

# Diyal-TR Kayıt Çalışmasındaki Hastaların Bir Yıllık Takibindeki Kardiyovasküler Olaylar: İnterim Analiz Bulguları

## Cardiovascular Events in One-Year Follow-Up of the Patients in the Diyal-TR Registry: Interim Results

Pınar KIZILIRMAK<sup>a</sup>, Tevfik ECDER<sup>b</sup>, Kenan ATEŞ<sup>c</sup>, Mustafa ARICI<sup>d</sup>, Siren SEZER<sup>e</sup>,  
Hakan KAPTANOĞULLARI<sup>f</sup>, Turgay ARINSOY<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Amgen Inc. İstanbul, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Ankara, TÜRKİYE

<sup>d</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Ankara, TÜRKİYE

<sup>e</sup>Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Ankara, TÜRKİYE

<sup>f</sup>Biruni Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Diyaliz Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>g</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Ankara, TÜRKİYE

Bu çalışma "Kronik hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler olaylar: Bir yıllık takibe ilişkin interim analiz sonuçları". başlığı ile "Türk Nefroloji Derneği 18. Nefroloji Kış Okulu" (27-30 Mart 2019, KKTC)'nda sözlü olarak sunulmuştur.

Bu çalışma "Kronik hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda anemi düzeyinin kardiyovasküler olay sıklığı üzerindeki etkisinin araştırılması" başlığı ile "36. Ulusal Nefroloji Kongresi" (16-20 Ekim 2019, Antalya)'nda sözlü olarak sunulmuştur.

**ÖZET Amaç:** Kronik hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan hastalar, başta kardiyak ve enfeksiyöz nedenler olmak üzere morbidite ve mortalitenin yüksek seyrettiği bir grubu temsil etmektedir. Bu ara analizde, Diyal-TR kayıt çalışmasındaki kronik HD tedavisi uygulanan hastalarda, 1 yıllık izlemde gözlenen kardiyovasküler (KV) olayların incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu prospektif çalışmaya, 27 Ocak 2017-8 Şubat 2018 tarihleri arasında Türkiye'deki 93 merkezde son dönem böbrek hastalığı nedeni ile kronik HD tedavisine başlanan hastalar dâhil edilmiştir (n=2.461). Hastaların, 1 yıl süre ile 3 ay arayla yapılan vizitlerindeki klinik özellikleri incelenmiştir. KV ölüm, KV nedenle hastaneye yatış ve KV olaydan oluşan bileşik sonlanım noktası; yaş grubu, beden kitle indeksi (BKİ) (BKİ <23 kg/m<sup>2</sup> veya ≥23 kg/m<sup>2</sup>), albümin düzeyi (<3,5 g/dL veya ≥3,5 g/dL) ve anemi durumuna göre karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Toplam 123 (%5,0) hastada, bileşik sonlanım noktasına ulaşılmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölüm 80 (%3,3) hastada bulunmuştur. Bileşik sonlanım noktası ≥65 yaş hastalarda (%7,0), genç hastalara (%4,2) kıyasla anlamlı olarak daha fazla gerçekleşmiştir (p<0,01). BKİ'nin düşük olduğu hastalarda, yüksek olanlara kıyasla bileşik sonlanım noktası (%7,1'e karşı %4,5; p=0,02) ve KV ölüm (%2,1'e karşı %0,8; p=0,02) daha fazla gözlenmiştir. Hemoglobin düzeyi <10 g/dL olan hastalarda KV ölüm oranının (%2,2), hemoglobin düzeyi >12 g/dL olanlardakine (%0,6) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,03). **Sonuç:** Kronik HD tedavisi alan hastaların, 1 yıllık takibine ilişkin bu ara analizde, KV olayların başlangıçta ileri yaş, anemi ve düşük BKİ ile daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur. Anemisi ve düşük BKİ olan kişilerde, KV ölümün de daha yüksek oranda gözlenmesi, kronik HD hastalarında anemiyi ve kısmen malnütrisyonu gidermeye yönelik stratejilerin gerekliliğine işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek diyalizi; kronik böbrek hastalığı; kayıt çalışması; anemi; malnütrisyon; kardiyovasküler olaylar

**ABSTRACT Objective:** Patients on chronic hemodialysis (HD) treatment represent a population with high morbidity and mortality, especially of cardiac and infectious origin. This interim analysis aimed to examine cardiovascular (CV) events observed during the one-year follow-up of patients on chronic HD treatment in Diyal-TR registry. **Material and Methods:** This prospective analysis included patients (n=2461) who were initiated chronic HD treatment due to end-stage renal disease in 93 centers across Turkey between 27 January 2017 and 8 February 2018. Data on patients' clinical characteristics were collected at every 3 months during their routine visits for one year. The composite endpoint of CV death, CV hospitalization, or CV event was compared by the age group, body mass index (BMI) (BMI <23 kg/m<sup>2</sup> vs ≥23 kg/m<sup>2</sup>), albumin (<3.5 g/dL vs ≥3.5 g/dL), and anemia status of the patients. **Results:** The composite endpoint occurred in 123 (5.0%) patients. All-cause death was seen in 80 (3.3%) patients. The composite endpoint was significantly higher in ≥65-year-old patients (7.0%) than that in their younger counterparts (4.2%, p<0.01). Compared to those with high BMI, patients with low BMI had significantly higher rate of the composite endpoint (4.5% vs. 7.1%, p=0.02) and of CV death (0.8% vs. 2.1%, p=0.02). Patients with hemoglobin level of <10 g/dL had significantly higher CV death rate (2.2%) compared to that in those with hemoglobin level of >12 g/dL (0.6%, p=0.03). **Conclusion:** This interim analysis of patients on chronic HD treatment after one-year follow-up showed higher rate of CV events with baseline advanced age, anemia, and low BMI. Increased rate of CV death in patients with anemia or low BMI seems to indicate the need for strategies that would reverse anemia and -to some extent- malnutrition in patients receiving chronic HD treatment.

**Keywords:** Renal dialysis; chronic kidney disease; registries; anemia; malnutrition; cardiovascular events

**Correspondence:** Pınar KIZILIRMAK  
Amgen Inc. İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY  
E-mail: pkizilirmak@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

Received: 11 Apr 2020

Received in revised form: 24 Jul 2020

Accepted: 21 Sep 2020

Available online: 25 Nov 2020

2458-8733 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Kronik böbrek hastalığı (KBH), 3 aydan uzun süren böbrek hasarı bulgusu (albüminüri, idrar sediment anormallikleri, histolojik veya radyolojik anormallikler vb.) ya da azalmış glomerüler filtrasyon hızı gibi yapısal veya fonksiyonel böbrek bozukluğu olarak tanımlanır.<sup>1</sup> Bu ilerleyici hastalıkta, üremi varlığı ve renal replasman tedavisi gereksinimi belirlediğinde, artık son dönem böbrek hastalığı (SDBH)ndan söz edilir.<sup>2</sup> Renal replasman tedavisi için en ideal seçenek böbrek transplantasyonu olarak kabul edilse de eşlik eden hastalıklar, donör eksikliği ve bazen de hasta tercihi nedeni ile birçok olguda mümkün olmaz ve kronik diyaliz tedavisine başlanır.<sup>3</sup>

Hemodiyaliz (HD), arteriyovenöz fistülün bulunması ve geliştirilmesiyle 1960'ların ortalarından itibaren kronik kullanıma girmiştir.<sup>4</sup> SDBH'de diyalize, aşağıdaki durumların en az biri meydana geldiğinde başlanması önerilir:

- Böbrek yetersizliğine atfedilebilir belirti ve bulgular (serozit, asit-baz veya elektrolit anormallikleri, kaşıntı),
- Volüm yükü veya kan basıncının kontrol altına alınamaması,
- Nutrisyonel durumda beslenme girişimine yanıt vermeyen ilerleyici kötüleşme,
- Bilişsel bozukluk.<sup>1</sup>

Genellikle haftada 3 kez ve 4 saat uygulanan HD için son yıllarda farklı yöntemler önerilse ve teknolojik ilerlemeler kaydedilse de söz konusu gelişmeler prognoza aynı şekilde yansımamıştır.<sup>5,6</sup> Bunun önemli nedenlerinden biri hastanın sağkalımının, diyaliz başlangıcındaki kardiyovasküler (KV) sağlığı ile ilişkili olmasıdır.<sup>6</sup> Nitekim, diyalize erişim imkânını sorun olmaktan çıkaran ülkelerde, SDBH tedavisinin temel hedeflerinden en önemlisi KV ve enfeksiyon ile ilişkili toplam ölüm ve hastaneye yatış oranlarını azaltmaktır.<sup>7</sup>

Kronik HD tedavisi uygulanan hastalar, çeşitli nedenlere bağlı olarak morbidite ve mortalitenin yüksek seyrettiği bir grubu temsil eder. Özellikle sağkalımı, başta KV morbidite olmak üzere yaş, albümin, nutrisyonel durum, beden kitle indeksi (BKİ), performans durumu vb. çeşitli hasta özelliklerinin etkilediği bildirilmiştir.<sup>8-12</sup> Yakın zamanda yayımlanan ve

hasta sonlanımlarının 2 yıl boyunca takip edileceği Diyal-TR kayıt çalışmasında, nispeten genç bir yaş ortalamasına sahip 2.461 kronik HD hastasının (%65,5 erkek) diyaliz başlangıcındaki klinik özellikleri sunulmuştu. Çalışma popülasyonunun %75'inde, eşlik eden en az bir hastalık ve yaklaşık %2'sinde kardiyak nedenli hastane yatışı öyküsü vardı.<sup>13</sup> Bu ara analizde, kronik HD tedavisi uygulanan hastalarda, 1 yıllık izlemede gözlenen KV olayların ve bunlarla ilişkili olabilecek klinik özelliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca 26 Aralık 2016 tarihinde onaylanan (Onay no: 20-1038-16) ve Helsinki Bildirgesi Prensipleri'ne uygun olarak yapılan çalışmaya, Türkiye'nin 7 bölgesindeki farklı merkezlerde (n=93) kronik HD tedavisi uygulanmakta olan hastalar dâhil edilmiştir. İlgili merkezlere, 27 Ocak 2017-8 Şubat 2018 arasında kronik HD tedavisi uygulanmak üzere gelen kişilerden, bu çalışmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş yazılı onam alınan erişkin ( $\geq 18$  yaş) hastalar, prospektif izlenmeleri amacıyla elektronik veri tabanına kaydedilmiştir. Çalışma popülasyonunu, diyalize yeni başlayan (<3 aydır kronik HD tedavisi alan) veya uzun süredir kronik HD tedavisi gören ( $\geq 3$  ay) hastalar oluşturmuştur.

Hastaların, 3 ay arayla yapılan izlemlerinde hastaneye yatış, enfeksiyon, vasküler erişim sorunları, ampütasyon ve renal transplant durumları ile ilgili bilgileri, vizitler sırasında tıbbi kayıtları incelenip, elektronik ortama aktararak toplanmıştır. Ayrıca hastalarda ölüm olup olmadığı ve ölüm olayı mevcut ise bunun kaydedilen nedeni saptanmıştır. Çalışmada, KV nedenli ölüm, KV nedenli hastaneye yatış veya KV olaydan herhangi birinin görülmesi, bileşik primer sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu 3 bileşenden her birinin ve diğer olayların görülme sıklığı ise sekonder sonlanım noktaları olarak tanımlanmıştır. Çalışmada saptanan sonlanım noktaları, hastaların başlangıçtaki klinik özelliklerine göre karşılaştırılmıştır. Bu klinik özellikler arasında albümin düzeyi (<3,5 g/dL veya  $\geq 3,5$  g/dL), malnutrisyon durumu (BKİ <23 kg/m<sup>2</sup> veya  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>), hemoglobin düzeyi (<10 g/dL, 10-12 g/dL veya >12 g/dL) bulu-

nuyordu. Ayrıca çalışma başlangıcındaki asetilsalisilik asit (ASA), antihipertansif tedavi, statin, eritropoiez uyarıcı ajan [erythropoietin-stimulating agent (ESA)], demir, vitamin D, fosfat bağlayıcı ajan ve sinakalset kullanımı açısından da kardiyak sonlanım noktaları incelenmiştir.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizleri, “SPSS for Windows version 25.0” programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler, sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise medyan veya ortalama ve standart sapma değerleri ile ifade edilmiştir. Gruplara ait kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Tip 1 hata yüzdesinin %5’in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmada, 1 yıl boyunca izlenen hastaların %5,0 (n=123)’ünde bileşik sonlanım noktası gerçekleşmiştir. Bileşik sonlanım noktasının alt bileşenlerine ait incelemede, popülasyonun %1,2’sinde KV ölüm, %2,9’unda kardiyak nedenli hastane yatışı ve %3,2’sinde KV olay saptanmıştır. Toplam 80 (%3,3) hastada ölüm meydana geldiği, 31 (%1,3) hastada ise renal transplant yapıldığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Çalışma periyodunda 296 (%12,0) hastanın, 377 kez hastaneye yattığı bulunmuştur. Bu hastaların %22’sinde, bir defadan fazla hastaneye yatış gereksinimi saptanmıştır. Hastaneye yatışın etiyolojisi incelendiğinde tüm yatışların %19,9’unu kardiyak nedenlerin, %17,0’sini ise enfeksiyöz nedenlerin oluşturduğu belirlenmiştir.

Bir yıllık izlem sırasında meydana gelen sonlanım noktaları, hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerine göre de incelenmiştir. Bileşik sonlanım noktası, cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermezken [kadınlarda %4,2 (n=36), erkeklerde %5,4 (n=87); p=0,24]; ≥65 yaş hastalarda, genç hastalara kıyasla anlamlı olarak daha fazla [sırasıyla %7,0 (n=73) ve %4,2 (n=50); p<0,01] gerçekleştiği saptanmıştır. Olguların, prevalan olma durumunun da bileşik sonlanım noktasını anlamlı olarak etkilemediği belirlenmiştir [sırasıyla %3,9 (n=16) ve %5,2 (n=107); p=0,32].

**TABLO 1:** Bir yıllık izlemde gerçekleşen sonlanım noktalarının cinsiyete göre dağılımı.

Sonlanım noktası	Erkek (n=1.613)	Kadın (n=848)	Toplam (n=2.461)
Bileşik KV ölüm, hastaneye yatış veya olay, % (n)	5,4 (87)	4,2 (36)	5,0 (123)
KV ölüm, % (n)	1,2 (19)	1,3 (11)	1,2 (30)
KV hastaneye yatış, % (n)	3,2 (52)	2,2 (19)	2,9 (71)
>1 kez, % (n)	0,1 (3)	0 (0)	0,1 (3)
KV olay, % (n)	3,6 (59)	2,2 (19)	3,2 (78)
>1 kez, % (n)	0,3 (5)	0 (0)	0,2 (5)
Tüm nedenlere bağlı ölüm, % (n)	3,6 (58)	2,6 (22)	3,3 (80)
Hastaneye yatış, % (n)	12,9 (208)	10,4 (88)	12,0 (296)
>1 kez, % (n)	3,0 (48)	2,0 (17)	2,6 (65)
Enfeksiyöz nedenle hastaneye yatış, % (n)	2,3 (38)	2,1 (18)	2,3 (56)
>1 kez, % (n)	0,4 (7)	0,1 (1)	0,3 (8)
Enfeksiyon, % (n)	5,3 (85)	4,4 (37)	5,0 (122)
Vasküler erişim sorunları, % (n)	3,3 (53)	3,5 (30)	3,4 (83)
>1 kez, % (n)	0,3 (5)	0,8 (7)	0,5 (12)
Ampütasyon, % (n)	1,1 (17)	0,1 (1)	0,7 (18)
>1 kez, % (n)	0,1 (3)	0,1 (3)	0,1 (3)
Renal transplant, % (n)	1,3 (21)	1,2 (10)	1,3 (31)

KV: Kardiyovasküler.

Çalışma başlangıcında, albümin düzeyinin düşük veya yüksek olmasının, bileşik sonlanım noktası başta olmak üzere bu ara analizde incelenen sonlanım noktalarını anlamlı bir şekilde etkilemediği tespit edilmiştir. Malnütrisyon göstergelerinden BKİ’nin düşük olduğu hastalarda ise yüksek olanlara kıyasla bileşik sonlanım noktası (%7,1’e karşı %4,5; p=0,02), KV ölüm (%2,1’e karşı %0,8; p=0,02), tüm nedenlere bağlı hastane yatışı (%15,2’ye karşı %10,6; p<0,01) ve vasküler erişim problemleri (%6,0’a karşı %2,4; p<0,01) anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir. Hastaların, başlangıçtaki hemoglobin düzeylerinin ise bileşik sonlanım noktasını anlamlı düzeyde etkilemediği, bununla birlikte hemoglobin düzeyi <10 g/dL olan hastalardaki tüm nedenlere bağlı (%15,8) ve enfeksiyöz nedenlere bağlı hastaneye yatış (%3,9) yüzdelerinin, diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu (her biri için p=0,02) belirlenmiştir. Ayrıca hemoglobin düzeyi <10 g/dL olan hastalarda, KV ölüm oranının (%2,2), hemoglobin düzeyi >12 g/dL olanlardakine (%0,6) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,03) (Tablo 2, Şekil 1).

**TABLO 2:** Sonlanım noktalarının albümin, BKİ ve hemoglobin alt gruplarına göre karşılaştırılması.

	Albümin		BKİ		Hemoglobin		
	<3,5 g/dL (n=247)	≥3,5 g/dL (n=2.098)	<23 kg/m <sup>2</sup> (n=665)	≥23 kg/m <sup>2</sup> (n=1.477)	<10 g/dL (n=462)	10-12 g/dL (n=1.224)	>12 g/dL (n=773)
Bileşik sonlanım noktası, %	4,7	4,9	7,1	4,5	5,8	4,0	6,1
p	0,87		0,02		0,76		
KV ölüm, %	0,8	1,3	2,1	0,8	2,2*	1,2	0,6
p	0,76		0,02		0,06		
KV hastane yatışı, %	2,4	2,7	3,5	2,9	3,5	2,2	3,6
p	1,0		0,50		0,13		
KV olay	3,6	3,0	3,8	3,2	3,2	2,5	4,1
p	0,56		0,52		0,14		
Tüm nedenlere bağlı ölüm, %	3,2	3,2	3,6	2,4	4,3	3,4	2,3
p	1,0		0,16		0,14		
Tüm nedenlere bağlı hastane yatışı, %	13,4	11,0	15,2	10,6	15,8**	10,9	11,5
p	0,29		<0,01		0,02		
Enfeksiyöz nedenle hastane yatışı, %	3,2	2,0	3,0	2,0	3,9**	2,2	1,4
p	0,24		0,16		0,02		
Enfeksiyon, %	6,9	4,8	5,4	5,2	5,4	4,2	6,0
p	0,16		0,84		0,18		
Vasküler erişim problemleri, %	3,2	2,9	6,0	2,4	2,8	3,0	4,3
p	0,69		<0,01		0,25		
Ampütasyon, %	0,8	0,7	0,8	0,8	1,3	0,6	0,6
p	0,68		1,0		0,28		

\*p=0,03 (Hemoglobin >12 mg/dL'ye kıyasla); \*\*p<0,05 (diğer gruplara kıyasla).

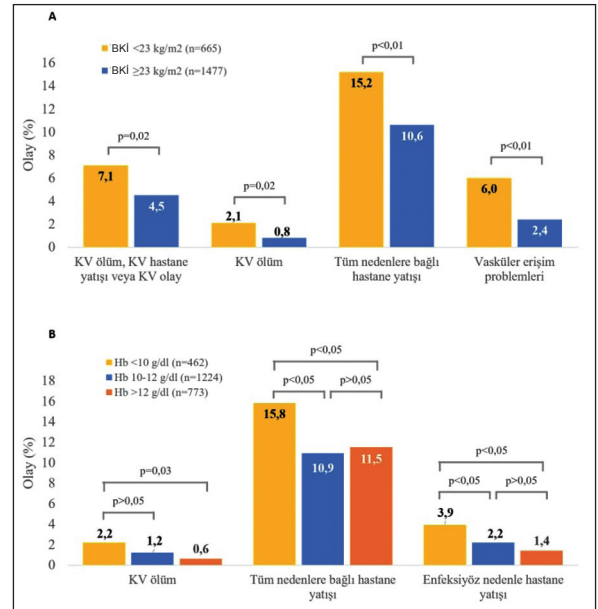
BKİ: Beden kitle indeksi; KV: Kardiyovasküler.

Hastaların başlangıçta kullandıkları tedavilere göre bileşik sonlanım noktası oranları incelendiğinde ESA (%5,1 ve %4,8), demir (%4,5 ve %5,3), vitamin D (%4,9 ve %5,0), fosfat bağlayıcı ajan (%4,9 ve %5,0) ve sinakalset (%5,0 ve %4,1) kullanıp kullanmama açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca başlangıçta antihipertansif, statin ve ASA kullanıp kullanmama durumunun da bileşik sonlanım noktasını veya diğer KV olaylarla ilişkili sonlanım noktalarını anlamlı bir şekilde değiştirmedeği bulunmuştur (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Diyal-TR çalışmasında, 1 yıl süre ile izlenen 2.461 kişilik HD hasta grubunda, her 20 hastadan birinde KV olaylardan oluşan bileşik sonlanım noktası ortaya çıktığı saptanmıştır. Genel HD hasta popülasyonundan görece daha düşük olarak saptanan bu yüzdenin, hastaların bazı demografik ve başlangıç klinik özelliklerinden etkilenmiş olabileceği düşünülmüştür.

KV hastalık, KBH'li hastalarda normal popülasyona göre 10-20 kat daha yaygın görülen bir du-



**ŞEKİL 1:** Hastaların, A) BKİ ve B) Hb düzeylerine göre anlamlı farklılık saptanan sonlanım noktalarının karşılaştırılması.

BKİ: Beden kitle indeksi; KV: Kardiyovasküler; Hb: Hemoglobin.

rumdur.<sup>14</sup> Kronik HD tedavisi alan SDBH'li hastalarda da en sık mortalite nedeni KV hastalığıdır ve bu duruma, başta ventriküler hipertrofi olmak üzere hâ-

**TABLO 3:** Kardiyak ilişkili sonlanım noktalarının KV ilaç kullanımına göre karşılaştırılması.

	ASA kullanımı		Antihipertansif kullanımı		Statin kullanımı	
	Yok (n=1.063)	Var (n=1.391)	Yok (n=1.242)	Var (n=1.209)	Yok (n=2.233)	Var (n=219)
Bileşik sonlanım noktası, %	5,3	4,7	4,6	5,4	4,8	6,8
p	0,58		0,40		0,19	
KV ölüm, %	1,5	1,0	1,3	1,2	1,2	1,4
p	0,27		0,86		0,75	
KV hastane yatışı, %	2,6	3,0	2,3	3,4	2,8	3,7
p	0,63		0,15		0,40	
KV olay	3,1	3,2	2,5	3,8	3,0	4,6
p	1,0		0,07		0,22	
Tüm nedenlere bağlı ölüm, %	3,5	3,1	3,6	2,9	3,3	2,7
p	0,65		0,36		0,84	
Vasküler erişim problemleri, %	3,4	3,3	3,3	3,5	3,3	4,6
p	0,91		0,82		0,32	
Ampütasyon, %	0,4	1,0	0,6	0,9	0,6	1,8
p	0,09		0,35		0,07	

ASA: Asetilsalisilik asit; KV: Kardiyovasküler.

lihazırda etiyolojide önemli rol oynayan hipertansiyon, diyabet gibi durumlar ve ayrıca aşırı volüm yükü, anemi, inflamasyon vb. geleneksel olmayan faktörler katkıda bulunur.<sup>15</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde, >35.000 hasta ile yapılan bir çalışmada, bekleme listesindeki transplant adaylarındaki 1 yıllık miyokard infarktüsü oranının %5 olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup> Kıtalar arası yapılan büyük kayıt çalışmalarında, tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının 10,0-11,1/100 hasta-yıl arasında olduğu rapor edilmiştir.<sup>17</sup> Çalışmamızda, 1 yıl içinde ölümcül veya ölümcül olmayan KV olaylar %5, total mortalite ise %3 oranında gözlenmiştir. Bu bakımdan çalışmamızda saptanan KV sonlanım noktaları ve total mortalitenin, literatürdekiyle kıyasla daha düşük olduğu söylenebilir. Bu durumun en temel nedeni, çalışma popülasyonunun görece daha genç olması olabilir. Nitekim Türkiye'deki diğer ulusal ölçeklerdeki kayıt çalışmalarında, yaşlı hasta ( $\geq 65$  yaş) oranı >%40 iken, bu çalışmada %29'dur.<sup>13,18,19</sup> Bu 1 yıllık izlem süresince gözlenen KV olayların yaşlı hastalarda, gençlere kıyasla yaklaşık 2 kat daha sık gerçekleşmiş olması da bu durumu desteklemektedir. Bir diğer neden ise HD tedavisine başlanan hastalarda, ilk 3 ayda azımsanamayacak oranda gözlenen ölümlerdir.<sup>20</sup> Ani ölümlerin dışında HD tedavisi başlangıcının ilk ayında, KV olay riskinin en yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup> Çalışmamızdaki

kronik HD popülasyonunun 5/6 oranı, genel HD popülasyonunu iyi bir şekilde yansıtmaktadır.<sup>13</sup> Bununla birlikte KV ölümler, tüm ölümlerin %37,5'ini oluşturmuştur. Yaklaşık 125.000 hastanın, ortalama 1,8 yıl izlendiği "European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)" kayıt çalışmasında, ölümlerin %39'unun KV kaynaklı olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Çalışmamızın ölüm nedenleri açısından, literatür ile benzerlik gösterdiği düşünülebilir.

HD hastalarında, KV morbidite ve mortaliteye, HD işleminin kendisi ve üremik ortam ile ilişkili anemi, inflamasyon, protein enerji tüketimi vb. KV dışı diğer faktörler de katkıda bulunur.<sup>23,24</sup> Nitekim çalışmamızda, hastaların başlangıçtaki KV hastalık yükünü kısmen yansıtır olan antihipertansif, statin veya ASA kullanımının 1 yıl içinde KV olay ile karşılaşma riskini etkilememiş olması, diğer etkenlerin bu sonlanım noktaları üzerindeki potansiyel katkılarını düşündürmektedir. Bu bakımdan düşük BKİ'ye sahip hastalarda bileşik KV sonlanım noktası, KV ölüm, tüm nedenlere bağlı hastane yatışı ve vasküler erişim problemlerinin daha sık gözlenmesi, ilk bakışta malnütrisyonun hasta popülasyonumuzda, KV ve toplam hastalık yükünü olumsuz şekilde etkilediğine işaret etmektedir. Bu durum, ileri evre KBH'de veya HD hastalarında düşük BKİ'nin, artmış KV

veya total mortalite riskiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla da uyumludur.<sup>25-28</sup> Öte yandan nutrisyonel durumun bir diğer göstergesi olan ve düşüklüğü mortalite artışı ile ilişkili olan albümin düzeyinin ise çalışmadaki sonlanım noktalarını etkilemediği saptanmıştır.<sup>8,11</sup> Başlangıçtaki nutrisyonel duruma dayanan ve 1 yıllık bu ara analizdeki etkileri çelişkili gözükken bu 2 parametrenin zaman içindeki değişimleri, KV etkilerinin farklı sonuçlanmasına neden olmuş olabilir. Söz konusu değişkenlerin sonlanım noktaları üzerindeki etkilerinin, çalışmanın nihai analizinde zamansal değişiklikler de göz önünde bulundurulurken yorumlanmasına gereksinim vardır.

Çalışma popülasyonunda, KV olaylara etki edebilecek diğer faktörlerden başlangıç hemoglobün düzeyinin, bileşik sonlanım noktasını etkilemediği gözlenmiştir. Nitekim hafif-orta düzeyde anemisi olan veya hemoglobün düzeyinin subnormal aralıkta olduğu hastalarda aneminin düzeltilmesinin, KV olay gelişme riskini değiştirmedeği bilinmektedir.<sup>29</sup> Öte yandan çalışmamızda, hemoglobün düzeyi <10 g/dL olan hastalarda KV ölüm oranının, >12 g/dL olanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Yakın zamanda yayımlanan “Japanese Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (J-DOPPS)” çalışmasında da hemoglobün düzeyi <9 g/dL olan hastaların, 11-11,9 g/dL arasında olanlara kıyasla KV mortalite oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>30</sup> Bu tespitler, şiddetli anemisi olan hastalarda, KV ölüm oranlarını azaltmaya yönelik stratejilere gereksinim duyulduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ise hastaların başlangıçta ESA ve demir kullanma durumlarının, KV olay gelişme riskiyle ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuçta etkili olan faktörlerden biri, DOPPS’un KV olay oranlarını inceleyen yakın tarihli yayımında bildirilen düşük ESA yanıtı ile yüksek KV olay ilişkisi olabilir.<sup>31</sup> Çalışmanın 2 yıllık nihai analizinde, bu ilaçların zaman içindeki kullanımlarının sonlanım noktaları üzerindeki etkileri incelenirken, bu durum da dikkate alınmalıdır.

Bu ara analizin bulguları, bazı sınırlılıklar göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır. Bu kayıt çalışmasına dâhil edilen merkezlerin daha önce ifade edilen özellikleri, görece daha iyi durumdaki hastaların çalışmaya alınmış olmasına yol açmış olabilir.<sup>13</sup>

Ayrıca hastaların daha genç olması, 1 yıllık izlemde gözlenen KV olayların, beklenenden daha az sıklıkta meydana gelmesine neden olmuş olabilir. Bu durum, az sayıda gerçekleşen sonlanım noktası üzerinde etkili olan faktörlerin belirlenmesinde de güçlük yaratmış olabilir. Çalışma popülasyonunun, başlangıçtaki KV hastalıklarına dair toplanan klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerinin kısıtlı olması da çalışmanın bir diğer sınırlılığı olarak kabul edilebilir. Ayrıca hastaların, 1 yıl içinde kullandıkları ilaçların niteliği, süresi ve dozları; başta incelenen albümin, hemoglobün düzeyleri, paratiroid hormon olmak üzere laboratuvar verilerindeki zaman içindeki seyri, KV sonlanım noktalarını farklı şekilde tesir etmiş olabilir.

## SONUÇ

Kronik HD tedavisi uygulanan hastaların, 1 yıllık takibindeki KV olaylara ilişkin bu ara analizde, KV olaylar ile karşılaşma olasılığının başlangıçta daha yaşlı, anemisi olan ve BKİ’si düşük olan kişilerde daha fazla olabildiği, bu durumun başlangıç albümin düzeyinden ise etkilenmeyebileceği ortaya konuldu. Görece genç yaşta olan bu hasta popülasyonunda, BKİ’si düşük veya anemisi daha derin olan kişilerde, KV ölümün de daha yüksek oranda gözlenmesi, kronik HD hastalarında anemiyi ve malnutrisyonu gidermeye yönelik stratejilerin gerekliliğine işaret etmektedir.

### Teşekkürler

*Bu çalışmanın veri toplama sürecine katkıları nedeni ile (soyadına göre alfabetik sırayla olmak üzere) Kıymet Akkaş, Bünyamin Altundal, Sinan Arık, Oben Asan, Hüseyin Atalay, Mehmet Aydemir, Burçin Aydemir, Salih Aydın, Faruk Aydın, Kemal Baghaki, Kenan Bahadır, Salih Balkan, Hasan Basay, Levent Biçen, Ömer Bilginer, Koray Bilkay, Muzaffer Burak, Fahrettin Caca, Yusuf Çalık, Halil Çay, Recep Çelik, Güldane Çetinkaya, Ramazan Tayfun Cura, Hüseyin Dağlı, Nazmi Daşdemir, Abdulkadir Demir, Fatma Demirci Kurt, Fatih Demirel, Murat Demirtay, Mustafa Dilbaz, Kanber Duman, Ömer Emre, Selçuk Erbilen, Sevim Eren, Özyay Eren, Alper Ersoy, Sinan Erten, Ersoy Ertunç, Halil Fırat, Caner Geveci, Erdal Göçmez, Ertuğrul Gökhan, Serpil Göksu, Aysel Gözkonan, Davut Güner, Kıvanç Güneri, Servet Güngör, Ali İlaslan, Murat İnal, Mehmet İşcan, İsmet Önder Işık, Müzeyyen İşıman, Yaşar Serhan Karaca, Gazi Karakurt, İbrahim Kazancı, Cengiz Keleş, Mehmet Keleşoğlu, Hasan Koç, İbrahim Konukoğlu, Cengiz Cem Kutlu, Aylin Oden, Sema Ongun, Talat Örneç, Ahmet Fevzi*

Özdemir, Burcu Özmalçoç, Evren Öztıp, İbrahim Öztuna, Naci Özveren, Bekir Sıtkı Paksoy, Yeşim Peker, Uğur Şahin, Naime Seçgin Bayram, Barış Seloğlu, Hüseyin Seren, İsmail Sert, Hatice Sifil, Nermin Sönmez-Türksöz, Osman Tuğlu, Ufuk Üner, Fahri Vardar, Hikmet Yaka, Yurgor Yaylı, Ömer Yenidünya, Gülhan Yiğit, Sevil Yıldırım, Vejdî Yıldız, Basri Yılmaz, Yüksel Yücedağ, Nigar Yüce-türk, Tuba Yüksel ve İlhan Yurttaş'a teşekkür ederiz.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma, Amgen Türkiye tarafından desteklenmiştir.

### Çıkar Çatışması

T. Ecdar: Abdi İbrahim Otsuka, Amgen, İbrahim EtemMenarini, Boehringer-Ingelheim, Nobel, Shire; K. Ateş: Yok; M. Arıcı: Abdi İbrahim Otsuka, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Gen İlaç, İbrahim EtemMenarini, Nobel; S. Sezer: Yok; T. Arınsoy: Yok; H. Kaptanoğulları: Yok; P. Kızılırmak: Amgen Inc., Türkiye'de medikal bölümde çalışmaktadır.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International Society of Nephrology. Kidney International Supplements. 2013;3(1):1-150. [Link]
- Agarwal R. Defining end-stage renal disease in clinical trials: a framework for adjudication. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(6):864-7. [Crossref] [PubMed]
- Warwick G, Mooney A, Russon L, Hardy R. Clinical Practice Guideline: Planning, Initiating and Withdrawal of Renal Replacement Therapy. 6<sup>th</sup> ed. UK Renal Association; 2013. p.32. [Internet] [Link]
- Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med. 1966;275(20):1089-92. [Crossref] [PubMed]
- Rocco MV. Chronic hemodialysis therapy in the West. Kidney Dis (Basel). 2015;1(3):178-86. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Did 20 years of technological innovations in hemodialysis contribute to better patient outcomes? Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4 Suppl 1:S30-40. [Crossref] [PubMed]
- Wetmore JB, Collins AJ. Global challenges posed by the growth of end-stage renal disease. Ren Replace Ther. 2016;2:1-7. [Crossref]
- Tsur N, Menashe I, Haviv YS. Risk factors before dialysis predominate as mortality predictors in diabetic maintenance dialysis patients. Sci Rep. 2019;9(1):10633. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tuçcu M, Kasapoğlu U, Şahin G, Apaydın S. The factors affecting survival in geriatric hemodialysis patients. Int J Nephrol. 2018;2018:5769762. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wagner M, Ansell D, Kent DM, Griffith JL, Naimark D, Wanner C, et al. Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. Am J Kidney Dis. 2011;57(6):894-902. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chandrashekar A, Ramakrishnan S, Rangarajan D. Survival analysis of patients on maintenance hemodialysis. Indian J Nephrol. 2014;24(4):206-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chertow GM, Johansen KL, Lew N, Lazarus JM, Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. Kidney Int. 2000;57(3):1176-81. [Crossref] [PubMed]
- Kızılırmak P, Ecdar T, Ateş K, Arıcı M, Sezer S, Kaptanoğulları H, et al. [Diyal-TR registry: investigation of clinical characteristics of the patients under chronic hemodialysis therapy in Turkey]. Türkiye Klinikleri J Intern Med. 2020;5(1):1-7. [Link]
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9. [Crossref] [PubMed]
- Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(suppl\_3):iii28-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2005;16(2):496-506. [Crossref] [PubMed]
- Luxardo R, Kramer A, González-Bedat MC, Massy ZA, Jager KJ, Rosa-Diez G, et al. The epidemiology of renal replacement therapy in two different parts of the world: the Latin American Dialysis and Transplant Registry versus the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:e87. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ecdar T, Utaş C, Ateş K, Bieber B, Robinson BM, Pisoni RL, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) in Turkey. Hemodial Int. 2017;21(3):430-9. [Crossref] [PubMed]
- TND Böbrek Kayıt Kurulu. Türk Nefroloji Derneği 2017 Yılı Türk Böbrek Kayıt Sistemi Raporu; 2017. (Erişim tarihi: 8.4.2020) [Link]
- Khan IH, Catto GR, Edward N, MacLeod AM. Death during the first 90 days of dialysis: a case control study. Am J Kidney Dis. 1995;25(2):276-80. [Crossref] [PubMed]
- Eckardt KU, Gillespie IA, Kronenberg F, Richards S, Stenvinkel P, Anker SD, et al. ARO Steering Committee. High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. Kidney Int. 2015;88(5):1117-25. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. JAMA. 2009;302(16):1782-9. [Crossref] [PubMed]
- Cozzolino M, Galassi A, Pivari F, Ciceri P, Conte F. The cardiovascular burden in end-stage renal disease. Contrib Nephrol. 2017;191:44-57. [Crossref] [PubMed]
- Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. Semin Dial. 2018;31(3):258-267. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Cuevas X, García F, Martín-Malo A, Fort J, Lladós F, Lozano J, et al. Risk factors associated with cardiovascular morbidity and mortality in Spanish incident hemodialysis patients: two-year results from the AN-SWER study. Blood Purif. 2012;33(1-3):21-9. [Crossref] [PubMed]
- Ladhani M, Craig JC, Irving M, Clayton PA, Wong G. Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(3):439-49. [Crossref] [PubMed]
- Badve SV, Paul SK, Klein K, Clayton PA, Hawley CM, Brown FG, et al. The association between body mass index and mortality in incident dialysis patients. PLoS One. 2014;9(12):e114897. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hong WP, Lee YJ. The association of dialysis adequacy, body mass index, and mortality among hemodialysis patients. BMC Nephrol. 2019;20(1):382. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006;355(20):2071-84. [Crossref] [PubMed]
- Kido R, Akizawa T, Fukuhara S. Haemoglobin concentration and survival of haemodialysis patients before and after experiencing cardiovascular disease: a cohort study from Japanese Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (J-DOPPS). BMJ Open. 2019;9(9):e031476. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Stirmadel-Farrant HA, Karaboyas A, Cizman B, Bieber BA, Kler L, Jones D, et al. Cardiovascular event rates among hemodialysis patients across geographical regions—a snapshot from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Kidney Int Rep. 2019;4(6):864-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]