir ve kardiyak kasın hasarından sonra dolaşıma bırakılır. Kardiyak troponin seviyelerinin artışının en önemli iki sebebi, LVH'a bağlı artan sol ventrikül duvar gerilimine bağlı miyokard hasarı ve KBY hastalarında sık görülen kronik hipervolemidir. Bazı çalışmalarda cTnT, sol ventrikül kitlesi ve kardiyovasküler konjesyon ile ilişkili bulunmuştur (67). Hipervolemi durumunda artmış miyokardiyal dilatasyon kardiyak troponin artışına neden olabilir.



Yüksek troponin seviyeleri aynı zamanda mikrovasküler lezyonlar, sessiz plak, rüptür veya subklinik miyokardiyal fibroz ve nekrozdan da kaynaklanabilir (68).

KBY olan hastalarda sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi gözlenmektedir. Bunun da hastalarda anlamlı olarak artmış c Tn-T değerleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (69). Ayrıca serumdaki troponin artışları klinik olarak sessiz olan tekrarlayıcı küçük infarktlara bağlı olabilir. Kalp yetersizliğinde olduğu gibi bozulmuş hücre membran bütünlüğü ve azalmış katabolizma ile sitozolik havuzdan salınımı da söz konusudur. Bu yüksekliğin sebebinin sadece böbrek klirensindeki azalmaya bağlamak da çok olanaklı değildir. Çünkü hem serbest Tn-T hem de bağlıTn-T, albumine benzer şekilde büyük yapıda olan moleküllerdir ve bu özellikleri klirenslerinin büyük ölçüde böbrek tarafından sağlanmadığını düşündürmektedir. Üstelik böbrek trasplantasyon sonrası iyileşmiş renal fonksiyonların bile troponin yüksekliğini etkilemediği saptanmıştır (70). Sözü edilen büyük proteinlerin klirensinin bir kısmırenal yolla olsa bile bu, neden kalpten cTnT'nin algılandığını açıklamamaktadır. Ayrıca AMİ sırasında normal renal fonksiyonları olanve son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda cTn-I'nın yarılanma süreleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (71).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Yaptığımız çalışmaya Aralık 2019- Mart 2020 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezine KBY tanılı olup hipervolemi nedeniyle başvurup yatışı yapılan 18-90 yaş arasındaki 40 hasta çalışmaya dahil edildi. KBY tanısı hastanın önceki kreatinin değerlerine ve renal USG bulgularına göre; hipervolemi ise klinik bulgular (dispne ortopne vs), fizik muayene (pretibial ödem, presakral ödem, juguler venöz dolgunluk, ral vs) ve görüntüleme yöntemleri (kardiyomegali, plevral efüzyon ) göz önüne alınarak konuldu.

Çalışmaya katılan olgulardan imzalı onay kâğıdı alındı. Önceden hazırlanan hasta takip formları ile çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verilerinin yanısıra detaylı anamnez bilgileri, KBY etyolojisi, tansiyon, tedavi süresince aldığı çıkardığı

takibi, tedavi sürecindeki kilo değişimleri ve ekokardiyografi bulguları kaydedildi. Hastaların eGFR değerleri MDRD formülüne göre hesaplandı.

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.

Hipervolemiye yönelik yatış esnasında hastalara diüretik infüzyon (i.v furosemid) veya bölünmüş dozlarda diüretik (i.v furosemid) tedavisi başlandı. Takip esnasında diüretik infüzyon tedavisine devam edildi ya da bölünmüş dozlarda diüretik (i.v furosemid) tedavisi verildi. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından fizik muayene, aldığı çıkardığı takibi ve kilo takibi yapıldı. Hastalar hergün aynı saatte sabah aç karna tartıldı ve günlük kiloları kaydedildi.

Kardiyolojik açıdan risk taşıyan bu hastalardan yatış esnasında troponin I değeri istendi. Yatıştaki troponin I değerleri yüksek olan hastalarda Akut Koroner Sendromu dışlamak amacıyla troponin takiplerine devam edildi. Troponin takipleri ile AKS dışlanan hastaların yatış esnasındaki, 24. Saat ve 72. Saat troponin I düzeyleri kaydedildi.

Ekokardiyografik görüntüler Vivid S6 ve Vivid S3 ekokardiyografi cihazı ile alındı. Ekokardiyografik ölçümler parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört kadran ve substernal bölgeden alındı. İnterventriküler septum çapı parasternal uzun akstan ölçüldü. Apikal dört kadran aksından sağ ventrikül çalışması yapıldı. Tahmini ortalama PAB ve sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirildi. Parasternal uzun akstan M-Mod yöntemiyle ve apikal dört kadran aksından modifiye simpson yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

Çekilen standart telekardiyografik görüntülerde kardiyotorasik oran (KTO) ve akciğer alanları değerlendirildi.

Tanı anında belirtilen yaş aralığında olmayanlar, KBY'nin tanı kriterlerini taşımayanlar, ABY tanılı olanlar, akut enfeksiyon tablosu olanlar, rutin diyaliz hastaları,

gebeler, malignensi hastaları, yatış esnasında veya takipte Akut Koroner Sendrom(AKS) tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu prospektif araştırma için YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra çalışma yürütülmüştür (Karar No: 03 Tarih: 20/12/2019).

### **3.2. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü**

Çalışmaya alınan tüm olgulardan rutin istenen tetkikler (Hemogram, biyokimya, ferritin, PTH, CRP) istendi. Kardiyolojik açıdan riskli olan hasta grubumuzdan yatış anında troponin I çalışıldı. Troponin I değerleri yüksek olan hastaların troponin I takiplerine devam edildi.

Tam kan sayımı Nihon Kohden cihazında lökosit alt grupları lazer flowsitometre yöntemi ile diğer parametreler elektriksel yöntem ile çalışıldı.

Troponin I, Abott marka İ1000 cihazı ile otoanalizatör yöntemle çalışıldı. Serum biyokimyasal testleri ise kinetik ultraviolet assay (Roche, Hitachi system, Indianapolis, IN)ile çalışılmıştır. Hormon testleri Abott marka İ4000 cihazı, biyokimya testleri Abott marka İ6200 cihazı ile immünoassay, CRP nefelometre cihazı ile çalışıldı.

Troponin I metod normal değeri  $\leq 0,02$   $\mu\text{g/L}$ , PTH'nin normal aralık değerleri KDOQI'ye göre evre 3'de 35-70 pg/ml, evre 4'de 70-110 pg/ml, evre 5'de 150-300 pg/ml olarak, albümin normal değeri 3,5 mg/dl, kreatinin değerinin normal aralığı 0,7-1,3 mg/dl, CK-MB normal değer aralığı 0-25 mg/dl, CRP normal değer aralığı 0-5 mg/l olarak alınmıştır.

### **3.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada varsayımlar sağlandığında t-testi sağlanmadığı durumlarda Wilcoxon Signed-Ranks kullanılmıştır, bağımlı gözlemler için ise bağımlı

örneklem t-testi kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları ve Spearman rho korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmek için Chi-Square ilişki testi kullanılmıştır. İki'den fazla düzeye sahip değişkenler arasında normallik varsayımını sağlamayan ölçümlerde ortalamalar arasında farklılığı test etmek için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Ayrıca ikiden fazla düzeye sahip bağımlı ölçümlerin ortalamaları arasındaki farklılığın olup olmadığını incelemek için Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:23) istatistik paket programı kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız KBY tanılı hipervolemi nedeniyle yatışı olan 40 hasta üzerinde yapılmıştır. Hasta grubumuzun yaş ortalaması  $67,97 \pm 11,178$  idi. Çalışmamız 27 kadın (%67,5), 13 erkek (32,5) hastadan oluşmakta olup, 16 hasta (%40) Evre 3, 14 hasta (%35) Evre 4, 10 hasta (%25) Evre 5 ancak diyalize girmeyen KBY hastasıydı.

Yatıştaki troponin I değeri normal aralıkta olan hastaların ortalama kreatinin değeri  $2,5 \pm 1,23$  mg/dl ve ortalama eGFR'leri  $29,5 \pm 14,7$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> iken, yatış troponin I değerleri yüksek olan hastaların ortalama kreatinin ve eGFR değerleri sırasıyla  $2,68 \pm 1,26$  ve  $27,34 \pm 14,07$  saptandı ve istatistiksel farklılık anlamlı değildi ( $p=0,713$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Troponin I düzeyine göre temel özellikler ve biyokimyasal parametreler

Hastaların Troponin I düzeylerine göre temel özellikler oranı						
	Troponin	N	Ortalama	Std.	Std. Error	p değeri
YAŞ	Normal	8	62,00	13,867	4,903	0,091
	Yüksek	32	69,47	10,112	1,788	
KREATİNİN	Normal	8	2,501250	1,2329690	,4359204	0,713
	Yüksek	32	2,685000	1,2612743	,2229639	
E-GFR	Normal	8	29,50	14,726	5,206	0,703
	Yüksek	32	27,34	14,070	2,487	
HEMOGLOBİN	Normal	8	10,6500	1,7872565	,6318906	0,780

	Yüksek	32	10,4009	2,3303251	,4119472	
<b>CRP</b>	Normal	8	35,38	38,626	13,656	<b>0,660</b>
	Yüksek	32	44,38	53,721	9,497	
<b>CKMB</b>	Normal	8	12,500	6,0000	2,1213	<b>0,076</b>
	Yüksek	32	19,588	10,5127	1,8584	
<b>PTH</b>	Normal	8	302,63	207,349	73,309	<b>0,577</b>
	Yüksek	31	262,19	174,718	31,380	
<b>FERRİTİN</b>	Normal	7	234,00	256,646	97,003	<b>0,492</b>
	Yüksek	32	336,72	370,910	65,568	
<b>ALBÜMİN</b>	Normal	8	35,38	7,836	2,771	<b>0,058</b>
	Yüksek	32	30,66	5,632	,996	
<b>CA*P ÇARPIMI</b>	Normal	8	38,38	13,700	4,844	<b>0,552</b>
	Yüksek	32	41,97	15,480	2,737	
<b>EF</b>	Normal	8	52,5000%	9,25820%	3,27327%	<b>0,523</b>
	Yüksek	32	49,5312%	12,13894%	2,14588%	

Hasta grubunda yatış troponin I düzeyi normal olanlar ile troponin I düzeyi yüksek olan hastaların hemoglobin (p=0.78), CRP (p=0.660), CKMB (p=0.07), PTH (p=0.57), Albümin (p=0.058), CA×P çarpımı (p=0,552), ferritin (p=0.49), EF (p=0.52) düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 11).

Hasta grubunda KBY etyolojisine yönelik yapılan incelemede, hastaların 16'sının primeri DM (%40), 13'ünün HT (%32,5), 4 hastanın analjezik kullanımına bağlı (%10), 2'sinin nefrotik sendrom (%5) ve 5 hastanın diğer sebeplere bağlı olduğu saptandı.

Yatış troponin I düzeyi yüksek olan hastaların yatış, 24.saat ve 72.saat troponin I değerleri incelendiğinde; yatış troponin I ortalaması 0,28±0,48 mg/dl, 24.saat troponin I değerleri ortalaması 0,23±0,42 mg/dl, 72.saat troponin I değerleri ortalaması 0,09±0,15 mg/dl olarak hesaplandı (Tablo 12).

**Tablo 12:** Troponin Düzeyi Yüksek Olan Hastaların takipteki troponin I sonuçları

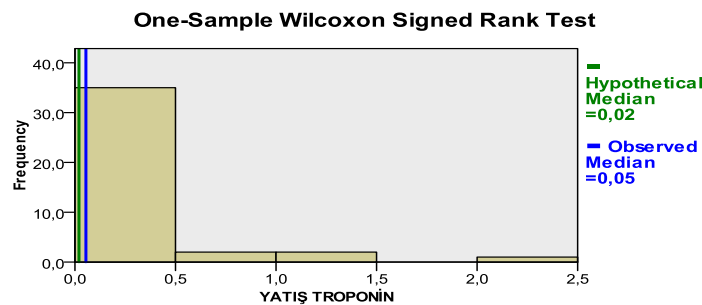
	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yatış Troponin	,0220	2,3000	,285031	,4882551
24. Saat Troponin	,0160	1,7500	,232375	,4223924
72. Saat Troponin	,0100	,6800	,093742	,1539892
Valid N (listwise)				

Hastaların yatış troponin I değerleri Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılıma sahip değildir ( $p < 0.05$ ). Yatış troponin değerleri çarpık bir dağılıma sahip olduğundan tek örneklem için Wilcoxon Signed-Ranks testi kullanılmış ve hastaların yatış anındaki troponin I skorları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde  $0,02 \mu\text{g/L}$  değerinden yüksek olarak bulunmuştur ( $Z=757$ ,  $p = 0.000$ ) (Tablo 13,14).

**Tablo 13:** One-Sample Wilcoxon Signed Hipotez Testi

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
+	The median of YATIŞ TROPONİN equals 0,02.	One-Sample Wilcoxon Signed Rank Test	,000	Reject the null hypothesis.
Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.				

**Tablo 14:** One-Sample Wilcoxon Signed Test sonuçları



Total N	40
Test Statistic	757,000
Standard Error	74,388
Standardized Test Statistic	4,665
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

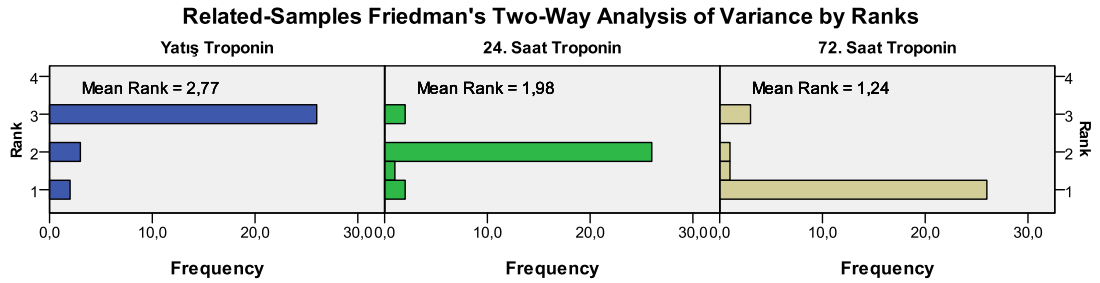
Yatış troponin I değeri yüksek olan hastaların hipervolemiye yönelik medikal diürez tedavisi sürecinde troponin değerlerinin azalıp azalmadığı hipotezi test edilmiştir. Troponin I değeri yüksek olan hastaların yatış troponin değerleri, 24. saat troponin değerleri ve 72. saat troponin değerleri Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılıma sahip değildir ( $p < 0.05$ ).

Bu nedenle yatış troponin I değerleri, 24. Saat troponin I değerleri ve 72. Saat troponin I değerleri arasındaki farklılığı test etmek için Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance testi uygulanmıştır.

**Tablo 15:** Friedman Testi Hipotezi

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of YATIŞ TROPONİN, 24.SAAT TROPONİN and 72.SAAT TROPONİN are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	,000	Reject the null hypothesis.
Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.				

**Tablo 16:**Friedman Testi sonuçları

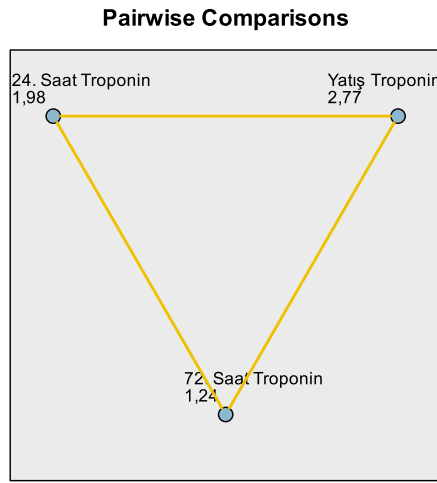


Total N	31
Test Statistic	36,699
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance testi sonuçlarına göre troponin I değerleri tedavi süresince farklı zaman noktalarında (yatış, 24. Saat ve 72. Saat) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ( $\chi^2(2) = 36,699$ ,  $p < 0,05$ ) (Tablo 15,16).

Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Yatış troponin değerleri ve 24. Saat troponin değerleri ( $p = 0.010$ ), yatış troponin değerleri ve 72. saat troponin değerleri ( $p = 0.000$ ), 24. Saat troponin değerleri ve 72. Saat troponin değerleri ( $p = 0,006$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (Tablo 17).

**Tablo 17:**Yatış, 24. ve 72. saat troponin I değerleri çoklu karşılaştırmalar sonuçları

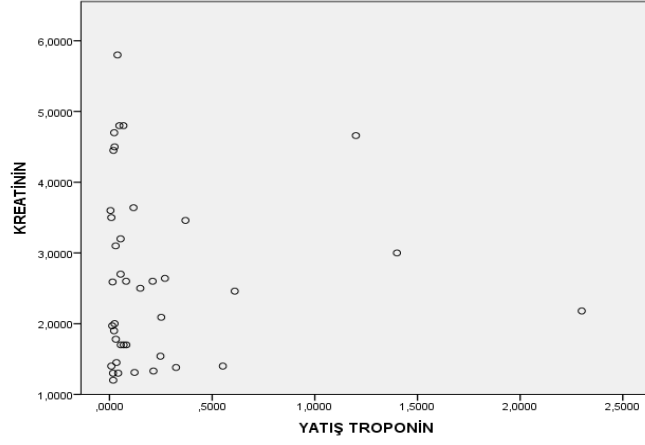


Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
72. Saat Troponin-24. Saat Troponin	,742	,254	2,921	,003	,010
72. Saat Troponin-Yatış Troponin	1,532	,254	6,033	,000	,000
24. Saat Troponin-Yatış Troponin	,790	,254	3,112	,002	,006

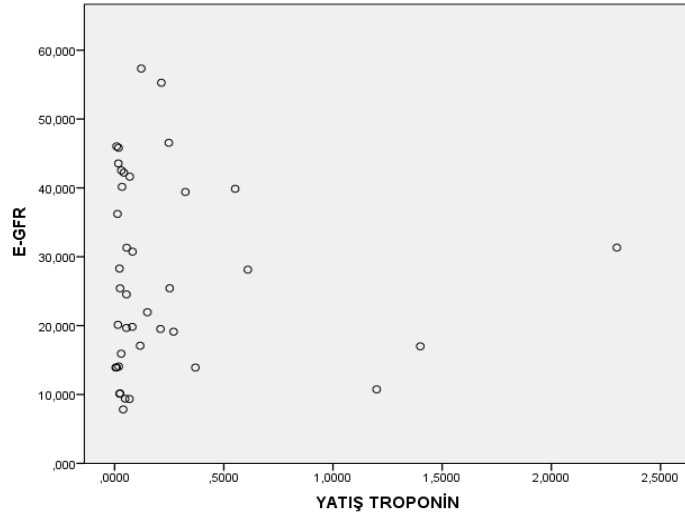
Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Kreatinin değerleri ve eGFR düzeyleri ile yatış troponin değerleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını test etmek amacıyla Spearman rank-order testi yapılmıştır. Saçılım grafiğine bakılarak kreatinin değerleri ve yatış troponin değerleri arasında bir ilişki görülmemiştir ayrıca Spearman testi sonuçlarına göre kreatinin değerleri ve yatış troponin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. ( $r_s(40) = -0.35$ ,  $p = 0.83$ ). eGFR değerleri ve yatış troponin I değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ( $r_s(40) = 0.049$ ,  $p = 0.766$ ) (Şekil 6,7).





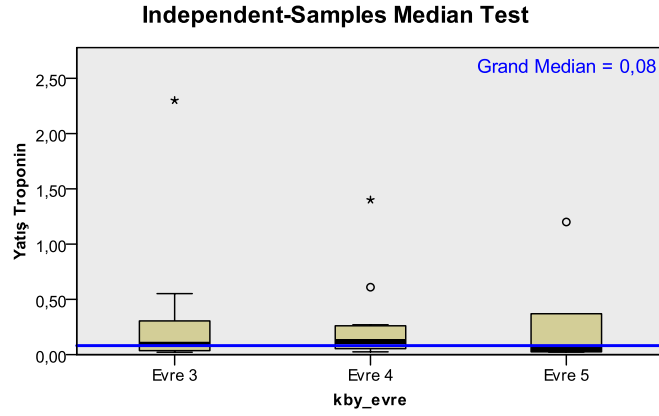
**Şekil 6:**Yatış Troponin ile kreatinin değerlerinin saçılım grafiği



**Şekil 7:**Yatış Troponin ile EGFR değerlerinin saçılım grafiği

Ayrıca hastaların KBY evresi ile yatış troponin değerleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını test etmek için Independent-Samples Median Test yapılmıştır. KBY evresi ile yatış troponin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ( $\chi^2(2) = 1.978, p > 0.05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18:** Independent-Samples Median Test Sonuçları

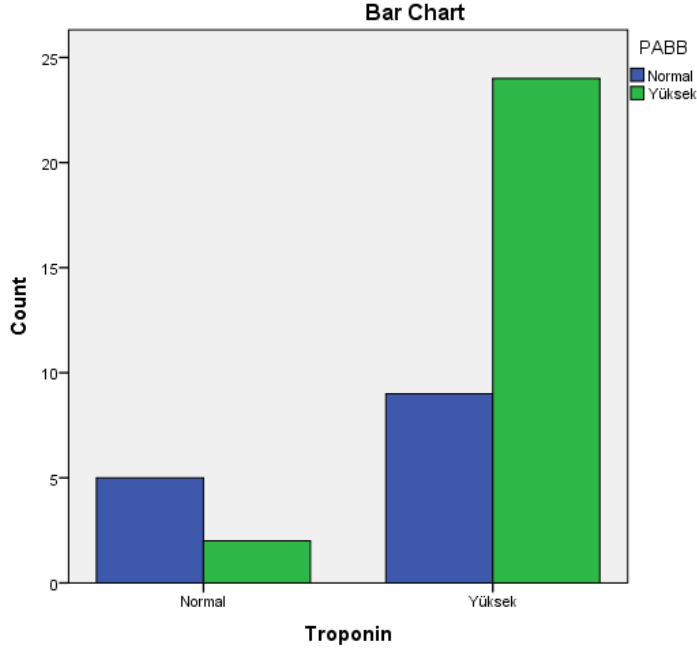


<b>Total N</b>	32
<b>Median</b>	,082
<b>Test Statistic</b>	1,978
<b>Degrees of Freedom</b>	2
<b>Asymptotic Sig. (2-sided test)</b>	,372

1. More than 20% of the cells have expected values less than five.
2. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.

Ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri 25 mmHg düzeyinden yüksek olan bireyler yüksek PAB, 25 mmHg düzeyinden düşük olan bireylerde normal PAB değerleri olarak; hastaların yatıştaki ilk troponin I değerleri 0.02 µg/L düzeyinden yüksek olan bireyler yüksek troponin değerleri, 0.02 µg/L düzeyinden düşük olan bireylerde normal troponin değerleri olarak kodlanmıştır. Daha sonra elde edilen bu iki kategorik değişkenin frekansları arasında bir ilişki olup olmadığını test etmek amacıyla Chi-Square ilişki testi uygulanmıştır. Bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $\chi^2(1) = 4.949, p = 0.026$ ). Ortalama PAB değerleri ile troponin değerleri arasında orta derecede güçlü bir ilişki saptanmıştır ( $\varphi = 0.352, p = 0.026$ ).

Aşağıda elde edilen kategorik değişkenlerin frekanslarını gösteren kutu grafiği gösterilmiştir (Şekil 8).

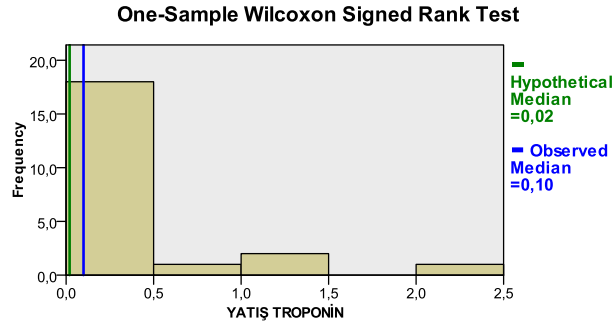


**Şekil 8:** Troponin değerlerine karşılık PAB değerlerini gösteren kutu grafiği

Plevral efüzyonu olan hastaların yatış troponin değerlerinin  $0.02 \mu\text{g/L}$ ' den yüksek olup olmadığını tespit etmek amacıyla WilcoxonSigned-Ranks testi kullanılmış ve toplam 22 hasta için yatış troponin skorları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde  $0,02 \mu\text{g/L}$  değerinden yüksek olarak bulunmuştur ( $Z=253$ ,  $p = 0.000$ ). Aşağıda bu testin sonuçları gösterilmiştir (Tablo 19).

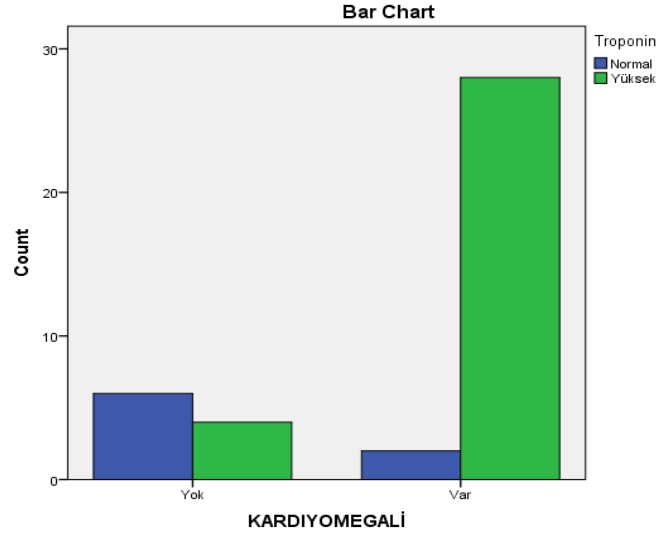
**Tablo 19:** Plevral Efüzyon ile Troponin I İlişisini Gösteren Wilcoxon Signed-Ranks testi

<b>Hypothesis Test Summary</b>				
	<b>NullHypothesis</b>	<b>Test</b>	<b>Sig.</b>	<b>Decision</b>
1	The median of YATIŞ TROPONİN equals 0,02.	One-SampleWilcoxonSignedRank Test	,000	Rejectthenullhypothesis.
Asymptoticsignificancesaredisplayed. Thesignificancelevelis ,05.				



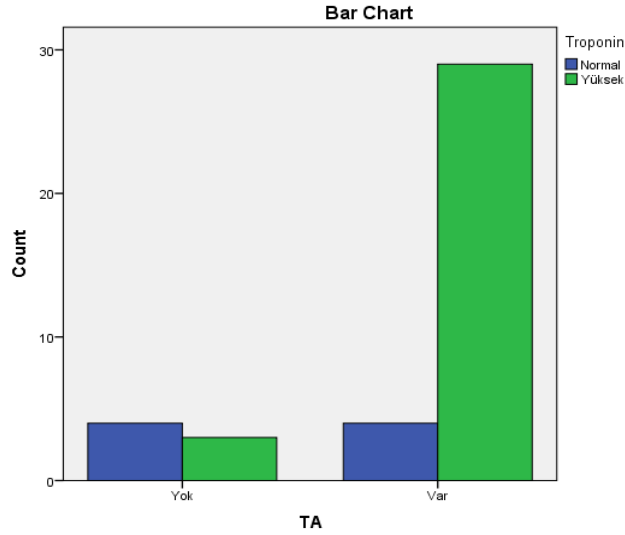
Total N	22
Test Statistic	253,000
Standard Error	30,800
Standardized Test Statistic	4,107
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

Hasta grubunda telekardiyografi ile ölçülen kardiyotorasik oranın (KTO) 0,5 değerinin üzerinde olması kardiyomegali olarak kabul edildi. Daha sonra kardiyomegali ile yatış troponin yüksekliği arasında bir ilişki olup olmadığını test etmek amacıyla Chi-Square ilişki testi uygulanmıştır. Bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $\chi^2(1) = 13,333$ ,  $p = 0.001$ ). Kardiyomegali ile yatış troponin I değerleri arasında orta derecede güçlü bir ilişki saptanmıştır ( $\varphi = 0.577$   $p = 0.000$ ) (Şekil 9).



**Şekil 9:** Troponin I değerlerine karşılık Kardiyomegali varlığını gösteren kutu grafiği

0,02 µg/L değerlerine göre kodlanan troponin I değerleri ile hipertansiyon varlığı arasında bir ilişki olup olmadığını test etmek amacıyla Chi-Square ilişki testi uygulanmıştır. Bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $\chi^2(1) = 7,316$ ,  $p = 0.07$ ). Hipertansiyon ile troponin I değerleri arasında orta derecede güçlü bir ilişki saptanmıştır ( $\varphi = 0.428$ ,  $p = 0.007$ ) (Şekil 10).



**Şekil 10:** Troponin I değerlerine karşılık hipertansiyon varlığını gösteren kutu grafiği

Hastaların yatıştaki ağırlıkları ile diürez tedavisi sonrası ağırlıkları istatistiksel olarak incelendi. Yatıştaki kilogram değerleri ile diürez tedavisi sonrası kilogram

değerleri Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılıma sahiptir (  $p > 0.05$ ). Yatış kiloları ile tedavi sonrası kilo ortalamaları arasında bir farklılık olup olmadığını test etmek amacıyla yapılan bağımlı-örneklem t-testi sonuçlarına göre bu iki ortalama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Hastaların yatış kilo ortalaması (  $76,653 \pm 9,59$  )'den (  $73,49 \pm 9,51$  )'e anlamlı bir şekilde düşmüştür (  $t(38) = 15.698$   $p < 0.05$   $d = 3.164$  ) (Tablo 20).

**Tablo 20:** Hastaların ilk ağırlığı ile tedavi sonrası ağırlığı değişimini gösteren t-testi

Paired Samples Statistics					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	KG başlangıç	76,653846	39	9,5912198	1,5358243
	kg son	73,490	39	9,5131	1,5233

Paired Samples Test									
		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	KG başlangıç - kg son	3,1641026	1,2587561	,2015623	2,7560610	3,5721441	15,698	38	,000

Yatış troponin I değerleri yüksek olan hastaların yatış ve 72. Saat troponin I değerleri arasındaki fark ile hastaların kilo değişimi arasında bir ilişki olup olmadığını incelemek için yapılan Spearman rho testi sonuçlarına göre bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede güçlü bir ilişki bulunmuştur (  $r_s(31) = 0.366$ ,  $p = 0.043$  ) (Tablo 21).

**Tablo 21:** Troponin I farkları ile kilo değişimleri için Spearman ilişki testi sonuçları

		troponin_fark	kilo_fark
Spearman's rho	troponin_fark		
	Correlation Coefficient	1,000	,366*
	Sig. (2-tailed)	.	,043
	N	31	31
kilo_fark			
	Correlation Coefficient	,366*	1,000
	Sig. (2-tailed)	,043	.
	N	31	32

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Yatış troponin I değerleri yüksek olan hastaların yatış ve 72. Saat troponin I değerleri arasındaki fark ile hastaların kilo değişim yüzdeleri arasında bir ilişki olup olmadığını incelemek için yapılan Spearman rho testi sonuçlarına göre bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede güçlü bir ilişki bulunmuştur ( $r_s(31) = 0.374$ ,  $p = 0.038$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22:** Troponin I farkları ile kilo değişim yüzdeleri için Spearman ilişki testi sonuçları

		troponin_fark	yuzde_degisim
Spearman's rho	troponin_fark		
	Correlation Coefficient	1,000	,374*
	Sig. (2-tailed)	.	,038
	N	31	31
yuzde_degisim			
	Correlation Coefficient	,374*	1,000
	Sig. (2-tailed)	,038	.
	N	31	32

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Hasta grubumuzdaki 40 hastanın ekokardiyografik incelemesinde 31'inde (%77,5) sol ventrikül hipertrofisi (LVH) saptandı. LVH ile hipertansiyon varlığı arasında bir ilişki olup olmadığını test etmek amacıyla Chi-Square ilişki testi uygulanmıştır. Bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit

edilmiştir, ( $\chi^2(1) = 5.840, p = 0.016.$ ) (Tablo 24). LVH ile hipertansiyon arasında orta derecede güçlü bir ilişki saptanmıştır ( $\phi = 0.382 p = 0.016$ )(Tablo 23).

**Tablo 23:**LVH ile HT arasındaki ilişkiyi gösteren Chi-Square testi

**TA \* LVH Crosstabulation**

		LVHH		Total
		Yok	Var	
TA	Yok	4	3	7
	Var	5	28	33
Total		9	31	40

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,840 <sup>a</sup>	1	,016		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,680	1	,055		
Likelihood Ratio	5,021	1	,025		
Fisher's Exact Test				,034	,034
N of Valid Cases	40				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,58.

b. Computed only for a 2x2 table

0,02 değerlerine göre kodlanan troponin I değerleri ile LVH arasında bir ilişki olup olmadığını test etmek amacıyla Chi-Square ilişki testi uygulanmıştır. Bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. ( $\chi^2(1) = 24,229, p = 0.00$ ) (Tablo 25). LVH ile yatış troponin I değerleri arasında yüksek bir ilişki saptanmıştır ( $\phi = 0.778 p = 0.000$ ) (Tablo 24).



**Tablo 24:**Troponin I ile LVH arasındaki ilişkiyi gösteren Chi-Square testi

**Troponin \* LVH Crosstabulation**

		LVH		Total
		Yok	Var	
Troponin	Normal	7	1	8
	Yüksek	2	30	32
Total		9	31	40

**Chi-Square Testi**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	24,229 <sup>a</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	19,794	1	,000		
Likelihood Ratio	21,662	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
N of Valid Cases	40				

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, KBY hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında akut miyokard infarktüsü, disseksiyon, aritmi, inme ve ani kardiyak arrest yer almaktadır (39). Kardiyovasküler olay sıklığı normal böbrek fonksiyonu olan evre 1 hastalarda 9.2-14/1000 hasta iken hafif orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda 22-27/1000 hasta, SDBY yetersizliği bulunan hastalarda da 380/1000 hasta düzeylerine çıkmaktadır (41,42).

KBY'li hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişiminde birbirine paralel 2 süreç vardır. Birincisi hipervolemiye bağlı gelişen sol ventrikül hipertrofisidir. İkincisi ateroskleroz, arteriyoskleroz ve kalsifikasyon şeklinde olabilen vasküler hastalıklardır.

Troponinler AKS anısı koymada önemli belirteçlerdir. Literatür çalışmalarında AKS tanısı için duyarlılık ve özgüllükler Tn I için sırasıyla %71 ila %100 ve % 31 ila

% 86 arasında değişmektedir. Tn-T için % 43 ile % 94 ve % 48 ile % 100 arasında seyretmektedir (72). Bu nedenle otörler tarafından kabul gören düşünce AKS şüphesinde birden fazla troponin I değeri görülmesi ve yükselme trendinin olup olmadığının değerlendirilmesidir.

KBY hastalarında AKS tanısı koymak normal popülasyona göre zorluklar içermektedir. EKG yorumlamanın zorlaşması, nöropati nedeniyle tipik göğüs ağrısı olmaması ve kardiyak markırların AKS dışı sebeplerle de yükselmesi AKS tanısını zorlaştırmaktadır. Bu hastalarda akut koroner olayları değerlendirmek amacıyla cTnI'nın, hem cTn-T hem de CK-MB'ye göre daha özgül ve duyarlı olabileceği göz önünde tutulmalıdır (73).

KBY varlığı, AKS'nin doğru tanı ve hızlı yönetiminde kardiyak biyobelirteçlerin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Son zamanlarda miyokard hasarını, inflamasyonunu ve remodelligini doğru yansıtacak yeni kardiyak biyobelirteçlere olan ilgi artmaktadır. KBY, bu biyobelirteçlerin yorumlanmasını karmaşık hale getirmektedir. Çünkü bu biyobelirteçlerin yüksekliği miyokardiyal hasar veya duvar gerginliğini yansıtmaktan ziyade üriner klirensin azalmasına bağlı birikmelerine ve kronik inflamasyona bağlı olabilir (65).

Gerek normal popülasyonda gerekse kardiyovasküler riski yüksek olan kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, troponin değerleri klinik olarak akut koroner sendrom (AKS) dışı durumlarda da yüksek bulunabilmektedir (74). Kronik böbrek yetersizliğinde troponin artışının kaynağı tartışmalıdır. Birçok kez üremik iskelet kası miyopatisinin troponin düzeylerindeki artışın nedeni olabileceği iddia edilmiştir. Bu iddiaya göre hasarlanmış veya rejenere olan iskelet kasından Tn-T'nin re-ekspresyonu gerçekleşip, dolaşıma salındığı düşünülmüştür. Ancak geliştirilen ve sadece kardiyak kaynaklı Tn-T'ye bağlanan ikinci ve üçüncü kuşak Tn-T antikorlar sonrasında iskelet kası miyopatisi geliştiği bilinen hastalar ile cTn-T arasında bir ilişki gözlememiş ve bu hipotez zayıflamıştır.

Kardiyak troponin sadece miyositlerde eksprese edilir ve kardiyak kasın hasarından sonra dolaşıma salınır. Kardiyak troponin seviyelerinin artışının en önemli iki sebebi, LVH'a bağlı artan sol ventrikül duvar gerilimine bağlı miyokard hasarı ve

KBY hastalarında sık görülen kronik hipervolemidir. Bazı çalışmalarda cTnT, sol ventrikül kitlesi ve kardiyovasküler konjesyon ile ilişkili bulunmuştur (67). Kronik hipervolemi durumunda artmış miyokardiyal dilatasyon kardiyak troponin artışına neden olabilir. Yüksek troponin seviyeleri aynı zamanda mikrovasküler lezyonlar, sessiz plak, rüptür veya subklinik miyokardiyal fibroz ve nekrozdan da kaynaklanabilir (68).

KBY olan hastalarda sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi gözlenmektedir. Bunun da hastalarda anlamlı olarak artmış c Tn-T değerleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (69). Ayrıca serumdaki troponin artışları klinik olarak sessiz olan tekrarlayıcı küçük infarktlara bağlı olabilir. Kalp yetersizliğinde olduğu gibi bozulmuş hücre membran bütünlüğü ve azalmış katabolizma ile sitozolik havuzdan salınımı da söz konusudur. Bu yüksekliğin sebebini sadece böbrek klirensindeki azalmaya bağlamak da çok olanaklı değildir. Çünkü hem serbest Tn-T hem de bağlı Tn-T, albumine benzer şekilde büyük yapıda olan moleküllerdir ve bu özellikleri klirenslerinin büyük ölçüde böbrek tarafından sağlanmadığını düşündürmektedir. Üstelik böbrek trasplantasyon sonrası iyileşmiş renal fonksiyonların bile troponin yüksekliğini etkilemediği saptanmıştır (70). Sözü edilen büyük proteinlerin klirensinin bir kısmı renal yolla olsa bile bu, neden kalpten cTnT'nin salgılandığını açıklamamaktadır. Ayrıca AMİ sırasında normal renal fonksiyonları olan ve son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda cTn-I'nın yarılma süreleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (71).

Chen ve arkadaşları tarafından AKS olmayan KBY hastalarında troponin I (cTnI) sonuçlarını değerlendirmek ve yüksek cTnI için risk faktörlerini incelemek için 293 hastadan oluşan retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada hastaların % 43,34'ünde troponin I yüksekliği tespit edilmiştir. Düzeltilmiş analizlerde yaş, diyastolik kan basıncı ve konjestif kalp yetmezliği ile yüksek cTnI düzeyi arasında ilişki tespit edilmiştir (75).

Çalışmalarda cTnT artışı, sol ventrikül kitlesi ve kardiyovasküler konjesyon ile ilişkili bulunmuştur (67). Hipervolemi durumunda artmış miyokardiyal dilatasyon kardiyak troponin artışına neden olabilir. Yüksek troponin seviyeleri aynı zamanda mikrovasküler lezyonlar, sessiz plak, rüptür veya subklinik miyokardiyal fibroz ve nekrozdan da kaynaklanabilir (68).

Sonuç olarak; kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kaynağı ve sebebi ne olursa olsun yüksek troponin değerleri sürekli ve ya subklinik miyokard hasarına işaret etmektedir ve semptom olsun ya da olmasın morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir (76).

Çalışmamızda yatırılarak tedavi edilen AKS olmayan hipervolemik KBY hastaları prospektif olarak incelendi. Hipervoleminin KBY hastalarında AKS dışı troponin yüksekliğine neden olup olmadığına ve diürez tedavisiyle troponin değerlerinde azalma olup olmadığına bakıldı. Hastanemize yatırılan AKS dışı 40 hipervolemik KBY hastasının 32'sinde (%80) troponin I değeri yüksek saptandı ve hastaların yatış anındaki troponin I değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ( $p=0.000$ ) (Tablo 13,14). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla karşılaştırıldığında çok daha yüksek oranda troponin I yüksekliği tespit edilmesi çalışmamızın hipervolemik KBY hastalarından oluşmasına bağlandı. Hipervolemi ile ventrikül içi kavite hacmi genişlemektedir ve buna bağlı olarak ventrikül duvarındaki gerim artmaktadır. Duvar gerimi, diyastol esnasında kanlanan koroner arterlerin dolayısıyla miyokardın perfüzyonun azalmasına neden olur. Böylece bir yandan ventrikül duvarında gerim oluşması, diğer taraftan diyastolde ventrikül içi basınç artışına bağlı koroner arterlerde ve miyokarda perfüzyon bozukluğu yaratarak troponin değerlerinin yükselmesine neden olmaktadır.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak biz yaş ( $p=0.091$ ) ve konjestif kalp yetmezliği ( $p=0.523$ ) ile yüksek cTnI arasında ilişki saptamadık.

Resic ve arkadaşları tarafından hemodiyaliz hastalarında artmış serum BNP ve cTnT düzeyleri ile ilişkili faktörleri ve kardiyovasküler morbidite üzerine etkileri araştırılmıştır. 30 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan incelemede tüm hastalarda BNP yüksekliği, %33'ünde cTnT yüksekliği tespit edilmiş. 30 hastanın 10'unda hipervolemi tespit edilmiş ve hipervolemik hastaların cTnT düzeyleri, övolemik hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca diyaliz öncesi cTnT, diyaliz sonrası cTnT'ye kıyasla daha düşük saptanmış (77).

Resic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak, troponin yüksek olan hipervolemik hasta grubumuz diyaliz tedavisi almayan KBY hastalarından oluşmaktaydı. Ultrafiltrasyon yerine medikal diürez ile volüm uzaklaştırılmasının

troponin düzeyi üzerine etkisini araştırdığımız alışmamamızda farklı zaman noktalarındaki (yatış, 24. Saat ve 72. Saat) troponin I değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir dūřuř saptadık ( $p < 0,05$ ) (Tablo 15,16). alışmamamızda ayrıca yatış troponin değerleri ve 24. Saat troponin değerleri ( $p = 0.010$ ), yatış troponin değerleri ve 72. saat troponin değerleri ( $p = 0.000$ ), 24. Saat troponin değerleri ve 72. Saat troponin değerleri ( $p = 0,006$ ) arasındada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi (Tablo 17). Bu sonuçlarla, alışmamamızda troponin yüksek hipervolemik hastalarda medikal diürez tedavisi ile normovolemiye yaklaştışka troponin düzeylerinin dūřtüęünü gösterdik.

Resic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla kıyaslandığında alışmamamızın eksik kalan tarafı bu hasta grubunda BNP düzeylerini alışmamamızdır.

KBY hipervoleminin en önemli sebeplerinden biridir. Bizim takip ettiğimiz hipervolemik KBY vakalarında troponin yüksekliği olduğuna dair klinik gözlemlerimiz oldu. Troponini yüksek olan bu hastalara çoğu zaman AKS ön tanısı ile koroner angiografi önerilmektedir. Yapılan anjiyografi işlemlerinde kullanılan kontrastmadde renal fonksiyon bozukluğunun ağırlaşmasına neden olabilmektedir. Hatta geri dönüşümsüz renal hasar yaparak, hastaları rutin hemodiyaliz hastası durumuna getirebilmektedir. alışmamamızda hipervoleminin KBY hastalarında AKS dışı troponin yüksekliği yaptığını ve bu troponin yüksekliklerinin medikal diürez ile volüm uzaklaştırıldığı azaldığını gösterdik. Bu nedenle KBY'li hastalarda kontrast nefropati riski mevcut olan koroner anjiyografi kararı verilmeden önce akut hipervolemi esnasında AKS dışı nedenlerle troponin yüksekliği olabileceğinin gözönünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Vinnakota ve arkadaşları, evre 1-3 KBY'li 1981 hastanın kardiyak biyobelirteç seviyelerini, sol ventrikül fonksiyonunu ve kardiyovasküler sonuçlarını 10.2 yıllık süre boyunca retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu alışmada N-terminal pro B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ve yüksek hassasiyetli troponin T (hs-TnT) yüksekliği olan hastaların kreatinin değerleri ve eGFR düzeyleri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (78). Ayrıca kardiyak biyomarkır yüksekliği tespit edilen hastaların tüm nedenlere bağlı (AMI, SVO, ani kardiyak ölüm, kalp yetmezliği v.s) mortalitesinin kardiyak markırları normal olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (163).

Çalışmamızda hasta grubunun yatış troponin düzeyleri ile kreatinin düzeyleri ve EGFR düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Hastalarımızın troponin düzeyleri ile kreatinin düzeyleri arasında ( $p=0.83$ ) ve EGFR düzeyleri arasında ( $p=0.766$ ) ilişki saptanmadı (Şekil 6,7). Vinekota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak KBY evresi ile troponin düzeyi arasındaki ilişkiyi de irdeledik. KBY evresi ile yatış troponin değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık ( $\chi^2(2) = 1.978, p > 0.05$ ) (Tablo 18).

Önceden KBY hastalarında üremik iskeletkası miyopatisinin ve troponinin renal atılımının azalmasının troponin düzeylerindeki artışın nedeni olduğu iddia edilmişti. Son çalışmalar özellikle troponin I yüksekliğinin sürekli ve ya subklinik miyokard hasarına işaret ettiğini göstermektedir. Eğer troponin yüksekliği KBY'nin üremik iskelet toksisitesine ve troponinin böbrek atılımının azalmasına bağlı olsaydı, kreatinin artışı ve ya EGFR düzeyinin azalmasıyla troponin düzeylerinde artış olması beklenirdi. Vinekota ve ark çalışmasını destekleyen çalışmamızda, KBY'de troponin yüksekliğinin renal klirens azalması dışında sebeplerin olduğunu desteklemektedir. Ayrıca çalışmalarda troponin yüksekliğinin etiolojisinde rol oynayan faktörler olarak ifade edilen LVH ve hipervolemi kronik süreçlerdir. Halbuki biz çalışmamızda akut hipervoleminin de troponin yüksekliğine sebep olduğunu ve 72 saat gibi kısa bir sürede dahi diüretikle volüm uzaklaştırılmasının troponin seviyesinde anlamlı düşüşe neden olduğunu gösterdik.

Vinekota ve arkadaşları, çalışmalarında troponin yüksekliğinin uzun dönemde mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmamız prospektif özellikte olup hastalar kısa bir süre takip edildiğinden uzun dönem mortaliteler ile ilgili inceleme yapılamadı.

Son yapılan çalışmalar troponin yüksek KBY hastalarının morbidite ve mortalitesinde artış olduğu, bu yüzden kronik iskemiye yönelik agresif tedavi yöntemlerinin uygulanması gerektiği belirtilmektedir (79). Çalışmamızda hipervolemik hastaların övolemik duruma getirilmesiyle troponin düzeylerinde anlamlı düşme görülmesi ve daha önceki çalışmalarda medikal diürez, ultrafiltrasyon tedavileri ile hipervoleminin azaltılmasının LVH'ı geriletmediğini gösterilmesi (80-83), KBY'li hastaları kardiyovasküler hastalıkların yüksek mortalitesinden korumak için hipervolemiye yönelik agresif tedavi verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Madan ve arkadaşları kalp yetmezliği olan 5251 Ateroskleroz Riski (ARIC) çalışma katılımcısında artmış izole sistolik HT ve artmış nabız basıncının, kardiyak troponin T ve NT-proBNP arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmada hipertansif olmayan hastalarla karşılaştırıldığında hem hipertansif hem de nabız basıncı artmış hastalarda, cTnT ve NT-proBNP yüksekliği önemli ölçüde anlamlı bulunmuştur (84). Ayrıca 2 yıl boyunca izlenen hastalarda tedaviye rağmen HT ile artmış cTnT ve NT-proBNP arasındaki anlamlı ilişki değişmemiştir. Çalışmamızda hipertansiyon ile cTnI arasındaki ilişki incelendi. 40 hastamızın 33'ünde HT(%82,5) mevcuttu. Hipertansiyon ile troponin I değerleri arasında orta derecede güçlü bir ilişki saptandı ( $\chi^2(1) = 7,316, p = 0.07$ ). Ayrıca çalışmamızda Madan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak HT ile LVH arasındaki ilişkiyi inceledik. LVH ile hipertansiyon arasında orta derecede güçlü bir ilişki saptadık ( $\varphi = 0.382, p = 0.016$ ) (Tablo 23).

Hipervolemik KBY hastalarında uygulanan diürez tedavisinin yeterliliğini değerlendirirken klinik ve fizik muayenenin yanında hastaların vücut ağırlığındaki düşüş de önemli bir belirteçtir. Diğer çalışmalardan farklı olarak troponin değişimi ile hastaların tedavi süresince kilo değişimlerinin arasındaki ilişkiyi inceledik. Yatış troponin I değerleri yüksek olan hastaların, yatış ve 72. Saat troponin I değerleri arasındaki fark ile hastaların kilo değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede güçlü bir ilişki saptadık ( $r_s(31) = 0.366, p = 0.043$ ) (Tablo 21). Aynı zamanda hastaların kilo değişim yüzdeleri ile troponin I değerleri değişimleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı orta derecede güçlü bir ilişki bulundu ( $r_s(31) = 0.374, p = 0.038$ ) (Tablo 22). Elde ettiğimiz bu veriler hastalardaki volüm yükünün şiddeti ile troponin değerlerindeki yükselme arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda yatış esnasında 40 hastanın 30'unun Kardiyotorasik İndeksi (KTI) 0,5'in üzerinde yani kardiyomegalisi vardı. 22 hastada ise plevral efüzyon tespit edildi. Bu bulguların yatış troponin değerleri ile arasındaki ilişkisi incelendi. Kardiyomegali ile yatış troponin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $\varphi = 0.577, p = 0.000$ ) (Şekil 9). Aynı şekilde plevral efüzyonu olan hastaların da yatış troponin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ( $Z=253, p=0.000$ ) (Tablo 19). Ciddi hipervoleminin belirtileri olan kardiyomegali ve plevral efüzyonun troponin yüksekliği ile ilişkili olması, volüm yükünün derecesi arttıkça troponin değerlerinde yükseklik görülme olasılığının arttığını göstermektedir.

LVH; KBY hastalarında kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklara sebebiyet veren mortalite riskini arttıran en ciddi hedef organ hasarıdır (55). Ekokardiyografi ile gösterilen LVH, ani ölüm riskini kalp hastalığı veya kalp yetmezliği varlığından bağımsız olarak 5-6 kat arttırmaktadır. KBY hastalarında izlenen LVH kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül kompliyans bozukluğu, koroner direnç artışı ve aritmilere eğilim yaratarak kardiyovasküler ölümlere neden olur (56). Tuz kısıtlaması, medikal diürez ve ultrafiltrasyon tedavileri ile hipervoleminin azaltılmasının ve aneminin düzeltilmesinin SDBY hastalarında sol ventrikül kitlesini geriletliğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (60).

Paoletti ve arkadaşları 244 diyabetik olmayan KBY hastasında M-mode ekokardiyografi ve 24 saatlik ambulatuar tansiyon holter ile yaptıkları çalışmada LVH ve HT sıklığını sırasıyla % 74 ve % 66 olarak saptamışlardır (85). Aynı çalışmada LVH ile 24-saatlik sistolik basınç, gece sistolik basıncı yüksekliği, kreatinin klirensinde azalma ve hemoglobin düşüklüğü arasında bir ilişki saptanmıştır. Çalışmada evre 1-2 KBY hastalarında LVH sıklığı %51 iken, evre 3-5 hastalarında LVH sıklığı %78 olarak tespit edilmiştir (164).

Çalışmamız hipervolemi kliniği ile yatışı olan evre 3-5 KBY tanılı 40 hastada yapılmış olup LVH sıklığı %77,5 ve HT sıklığı ise %82 saptandı. Literatür çalışmalarında KBY'li hastalarda LVH sıklığı %60-80 belirtilmiş olup çalışmamızda benzer bir sonuca ulaşılmıştır. HT sıklığının Paoletti ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek saptanması hastaların hipervolemik olmalarına ve hasta grubunun sadece evre 3-5 KBY' li hastalardan oluşmasına bağlandı. Ayrıca yaptığımız çalışmada LVH ile hipertansiyon arasında orta derecede güçlü bir ilişki saptandı ( $\rho = 0.382$   $p = 0.016$ )(Tablo 23).

Paoletti ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak LVH ile hasta grubumuzun yatış troponin I değerleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Çalışmamızda LVH ile yatış troponin I değerlerinin yüksekliği arasında güçlü bir ilişki saptandı ( $\rho = 0.778$   $p = 0.000$ ) (Tablo 24). LVH'a bağlı artan sol ventrikül duvar gerilimine bağlı miyokard hasarı kardiyak troponin düzeylerinde artışa neden olmaktadır (67).

Çalışmamızda ayrıca ekokardiyografik incelemeyle belirlenen ortalama PAB değerleri ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile yatış troponin değerleri arasındaki ilişki



incelendi. Yapılan ekokardiyografik incelemede 12 hastada sol kalp yetmezliği, 22 hastada ise ortalama PAB değerinin yüksek olduğu tespit edildi. 12 kalp yetmezliği olan hastanın 8 tanesinde aynı zamanda PAB yüksekliği mevcuttu. PAB değerleri ile troponin I değerleri arasında orta derecede güçlü bir ilişki saptandı ( $\rho = 0.352, p = 0.026$ ) (Şekil 8). Kardiyak fonksiyon ile ilişkili birçok kardiyak belirteç pulmoner hipertansiyon ile ilgili çalışmalarda kullanılmıştır. Sağ ventrikül içi volüm ve / veya basınç yükünün artması ve bunun sonucunda miyokardiyal duvar geriliminin artması sonrası kardiyak markırlarda yükselme olduğu düşünülmektedir (86). Çalışmamızda bu hipotezi destekler nitelikte sonuç elde edilmiştir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda AKS dışı troponin yüksekliği olabileceği bilinmektedir. Yaptığımız çalışmada 12 kalp yetmezliği tanılı hastamızın 10'unda yatış troponin I değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Fakat EF değerleri ile troponin değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda yatış troponin I düzeyi normal olanlar ile troponin I düzeyi yüksek olan hastaların hemoglobin ( $p=0.78$ ), CRP ( $p=0.660$ ), CKMB ( $p=0.07$ ), PTH ( $p=0.57$ ), albümin ( $p=0.058$ ), CA×P çarpımı ( $p=0,552$ ), ferritin ( $p=0.49$ ), EF ( $p=0.52$ ) düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 12).

Bazı çalışmalar KBY hastalarında troponin yüksekliğinin üriner klirensin azalmasına ve kronik inflamasyona bağlı olabileceğini belirtmiştir (65). Hasta grubumuzda inflamasyon göstergesi olan CRP ile troponin yüksekliği arasında ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** KBY hipervoleminin en önemli sebeplerinden biridir. Bizim takip ettiğimiz hipervolemik KBY vakalarında troponin yüksekliği olduğuna dair klinik gözlemlerimiz oldu. Troponini yüksek olan bu hastalara çoğu zaman AKS denilerek koroner angiografi önerilmektedir. Yapılan anjiyografi işlemleri kontrast nefropatisine yol açarak renal fonksiyon bozukluğunun ağırlaşmasına neden olabilmektedir. Hatta geri dönüşümsüz renal hasar yaparak hastaları rutin hemodiyaliz durumuna getirebilmektedir.

Kardiyak troponin seviyelerinin artışının en önemli iki sebebi, LVH'a bağlı artan sol ventrikül duvar gerilimine bağlı miyokard hasarı ve kronik hipervolemidir. Çalışmalarda cTnT artışı, sol ventrikül kitlesi ve kardiyovasküler konjesyon ile ilişkili

bulunmuştur (67). Yüksek troponin seviyeleri aynı zamanda mikrovasküler lezyonlar, sessiz plak, rüptür veya subklinik miyokardiyal fibroz ve nekrozdan da kaynaklanabilir (68).

Çalışmamızda KBY hastalarında hipervoleminin AKS dışı troponin düzeylerinde artışa neden olduğunu gösterdik. Medikal diürez tedavisi ile volüm uzaklaştırılan hastaların, yüksek troponin I değerlerinde düşme olduğunu kanıtladık. Troponin yüksekliği ile başvuran KBY hastalarında KBY'nin progresyonunu ve prognozunu olumsuz etkileyecek invazif anjiyografik işlem kararı almadan önce volüm durumunun da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda kardiomegali varlığı, LVH varlığı, plevral efüzyon varlığı, PAB yüksekliği, kilo kaybı değişimi ve kilo değişim yüzdesi ile yatış troponin I yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptadık. Bu sonuçlara göre hastada volüm yükü arttıkça troponin değerlerinin yüksek tespit edilme olasılığının artacağını ve akut hipervoleminin uygun tedavisiyle kronik hipervoleminin kardiyovasküler risklerinden korunmada önemli bir aşama olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumun değerlendirilebilmesi için, daha çok sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak yeni çalışmalar konunun açıklığa kavuşmasında yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak; kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kaynağı ve sebebi ne olursa olsun yüksek troponin değerleri sürekli ve ya subklinik miyokard hasarına işaret etmektedir ve semptom olsun ya da olmasın morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir.

## KAYNAKLAR

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
2. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği. Temel İç Hastalıkları: Güneş Kitabevi; 1996; 3: 769-76.
3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
4. Lazarus J, Brenner B. Chronic renal failure. 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-HillCompanies, Inc USA 1998; 12: 1513-1520.
5. Harrison Principles of Internal Medicine, Textbook of Internal Medicine,2015.
6. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı(2014-2017).
7. U.S. Renal Data System. USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2001.
8. Brenner B. Chronic renal failure in Harrison's Principles of internal Medicine 2005; 12 : 1653-54.
9. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak M, Seyahi N, Sifil A. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2007. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2008.
10. Matz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance. Am J Med. 2002;112(8):684.
11. Stevens L, Li S, Tamura M, Chen S, Vassalotti J. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKDEPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations: Risk Factors for and Complications of CKD and Mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Am J Kidney Dis 2011; 57(3 Suppl 2): 9–16.

12. Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604–12.
13. Becker G, Fairley K. Urinalysis. In Massry SG, Glasscock RJ, ed. *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783.
14. Hsu C, McCulloch C, Curhan G. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504-510.
15. Harnett J, Foley R, Kent G, Barre P, Murray D, Parfrey P. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *1995*;47:884-890.
16. Chan M, Persaud J. Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney int* 1991;25:815.
17. Alpern R, Sakhaee K. The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:201.
18. Hsu C, Chertow G. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1419-1425.
19. Toussaint N, Kerr P. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12(5):500-9.
20. O'hare AM, Bertenthal D, KE. C. Mortality Risk Stratification in Chronic Kidney Disease: One Size for All Ages? *J Am Soc Nephrol* 2006;34:126-32.
21. Long B, Koyfman A, Lee C. Emergency medicine evaluation and management of the end stage renal disease patient. *Am J Emerg Med* 2017; 35(12): 1946-1955.
22. Yıldırım Y, Kara V, Yılmaz E, Yılmaz M. Kronik böbrek hastalığı. In: *Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi*. (Müftüoğlu E, Kadiroğlu AK, Kara İH, çeviri editörü) Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi 2016;12: 900-908.
23. Salem M. Hypertension in the hemodialysis population? High time for answers. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 592–94.

24. Pastan S, Mitch W. The heart and kidney disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001;12:2305-16.
25. Converse R, Jacobsen T, Toto R, Jost C, Consentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *NEJM* 1992;327: 1912-18.
26. Jimmy W, Tariq S, Allen RN. Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. *Seminars in Dialysis* 2000; 17: 260–64.
27. Hamlyn J, Hamilton B, Manunta P. Endogenous ouabain, sodium balance and blood pressure: a review and a hypothesis. *J Hypertens* 1996; 14: 151–167.
28. Weir M, Fink J. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:176.
29. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:5.
30. Esmeray K, Dizdar O, Erdem S. Effect of Strict Volume Control on Renal Progression and Mortality in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients: A Prospective Interventional Study. *Medical Principles and Practice*. 2018;27(5):420-7.
31. Greenberg A. Diuretic complications. *The American journal of the medical sciences*. 2000;319(1):10-24.
32. Weidmann P, de Courten M, Ferrari P. Effect of diuretics on the plasma lipid profile. *European heart journal*. 1992;13:61-7.
33. Charra B, Chazot C, Jean G, Laurent G. Long, slow dialysis. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 24: 391–396.
34. Ozkahya M, Toz H, Ozerkan F, Duman S, Basci A, Mees E. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2002; 12: 655–660.
35. Blumberg A, Nelp W, Hegstrom R, Scribner B. Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *Lancet* 1967; 2: 69–73.

36. Lindner A, Charra B, Sherrard D, Scribner B. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290: 697-701.
37. US Renal Data SystemUSRDS annual report. *Am J Kidney Dis* 2010;32:81-88.
38. Menso J. Menso J. Nube. The acute phase respons in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular disease ? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:19-23.
39. Garg A, Clark W, Haynes R, House A. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int.* 2002;61:1486-94.
40. Tammy Keough-Ryan M, Hutchinson M. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological statistical critique. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1196-1205.
41. Brenner B. The Kidney 7th Edition Vol(2) chapter 50, McMahonLP., Parfrey PS Cardiovascular Aspects of Chronic Kidney Disease 2004;50:2189-2226.
42. Grossman W. Cardiac hypertrophy. Usefull adaptation or pathological process? *Am J Med* 1980; 69:576-84.
43. Logar C, Herzog C, Beddhu S. Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations.*Am J Med Sci* 2003; 325: 214-27.
44. Salgueira M, Del Toro N, Moreno-Alba R, Jimenez E, Arreste N, Palma A. Vascular calcification in the uremic patient: a cardiovascular risk. *Kidney Int* 2003;63:119-21.
45. Andress D. New therapies raise new issues for lowering parathyroid hormone levels in uremic patients. *Seminars in Dialysis* 1999;12: 282-84.
46. Foley R, Parfrey P, Harnett J, Kent G, Martin C, Murray D. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
47. Owen W, Madore F, Brenner B. An observational study of cardiovascular characteristics of long-term end-stage renal disease survivors. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:931-6.

48. Chertow G, Normand S, Silva L, McNeil B. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1044-51.
49. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003;325:209-13.
50. Boudoulas H, Leier V. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 2001;210:2280-97.
51. Levey A. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998;32:5-13.
52. Sadeghi H, Stone G, Grines C, Mehran R, Dixon S, Lansky A. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2769-75.
53. Logar C, Herzog C, Beddhu S. Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations. *Am J Med Sci* 2003;325:214-27.
54. Gibler W, Runyon J, Levy R, Sayre M, Kacich R, Hattemer C, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patient with chest pain in emergency department. *Ann Emerg Med.* 1995;25:1-8.
55. Burtis C, Ashwood E. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. İç: Fred S. Apple, editör. Kardiyak fonksiyon. Palme Yayıncılık 2005;12:682-97.
56. Chan D, Ng L. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010;8:34-44.
57. Alpert J, Thygesen K, Antman E, Bassand J. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000,36:959-69.
58. Ricchiuti V, Voss E, Ney A, Odland M, Anderson P, Apple F. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive

results by second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. Clin Chem. 1998; 44:1919-24.

59. Bodor G, Porterfield D, Voss E, Smith S, Apple F. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and adult human skeletal muscle tissue. Clin Chem. 1995;41:1710-15.

60. Wu A, Apple F, Gibler W, Jesse R, Warshaw M, Valdes R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of laboratory practice: recommendations for use of cardiac markers in coronary artery disease. Clin Chem. 1999;45:1414-23.

61. Falahati A, Sharkey S, Christensen D, McCoy M, Miller E, Murakami M, et al. Implementation of cardiac troponin I for detection of acute myocardial infarction. Am Heart J. 1999;138:798-800.

62. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Stelzig C, Hartwiger S, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assay. N. Engl. J. Med. 2009;361(9):858-67.

63. Giannitsis E, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus H. Analytical Validation of a High Sensitive Cardiac Troponin T Assay. Clin Chem. 2010;56(2):254-61.

64. Atiye Ç, Yusuf T. Miyokard hasarının biyokimyasal belirteçleri. Türkiye Klinikleri J Cardiol. 2004;17(2):81-85.

65. Freda B, Tang W, Van Lente F, Peacock W, Francis G. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 2065–71.

66. Wayanci D, Baum H, Schatzle G, Sharf J, Neumeir D. Cardiac troponin T and I in end stage renal failure. Clin Chem 2000; 46: 1345-50.

67. McLaurin M, Apple F, Voss E, Herzog C, Sharkey S. Cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. Clin. Chem, 1997; 46: 976-982.

68. Roppolo L, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at Veteran's Hospital: a pilot study. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 448-54.



69. Iliou M, Fuñeron C, Benoit M. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponin T and I in chronic hemodialysis patients: chronic hemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1452-8.
70. Frederics S, Gregson H. Circulating cardiac troponin T in patients before and after renal transplantation. *Clin Chim Acta* 2001; 310: 199-203.
71. Ellis K, Dreisbach A, Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J* 2001; 94: 993-6.
72. Stacy S, Suarez-Cuervo C, Z. B. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:502-12.
73. Freda B, Tang W, Yan LF, Peacock W, Francis G. Cardiac troponins in renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
74. Bhayana V, Gougoulas T, Colioe S, Henelerson A. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 1995;41:312-7.
75. Chen S, Huang C, Wu B, Lian X, Mei X, Wan J. Cardiac troponin I in non-acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *PloS one* 2013;8:12.
76. Freda B, Tang W, Yan Lante F, Peacock W, Francis G. Cardiac troponins in renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2065-7 I.
77. RESIĆ H. Plasma levels of brain natriuretic peptides and cardiac troponin in hemodialysis patients. *Bosnian Journal of basic medical sciences*, 2009, 9.2: 137.
78. Shrivya V, Christopher GS, Richard JR, Horng HC. Estimated glomerular filtration rate, activation of cardiac biomarkers and long-term cardiovascular outcomes: a population-based cohort. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2019. p. 2189-2198.
79. Iliou M, Fuñeron C, Benoit M. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponin T and I in chronic hemodialysis patients: chronic hemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1452-8.

80. Özkahya M, Ok E, Cirit M, Aydın S, Akçiçek F, Mees E. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by volume control without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1489-93.
81. Ayus J, Go A, Valderrabano F, Verde E, Vinuesa S. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney Int* 2005;68:788-95.
82. Jiang J, Hou F, Gao L, Pan Y, Yang N, Chen W, et al. Improvement of left ventricular hypertrophy by anemic-correcting erythropoietin therapy in chronic renal insufficiency. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2005;44:25-9.
83. Thanakitcharu P, Siriwiwatanakul N. Hemoglobin response and influence on left ventricular hypertrophy after 24-week treatment of a biosimilar epoetin-alfa in hemodialysis patients with anemia. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:2574-86.
84. Madan N, Lee AK, Matsushita K, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Selvin E. Relation of Isolated Systolic Hypertension and Pulse Pressure to High-Sensitivity Cardiac Troponin-T and N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide in Older Adults (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *The American journal of cardiology* 2019; 124(2): 245-52.
85. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *American journal of kidney diseases,* 2005; 46(2):320-27.
86. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-208.