



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**FARKLI SERUM POTASYUM DÜZEYLERİNİN KRONİK BÖBREK HASARI
PROGRESYONUNA ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. İvo GÖKMEN

Tez danışmanı

Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU

İSTANBUL 2019

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**FARKLI SERUM POTASYUM DÜZEYLERİNİN KRONİK BÖBREK HASARI
PROGRESYONUNA ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. İvo GÖKMEN

Tez danışmanı
Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU

İSTANBUL 2019

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora ()

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Dr. İvo GÖKMEN

Tez Başlığı : Farklı Serum Potasyum Düzeylerinin Kronik Böbrek Hasarı Progresyonuna etkisi

İmza

Jüri Başkanı (Danışman)

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU

.....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Mehmet ZORLU

İstanbul Tıp Fakültesi Üniversitesi

.....

Üye

Prof. Dr. Seyit Mehmet KAYACAN

.....

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. İvo GÖKMEN

İstanbul- 2019

İTHAF

Bu tezi, hayatımın her aşamasında hep aynı sevgi ve şefkatle yanımda olan biricik aileme;

Annem Habibe Kelebek ve ablam Sibel Yaz'a ithaf ediyorum.

ÖZET

Farklı serum potasyum düzeylerinin kronik böbrek hasarı progresyonuna etkisi.

Giriş

Böbrekler potasyum sekresyonu, reabsorpsiyonu ve atılımı regüle eden renal mekanizmalar aracılığıyla potasyum homeostazisinde önemli rol oynamaktadır. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğu hiperkalemidir. KBH'lı bireylerde çok az sayıda çalışmada hiperkalemi, hipokalemi veya farklı serum potasyum (sK) seviyeleri ile KBH progresyonu arasındaki zayıf bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı KBH hastalarında, farklı sK düzeylerinin hastalık progresyonu üzerindeki etkisinin gösterilmesidir.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma en az bir yıl takip edilmiş, 1171 evre I-IV KBH hastası ile gerçekleştirildi. Hasta takiplerinin başında ve sonunda glomerular filtrasyon hızı (GFR) kaydedildi. Ek olarak hasta takipleri sırasındaki ortalama GFR değeri hesaplandı. GFR hesaplamasında CKD-EPI formülü kullanıldı. GFR seviyelerindeki farklılık saptanarak GFR'si azalan hastalar tespit edildi. sK seviyeleri gruplara ayrılarak analiz edildi: Grup 1; <3.5 mmol/l, Grup 2; 3.5-4.0 mmol/l, Grup 3; 4.0-4.5 mmol/l, Grup 4; 4.5-5.0 mmol/l, Grup 5; 5,0-5,5 mmol/l, Grup 6; > 5.5 mmol/l. sK \geq 5.0 mmol/l hiperkalemi, sK < 3.5 mmol/L hipokalemi olarak sınıflandırıldı. GFR azalmasını tahmin etmek için binary lojistik regresyon modeli kullanıldı.

Bulgular

Hastaların medyan yaşı 66 yıl idi. Hastaların %45,9'u (n = 537) erkek, %54,1'i (n = 634) kadındı. Ortalama sK seviyesi 4.6 \pm 0.4 mmol/l'ydı. Hastaların %26,1'inde hiperkalemi varken, sadece %0,6'sında hipokalemi vardı. GFR seviyeleri hasta takipleri sırasında anlamlı derecede azalmıştı (p<0,001). sK düzeyi, hastaların son GFR'si ile negatif yönde koreleydi (r=0,016, p=0,016). GFR'si azalan hastalarda, azalmayan hastalara kıyasla sK (p=0,002), fosfor (p<0,001), üre (p<0,001), magnezyum (p=0,018) ve ürik asit (p=0,021) seviyesi daha yüksek, kalsiyum (p<0,001) ve albümin (p=0,002) seviyesi daha düşüktü. Ek olarak, GFR'si azalan hastalarda beta-bloker (p=0,012), kalsiyum kanal bloker (p=0,018) ve ACEi/ARB (p=0,020) kullanım sıklığı daha fazlaydı. GFR'si azalan hastalarda diyabet ve anemi sıklığı daha fazlaydı.

(sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,037$). GFR'si azalanlarda sK seviyesi 3,5-4,0 mmol/l olan hasta sayısı daha azken, 5,0-5,5 mmol/l olan hasta sayısı daha fazlaydı.

Tek değişkenli analizlerde anlamlı ve ilişkili bulunan tüm değişkenler serum potasyum seviyeleri için binary lojistik regresyon analizde test edildi. Regresyon modelinde, hiperkalemi veya sK=3,5-4,0 mmol/l, sK=5,0-5,5 mmol/l, kalsiyum, üre seviyesi, ACEi/ARB kullanımı GFR azalmayla ilişkili bulundu. sK=5,0-5,5 mmol/l (OR 1,49; %95 GA; 1.03–1.97; $p=0,030$) ve hiperkalemi (OR 1.44; %95 GA 1.06–1.95; $p=0,017$) GFR azalmasıyla ilişkiliyken, sK=3,5-4,0 mmol/l GFR azalmasına karşı koruyucuydu (OR 0,51; %95 GA 0,28–0,92; $p=0,025$).

Oluşturulan regresyon modelinde albümin, kalsiyum, üre seviyesi, ACEi/ARB, beta bloker, kalsiyum kanal blokerüne göre düzeltme yapıldığında, sK=5,0-5,5 mmol/l (OR 1,21, %95 GA 1,04-1,45, $p=0,036$) ve hiperkalemi (OR 1,31, %95 GA 1,10-1,81, $p=0,022$) GFR azalmasında bağımsız belirleyiciyken, sK=3,5-4,0 mmol/l GFR azalmasına karşı bağımsız bir belirleyiciydi (OR 0,62, %95 GA 0,53-0,73, $p=0,035$).

Sonuç

Sonuç olara, hiperkalemi ve sK=5,0-5,5 mmol/l olması KBH hastalarında GFR azalması ile ilişkili bulundu. Tam tersine, sK=3,5-4,0 mmol/l GFR azalmasına karşı koruyucu bulundu. Bu nedenle KBH hastalarının yönetiminde serum potasyum seviyeleri takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, GFR, Potasyum Seviyesi, Hiperkalemi, Hipokalemi

ABSTRACT

The effect of different serum potassium levels on progression of chronic kidney disease.

Introduction

The kidney plays a major role in potassium homeostasis by renal mechanisms that transport and regulate potassium secretion, reabsorption and excretion. Hyperkalemia is a common electrolyte disturbance in patients with chronic kidney disease (CKD). In CKD individuals, a few studies suggested weak links between hyperkalemia, hypokalemia or different serum potassium levels (sK) and progression of CKD. The aim of this study was to demonstrate the effect of different sK levels on disease progression in CKD patients.

Material and Methods

The study was performed with 1171 stage I-IV CKD patients followed for at least one year. GFR (glomerular filtration rate) values were calculated at the beginning and end of the follow-up period. Besides, average GFR values were analyzed during follow-up. GFR was calculated with CKD-EPI formula. Patients with reduced GFR were identified by detecting differences in GFR levels. sK was evaluated categorically: Group 1; < 3.5 mmol/l, Group 2; 3.5 to 4.0 mmol/l, Group 3; 4.0 to 4.5 mmol/l, Group 4; 4.5 to 5.0 mmol/l, Group 5; 5.0 to 5.5 mmol/l, Group 6; >5.5 mmol/l. Hyperkalaemia was defined as sK intervals of ≥ 5.0 mmol/l. sK < 3.5 mmol/L was classified as hypokalaemia. Binary logistic regression models predicting the reduction in GFR were used.

Results

The median age of the patients was 66 years. 45.9% (n = 537) of the patients were male and 54.1% (n = 634) were female. The mean sK level was 4.6 ± 0.4 mmol/l. 26.1% of the patients had hyperkalemia. Only 0.6% of the patients had hypokalemia. GFR levels were significantly decreased during follow-up ($p < 0.001$). sK level was negatively correlated with the final GFR of patients ($r = 0.016$, $p = 0.016$). In patients with reduced GFR, sK ($p = 0.002$), phosphor ($p < 0.001$), urea ($p < 0.001$), magnesium ($p = 0.018$) and uric acid ($p = 0.021$) level higher, but calcium ($p < 0.001$) and albumin ($p = 0.002$) level lower than in patients without reduced GFR. Moreover, the frequency of using beta-blockers ($p = 0.012$), calcium canal

blockers ($p=0.018$) and ACEi/ARB ($p=0.020$) in patients with reduced GFR was higher. The frequency of diabetes and anemia was higher in patients with decreased GFR ($p=0.002$, $p=0.037$, respectively). The frequency of $sK=3.5$ to 4.0 mmol/l was lower in patients with decreased GFR, whereas the frequency of $sK=5.0$ to 5.5 mmol/l was higher.

All the univariate significant and relevant covariates were tested in binary logistic regression for serum potassium. In regression model, hyperkalaemia or $sK=3.5$ to 4.0 mmol/l, $sK=5.0$ to 5.5 , calcium and urea levels, using ACE/ARB were associated with declining in GFR. $sK=5.0$ to 5.5 (OR 1.49; CI 95% 1.03–1.97; $p=0.030$) and hyperkalaemia (OR 1.44; CI 95% 1.06–1.95; $p=0.017$) were significantly associated with declining in GFR while $sK=3.5$ to 4.0 mmol/l were protective against GFR reduction (OR 0.51; CI 95% 0.28–0.92; $p=0.025$).

In the multivariate model adjusting for albumin, calcium, urea level, ACEi/ARB, beta blocker and calcium canal blocker use, $sK=5.0$ to 5.5 (OR 1.21; CI 95% 1.04–1.45; $p=0.036$) and hyperkalaemia (OR 1.31; CI 95% 1.10–1.81; $p=0.022$) were independent predictor for decreased GFR while $sK=3.5$ to 4.0 mmol/l were independent predictor against for decreased GFR (OR 0.62; CI 95% 0.53–0.73; $p=0.035$).

Conclusion

In conclusion, hyperkalemia and $sK=5.0$ to 5.5 are associated with decreased GFR in CKD population. On the contrary $sK=3.5$ to 4.0 mmol/l are protective against GFR reduction. Therefore, serum potassium levels should be monitored in the management of patients with CKD.

Key words: Chronic Kidney Disease, GFR, Potassium Level, Hyperkalemia, Hypokalemia

KISALTMALAR

KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
DM	:	Diyabetes Mellitus
HT	:	Hipertansiyon
GFR	:	Glomeruler Filtrasyon Hızı
ACEi	:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ARB	:	Anjiotensin Reseptör Blokörleri
NHANES	:	National Health and Nutrition Examination Survey
BRFSS	:	Behavioral Risk Factors Surveillance System
USRDS	:	United States Renal Data System
CREDIT	:	Chronic Renal Disease In Turkey
RAAS	:	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
EPO	:	Eritropoetin
BUN	:	Blood Urea Nitrogen
MDRD	:	Modification of Diet in Renal Diseases
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
NSAİİ	:	Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
ADH	:	Antidiüretik hormon
KKY	:	Konjestif kalp yetmezliği
KAH	:	Koroner arter hastalığı
DL	:	Dislipidemi

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	ii
BEYAN	iii
İTHAF	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	ix
İÇİNDEKİLER	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Nefron ve yapısı	3
2. 1. 1. Jukstaglomerüler aparat	4
2. 2. Potasyum homeostazi	4
2. 3. Kronik Böbrek Hastalığı	5
2. 3. 1. Tanım	5
2. 3. 2. Evreleme	7
2. 3. 3. Epidemiyoloji	9
2. 3. 3. 1. Prevelans	9
2. 3. 3. 2. Risk faktörleri	9
2. 3. 4. Etiyoloji	10
2. 3. 5. Patofizyoloji	10
2. 3. 6. Klinik tablo	10
2. 3. 7. Tanı	12
2. 3. 8. Komplikasyonlar	13
2. 3. 9. Tedavi	14
2. 3. 10. Prognoz	14
2. 4. Hipokalemi	16
2. 4. 1. Tanım	16
2. 4. 2. Nedenleri	16
2. 4. 3. Semptom ve bulguları	17
2. 4. 4. Tedavi	18
2. 5. Hiperkalemi	18

2. 5. 1. Tanım	18
2. 5. 2. Nedenleri	19
2. 5. 3. Semptom ve bulgular.....	19
2. 5. 4. Tedavi	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Etik kurul izni	21
3.2. Çalışmanın özellikleri	21
3.3. Çalışmanın dahil edilme kriterleri.....	22
3.4. Çalışmanın dahil edilmeme kriterleri	22
3.5. Çalışmada kullanılan ölçek ve yöntemler	22
3.6. İstatistiksel analiz.....	23
4. BULGULAR	24
4.1. Sosyodemografik ve klinik özellikler.....	24
4.2. GFR ve K ⁺ seviyesi ilişkisi.....	27
4.3. GFR ve diğer faktörlerin ilişkisi	30
4.4. GFR düşüşü ve ilişkili faktörler.....	32
4.5. GFR düşüşü ile ilişkili faktörlerin regresyon analizi	34
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR.....	42

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. NKF KDOQI 2002 yılı rehberindeki Kronik Böbrek Hastalığı tanı kriterleri	6
Tablo 2. KDIGO 2012 rehberindeki Kronik Böbrek Hastalığı tanı kriterleri	7
Tablo 3. NKF KDOQI 2002 rehberindeki KBH evrelemesi	7
Tablo 4. KDIGO 2012 rehberindeki KBH evrelemesi.....	8
Tablo 5. KDIGO 2012 rehberindeki albüminüri evrelemesi.....	8
Tablo 6. Üremik sendrom kliniği.....	12
Tablo 7. GFR hesaplanmasında kullanılan formüller	13
Tablo 8. KDIGO 2012 rehberinde, GFR ve albüminüri evrelerine göre prognoz sınıflaması	15
Tablo 9. Hipokalemi nedenleri	16
Tablo 10. Hiperkalemi nedenleri	19
Tablo 11. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	24
Tablo 12. Hastaların K seviyeleri ve grupları	25
Tablo 13. İlaç tedavilerinin dağılımı.....	26
Tablo 14. Komorbid hastalıklar.....	26
Tablo 15. Hastaların kreatinin ve GFR değerleri.....	27
Tablo 16. K ⁺ seviyelerine göre GFR dağılımı	28
Tablo 17. K ⁺ seviyelerine göre GFR dağılımı	29
Tablo 18. GFR ve ilişkili faktörler	31
Tablo 19. GFR azalan ve azalmayan hastalarda K seviyelerinin analizi	32
Tablo 20. Takip süresi içerisinde GFR'si azalanlar ve diğer hastaların karşılaştırması	33
Tablo 21. GFR azalmasına etki eden faktörlerin analizi.....	34
Tablo 22. GFR azalmasına etki eden faktörlerin analizi.....	35
Tablo 23. GFR düşüşü ve K ilişkisinin düzeltilmiş regresyon analizi	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ST depresyonu ve belirgin U dalgası gözlenen hipokalemi elektrokardiyogramı (94).	17
Şekil 2. Silik P dalgası, sivrileşmiş T dalgası gözlenen hiperkalemi elektrokardiyogramı (110).....	20
Şekil 3. Hastaların K seviyelerine göre dağılımı	25
Şekil 4. Hastaların K ⁺ seviyesine göre GFR dağılımı	28
Şekil 5. Hastaların son GFR'si ile K ⁺ seviyelerinin korelasyonu.....	29



1. GİRİŞ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) önemli morbidite ve mortaliteye neden olan kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Türkiye’ de ortalama prevalansı % 15,7’ dir (1). Amerika Birleşik Devletlerinde prevalans % 14,8’ dir (2). Geriatrik popülasyonda prevalans ise, oldukça yüksektir, % 23,4 ile %35,8 arasında değişmektedir (3). Yapılan araştırmalarda, KBH’ nin toplumda mortalite hızını arttırdığı, KBH ilerledikçe hastane başvurularının sıklığı (4), KBH’ nin ayrıca, kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı (5) sonuçlarına varılmıştır.

KBH etiolojisinin önemli kısmını üç hastalık oluşturmaktadır. Bunlar, Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT) ve Glomerülonefritlerdir (2). Hastalığın oluşumuna neden olan patofizyolojik yolak etiyojolojiye göre değişiklik göstermekle birlikte, hastalarda, nihai olarak, nefron kaybı oluşmakta, bu da geriye kalan nefronların, kaybedilen nefronların işinin yüklenerek Glomerüler Filtrasyon Hızlarını (GFR) arttırmalarına ve geriye kalan nefronlarda skleroz sonucu nefron kaybının artmasına, GFR’ nin düşmesine ve hastalığın progresyonuna neden olmaktadır (6, 7).

Potasyum, vücutta en çok bulunan katyonlardan biridir ve intrasellüler, ekstrasellüler kompartmanlardaki konsantrasyonu sıkı bir kontrol altında tutulmaktadır. Böbrekler, bahsedilen bu kontrolün sağlanmasında hayati işleve sahiptir (8). Bu yüzden KBH’ da GFR azaldıkça, böbreklerin potasyum düzeyini ayarlama özelliği sekteye uğramaktadır, buna bir de tedavi amacıyla kullanılan, hiperkalemi eğilimi oluşturan Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEi) (9) ve Anjiotensin Reseptör Blokörleri (ARB) (10) gibi ilaçlar ve hipokalemi eğilimi oluşturan diüretikler (11) gibi ilaçlar da eklenince bu da klinikte, özellikle hiperkalemi, daha az sıklıkta da hipokalemi ortaya çıkmasına neden olmaktadır (12).

KBH hastalarında, hiperkalemi ve hipokalemi artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (13, 14). Buna ek olarak, normal olarak kabul edilen potasyum düzeylerinde de mortalitenin değişebileceği öngörülmüş ve buna yönelik yapılan bir çalışmada, serum potasyum konsantrasyonu 4,1 ile 5,5 mEq / L arasında olan KBH’ lılarda mortalite riskinin diğer KBH’ lılara göre daha düşük olduğu ve çoğu hekim tarafından normal sınırlarda olarak kabul edilen 3,5 ile 4 mEq / L arası serum potasyum değerlerinde de mortalite riskinin ilk bahsedilen gruba göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (15).

Literatürde, yukarıda bahsedilen çalışmalar da dahil olmak üzere, farklı potasyum düzeylerinin KBH morbidite ve mortalitesi üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (13-17). Fakat, farklı serum potasyum düzeylerinin KBH progresyonu üzerindeki etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızın amacı, farklı serum potasyum seviyelerinin; kronik böbrek hasarının progresyonuna etkisini incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. NEFRON VE YAPISI

Üriner sistem bir çift böbrek, bir çift üreter, bir mesane ve bir üretradan oluşmaktadır. İki böbrek, her 5 dakikada bir kişinin tüm kanını filtre etmektedir ancak dakikada 1 ml idrar oluşmaktadır. Oluşan bu idrarla, üre ve diğer toksinler vücuttan atılmaktadır. Böbreklerin ayrıca, asit baz dengesini korumak, kan basıncını düzenlemek, hormon üretmek ve vitamin D'nin inaktif formunu aktif forma dönüştürmek gibi vücut homeostasisi için önemli olan görevleri vardır (18).

Böbreğin fonksiyonel birimi, nefron ve toplayıcı tübülden oluşmaktadır. Nefron; renal korpüskül, proksimal kıvrıntılı tübül, proksimal tübülün pars recta kısmı, henle kulpunun inen ince kolu, çıkan ince kolu, çıkan kalın kolu, makula densa, distal kıvrıntılı tübül ve bağlayıcı tübülden oluşmaktadır. Bu kısımlardan sonra toplayıcı tübül gelmektedir, toplayıcı tübüller böbreğin korteksindeyken kortikal toplayıcı tübül olarak adlandırılmaktadır, bu tübüller birleşerek medüller toplayıcı tübüllerini oluşturmaktadır. Bu tübüllerde toplanan idrar, böbreğin papillalarındaki duktuslara açılır, bu duktuslar minör kalikslere boşalır, minör kalikler de majör kalikslere drene olur (18).

Renal korpüskül; endotel hücreleri ile kaplı kapiller yumaktan oluşan glomerulus, etrafında matrix materyeli ile birlikte mezengiyal hücreler, bowman kapsülünün visseral epitelyal tabakası ve onun ile ilişkili bazal membran ve de bowman kapsülünün parietal epitelyal tabakasından oluşmaktadır. Visseral ve parietal epitelyal tabakalar arasında kalan kısma bowman boşluğu denilmektedir. Visseral epitelin parietal epitel ile devamlılık gösterdiği kısma vasküler kutup denilmektedir, buraya bu ismin verilmesinin nedeni, afferent arteriyolün renal korpüsküle buradan giriyor, efferent arteriyolün de buradan çıkıyor oluşudur. Parietal epitelin proksimal tübül epiteli ile devamlılık gösterdiği kısma ise, üriner kutup denilmektedir (19).

Renal korpüsküle pratik kullanımda genellikle glomerül denilmektedir. Glomerülün esas görevi plazmadan ultrafiltratın oluşumunun sağlanmasıdır. Fenestralı endotel, bazal membran ve visseral epitelyal hücrelerin ayakları çıkıntıları kan ile bowman boşluğu arasında filtrasyon bariyerini oluşturmaktadır. Bu bariyer küçük moleküllerin geçişine izin verirken,

albümin gibi büyük moleküllerin geçişi engellenmektedir. Ayrıca fenestralı endotelin glikokaliks tabakası sayesinde negatif yüklü maddelerin geçişi de engellenmektedir. Bu da filtrasyon bariyerine, büyüklük dışında elektrik yüküne bağlı da bir seçicilik özelliği katmaktadır (19)

2. 1. 1. Jukstaglomerüler aparat

Jukstaglomerüler aparat glomerülün vasküler kısmına yerleşiktir. Yapısında, vasküler bileşeni ve tübüler bileşeni bulunmaktadır. Vasküler bileşen, afferent arteriyolün terminal kısmından, efferent arteriyolün başlangıç kısmından ve ekstraglomerüler mezengiyal bölgeden oluşmaktadır. Tübüler kısım ise, distal tübülün makula densa ismi verilen özelleşmiş bir kısmından oluşmaktadır (19).

2. 2. POTASYUM HOMEOSTAZI

Potasyum (K^+) vücutta en çok bulunan katyonlardan biridir. K^+ hücrelerde, hücre volümünün ayarlanmasında, intrasellüler pH' nın düzenlenmesinde, DNA ve protein sentezinde, enzim fonksiyonlarında, istirahat membran potansiyelinin ayarlanmasında, kardiyak ve nöromusküler aktivitelerde hayati rollere sahiptir. Diyetle günlük olarak aldığımız K^+ miktarı büyük değişiklikler gösterse de vücut sıvı kompartmanlarındaki K^+ konsantrasyonu sıkı bir denge altındadır (8).

Vücuttaki toplam K^+ 50 mEq/kg civarındadır. 70 kg ağırlığındaki bir kişi düşünüldüğünde 3500 mEq civarında toplam K^+ 'a sahip olduğu söylenebilir. Bu toplam miktarın % 95' i hücre içerisinde yerleşiktir. Toplam vücut K^+ 'unun sadece % 2' si ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır, bu da aşağı yukarı 4 mEq/L' ye denk gelmektedir (8). Ekstrasellüler sıvıdaki K^+ konsantrasyonu 5,5 mEq/L' yi aşması durumunda buna hiperkalemi denilmektedir (14, 20-22), 3,5 mEq/L' nin altına inmesi durumunda ise hipokalemi adı verilmektedir (23-27).

K^+ 'un hücre içi ve hücre dışı konsantrasyonları arasındaki fark belirgindir. Bu belirgin farkın korunmasında en önemli göreve sahip olan mekanizma $3 Na^+ / 2 K^+$ ATPaz pompasıdır (8). Bu pompa her seferinde 3 tane Na^+ 'yı hücre dışına atarken, 2 tane K^+ 'u hücre içine atmaktadır. β_2 adrenerjik agonistler, insülin ve tiroid hormonları bu pompanın hızının arttıran başlıca hormonlardır (28).

Serum potasyumu üç yolla dengede tutulmaktadır. Bunlar, K^+ 'un hücelere alınması, böbreklerden itrahi ve ekstrarenal kayıplardır. Hücelere alınma, yukarıda bahsedilen $3 Na^+ / 2 K^+$ ATPaz pompası aracılığıyla olmaktadır. Böbrekler K^+ dengesi için önemli bir organdır. K^+ glomerülde önce filtre olmaktadır, daha sonra proksimal tübülde ve henle kulpunun çıkan kalın kolunda, filtre olan K^+ 'un % 90' dan fazlası geri emilmektedir, proksimal tübüldeki K^+ geri emilimi pasif olarak, su ve sodyumu takip edecek şekilde olmaktadır, henle kulpunda ise $Na^+ / 2 K^+ / Cl^-$ kotransporter ile geri kalan K^+ taşınmaktadır, sonuç olarak, başta ultrafiltrata geçen K^+ 'un % 10' undan azı distal tübüle geçmektedir (29).

Potasyumun böbreklerden itrah edilen miktarı aldosteron tarafından kontrol altında tutulmaktadır. Aldosteron, toplayıcı tübülün esas hücrelerinde K^+ ile H^+ 'i, Na^+ ile takas etmektedir. Bu takas sırasında K^+ ile H^+ birbirinin yerine Na^+ ile yer değiştirebildikleri için asidoz durumunda K^+ itrahi azalmakta ve alkaloz durumunda K^+ itrahi artmaktadır. Aldosteron sekresyonu artan K^+ konsantrasyonu karşılık olarak artmaktadır, ayrıca Anjiotensin II' deki artış ve bazı ilaçlar da aldosteron salgılanmasını uyarmaktadır (29).

Normalde, günlük K^+ alımının % 10' a yakını gastrointestinal sistemle atılmaktadır. Aslında K^+ kaybedilme yolları arasına önemli bir yer tutmayan gastrointestinal sistem, hastalık durumlarında ciddi K^+ kayıplarına neden olabilmektedir. İnsanlarda kusma yolu ile bir miktar K^+ atılmaktadır ayrıca, tekrarlayan kusmaların neden olduğu Na^+ kaybı sonucu, aldosteron uyarılmakta ve böbreklerde, K^+ ile değişim sonucu, K^+ itrahi artmaktadır. İshal durumlarında da yine, K^+ kaybına bağlı olarak hipokalemi oluşabilmektedir (29).

2. 3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2. 3. 1. Tanım

2002 yılında, US National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)'nın tanımını ve evrelemesini yaparak hastalığı anlayışımızı kolaylaştırmış ve yapılan bilimsel araştırmaların da standardize olabilmesini sağlamıştır.

2002 yılında yapılan KBH tanımının iki tane kriteri vardır, hastanın KBH olabilmesi için bu kriterlerden birini karşılaması gerekmektedir. Bunlardan birincisi; böbreğin yapısal ya da fonksiyonel anomalileri ile belirlenen ve üç ay ya da daha uzun süredir devam eden böbrek

hasarıdır; bu birinci kriterdeki tanıma göre, böbrek hasarı kendisini patolojik anormallikler, kan, idrar ya da görüntüleme anormallikleri olarak gösterebilmektedir. Birinci kriterde ayrıca, glomeruler filtrasyon hızı (GFR) azalmış olsun ya da olmasın şeklinde bir ibare vardır. İkinci kriter ise, 3 ay ya da daha uzun süredir devam eden $< 60 \text{ mL / dk / } 1.73 \text{ m}^2$ GFR şeklinde tanımlanmaktadır, bu kriterin pozitifliği böbrek hasarı olup olmamasına bağlı değildir (Tablo 1) (30).

Tablo 1. NKF KDOQI 2002 yılı rehberindeki Kronik Böbrek Hastalığı tanı kriterleri

Kriterler
1. Böbreğin yapısal ya da fonksiyonel anomalileri ile belirlenen ve üç ay ya da daha uzun süredir devam eden böbrek hasarı (Azalmış GFR olsun ya da olmasın) – Burada bahsedilen anormallikler şu şekilde kendini göstermektedir → *Patolojik anormallikler *Kan, idrar kompozisyonundaki anormallikler ya da görüntüleme anormallikleri
2. Üç ay ya da daha uzun süredir devam eden $< 60 \text{ mL / dk / } 1.73 \text{ m}^2$ GFR (Böbrek hasarı olsun ya da olmasın)

2012 yılında, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) KBH' yi, böbreğin yapısı veya fonksiyonunda 3 aydan uzun süredir devam eden anormallikler olması ve bu anormalliklerin sağlıkla ilgili sonuçlar doğurması olarak tanımlanmıştır. Kriterler ise tablo 2' deki gibi belirlenmiştir (31).

Tablo 2. KDIGO 2012 rehberindeki Kronik Böbrek Hastalığı tanı kriterleri

Aşağıdaki iki kriterden birinin 3 aydan uzun süredir pozitif olması	
Böbrek hasarının markerleri (Bir ya da daha fazlası)	<ul style="list-style-type: none">➤ Albüminüri (Albümin itrah hızı ≥ 30 mg / 24 saat, Albümin / Kreatinin oranı ≥ 30 mg / gram)➤ İdrar sediment anormallikleri➤ Tübüler bozukluklar nedeniyle oluşan elektrolit anormallikleri ve diğer anormallikler➤ Histoloji ile tesbit edilen anormallikler➤ Görüntüleme ile tesbit edilen anormallikler➤ Renal transplantasyon hikayesi
Azalmış Glomerüler filtrasyon hızı	<ul style="list-style-type: none">➤ GFR < 60 mL / dk / 1.73 m² (GFR kategorisi G3a – G5)

2. 3. 2. Evreleme

NKF KDOQI, 2002 yılında KBH' yi 5 evreye ayırmıştır. Bu evreleme GFR değerleri baz alınarak yapılmıştır. Buna göre; ≥ 90 ml/min/1,73 m² ise evre 1, 60-89 ml/min/1,73 m² ise evre 2, 30-59 ml/min/1,73 m² ise evre 3, 15-29 ml/min/1,73 m² ise evre 4, son olarak <15 ml/min/1,73 m² ya da diyaliz tedavisi alan hasta olmak evre 5 şeklinde sınır değerler belirlenmiştir (Tablo 3) (30).

Tablo 3. NKF KDOQI 2002 rehberindeki KBH evrelemesi

Evre	Tanım	GFR (ml / min / 1,73 m ²)
1	Normal ya da \uparrow GFR ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif \downarrow GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede \downarrow GFR ile birlikte böbrek hasarı	30-59
4	Ağır derecede \downarrow GFR ile birlikte böbrek hasarı	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15

2012 yılında KDIGO bu evrelemeyi şu şekilde değiştirmiştir; ≥ 90 ml/min/1,73 m² G1 evresi, 60-89 ml/min/1,73 m² arası G2 evresi, 45-59 ml/min/1,73 m² arası G3a evresi, 30-44 ml/min/1,73 m² arası G3b evresi, 15-29 ml/min/1,73 m² arası G4 evresi, < 15 ml/min/1,73 m² ise G5 evresi (Tablo 4) (31).

Tablo 4. KDIGO 2012 rehberindeki KBH evrelemesi

Evre	GFR (ml / min / 1,73 m ²)	Tanımlar
G1	≥ 90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe düşük
G3a	45-59	Hafiften orta dereceye kadar bir düşüklük
G3b	30-44	Ortadan ağır dereceye kadar bir düşüklük
G4	15-29	Ağır dereceli düşüklük
G5	< 15	Böbrek yetmezliği

Bu evrelemeye ek olarak KDIGO, bir de albüminüri evrelemesi yapmıştır. Bu evrelemeye göre; albümin itrah hızı (AIH) < 30 mg/24 saat olan ve albümin / kreatinin oranı (AKO) < 30 mg/gram olan hastalar A1 evresindedir; AIH 30-300 mg/24 saat ve AKO 30-300 mg/gram olan hastalar A2 evresindedir; AIH > 300 mg/24 saat ve AKO > 300 mg/gram olan hastalar ise A3 evresindedir (Tablo 5) (31).

Tablo 5. KDIGO 2012 rehberindeki albüminüri evrelemesi

Albüminüri evreleri	AIH (mg/24 saat)	AKO (mg/gram)	Tanımı
A1	< 30	< 30	Normal – Hafif derecede artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	> 300	> 300	İleri derecede artmış

2. 3. 3. Epidemiyoloji

2. 3. 3. 1. Prevelans

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ve Behavioral Risk Factors Surveillance System (BRFSS) verileri kullanılarak elde edilen ve United States Renal Data System (USRDS) tarafından yıllık olarak yayınlanan rapora göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm evreler için KBH prevelansı % 14,8' dir, en çok hasta bulunan evre 3' tür. Evre 3' ün tek başına prevelansı % 6,6' dır. KBH' sı olan hastaların aşağı yukarı % 40' ında aynı zamanda Diyabetes Mellitus (DM) tanısı vardır, %32' sinde ise hipertansiyon vardır (2).

Türkiye'de yapılan CREDIT (Chronic REnal Disease In Turkey) adı verilen araştırmaya göre, KBH prevelansı % 15,7' dir, kadınlarda prevelansa bakıldığında % 18,4 ve erkeklerde % 12,8' dir. Bu çalışmada ayrıca; KBH' lı hastalarda, KBH' lı olmayan kişilere göre, hipertansiyon, DM, obezite, dislipidemi ve metabolik sendrom prevelanslarının anlamlı derecede fazla olduğu belirlenmiştir (1).

Farklı ülkelerden, farklı sayılarda hastanın katıldığı 26 tane çalışma üzerine yapılan bir sistematik derlemenin sonuçlarına göre 30 yaş ve üzerinde ortalama KBH prevelansı % 7,2' dir. Bu prevelans 64 yaş ve üzerinde % 23,4 ile % 35,8 arasında değişmektedir (3).

2. 3. 3. 2. Risk faktörleri

Kadınlarda, erkeklere göre KBH prevelansı daha fazladır (1, 2). Bunun bir nedeni olarak nefron sayılarındaki farklılıklar öne sürülmüştür. Kadınlar erkeklerden daha az nefron sayısına sahiptirler ancak bu farkın nedeninin cinsiyetten çok vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (32, 33). Öte yandan, literatürde vücut yüzey alanı ve kas kitlesine göre bir düzeltme yapıldığında kadın ve erkeklerde GFR'lerin benzer çıktığı bir çalışma bulunmakla birlikte (34), tam tersine, düzeltme yapılmasına rağmen kadınlarda GFR'lerinin daha düşük bulunduğu bir çalışma da vardır (35).

Kadınlar ve erkeklerde KBH progresyon hızı da farklıdır. Erkeklerde KBH' nın daha hızlı SDBY' ye ilerlediği tesbit edilmiştir (36, 37). Bunun nedeni olarak Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminin (RAAS) aktivasyonuna karşı oluşan cevabın erkeklerde daha fazla olması ileri sürülmüştür (38).

KBH' nın bazı ailelerde daha sık görüldüğü ve genetik bir yatkınlığın söz konusu olduğu gösterilmiştir (39-41). Çalışmalarda, MYH9, NFKB1, UNCX, TSPAN9, AP5B1, SIPA1L3 ve PTPRO genlerinin GFR' daki değişikliklerle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (42-45).

Etnik köken, başka bir risk faktörüdür. ABD’ de siyahlarda KBH prevalansı beyazlara göre daha fazladır (2). Bunun açıklaması olarak, siyahların daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip olmaları gösterilmiştir (46-49). Ayrıca, siyahlarda diğer ırklara göre düşük doğum ağırlığı ile bebek dünyaya getirme olasılığının yüksek olması (50) ve bu çocukların azalmış nefron sayıları nedeniyle KBH’ ya yatkın olması da siyahlarda prevalansın yüksek olması üzerinde etkilidir (51, 52). Siyahlarda, KBH etiyojisinde rol oynayan hipertansiyon ve DM prevalansının beyazlardan daha fazla olduğu da unutulmamalıdır (53, 54).

Prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, daha az nefrona sahip oldukları ve erişkin hayatta hipertansiyon ve KBH’ ya yakalanma risklerinin daha fazla olduğu belirlenmiştir (55-57).

2. 3. 4. Etiyoloji

Diyabet, hipertansiyon, glomerülofritler sırasıyla en sık saptanan etiyojik nedenlerdir. Daha az sıklıkla kistik, herediter ya da konjenital hastalıklar, tümörler saptanabilir (2). Bunlar dışında, lupus eritematosus gibi amiloidoza sebep olan sistemik hastalıkların böbrek tutulumu sonucu, vaskülitlere bağlı olarak, taş, benign prostat hipertrofisi gibi obstrüktif nedenlere ve ilaç kullanımına bağlı olarak oluşabilecek intesiyel nefritler nedenler arasında sayılır (58).

2. 3. 5. Patofizyoloji

KBH, glomerüler kapiller ve tübülointerstisyumu etkileyen hemodinamik ve biyokimyasal karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir. Bu patofizyolojinin açıklanmasında hiperfiltrasyon teorisi önemli yer tutmaktadır. İlk defa, ünlü nefrolog Thomas Addis, ratlarda yaptığı deneylerde nefrektomize ratlarda kalan böbreğin hipertrofiye uğradığını gözlemlemiştir. Addis, bunu kalan böbrek dokusunun kaybedilen böbrek dokusunun işinin yüklenecek şekilde daha fazla çalışmasına bağlamıştır. Nitekim, daha sonra araştırmacılar tek nefronda GFR’ nin nefrektomize olmuş ratlarda arttığını tesbit etmişlerdir. Bu durum, glomerüler hidrolik basıncın artmasına ve glomerüler hipertansiyon sonucunda, glomerülde skleroza neden olmaktadır (6). Skleroz sonucu daha fazla nefron kaybedilmekte ve bu belli bir süre sonra böbrek fonksiyonlarında yetersizlik oluşmasına neden olmaktadır (7).

2. 3. 6. Klinik tablo

Hastalığın erken evreleri genellikle asemptomatiktir. Semptomatik hastalık oluştuğunda erken görünüm çoğunlukla non-spesifiktir, bunlar iştah kaybı, bulantı, kırgınlık gibi belirtilerdir (59).

Gastrointestinal sistem, KBH' da en erken belirti veren sistemlerden biridir. Ağızda metalik bir tat ve iştah kaybı erken dönemlerde hasta tarafından farkedilebilmektedir. Bulantı, kusma ve hastalığın ilerlemesi ile birlikte stomatit, gastrit, peptik ülser, enterit de görülebilmektedir (12).

Bu hastalarda, KBH progresyonu sırasında, hipertansiyona ek olarak, sol ventrikülde hipertrofi, dilatasyon sonucu disfonksiyon ve aritmiler, aterosklerozun hızlanması görülebilir, iskemik kalp hastalıklarının sıklığı da artmıştır, ayrıca bazı hastalarda perikardit gelişebilir (12).

KBH hastalarında, eldiven çorap tarzı sensöriyel kayıp görülebilir. Ayrıca, tendon reflekslerinde zayıflama, düşük ayak gibi periferik sinir etkilenimi ile ilişkili diğer sonuçlar da saptanabilir. Santral sinir sistemi ile ilgili belirti ve bulgular, kognitif değişiklikler ve uyku bozuklukları etrafında toplanmaktadır. İritabilite, asteriksis, nöbetler ve letharjiden komaya kadar ilerleyebilen bir nörolojik tablo görülebilir (12).

Hastalarda, hiperfosfatemi ve α_1 hidroksilaz enzimi aktivitesinde azalma sonucu, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm gelişebilmektedir. Parathormon ve D vitamini metabolizmasında bozukluk sonucu da kemik hastalığı gelişmektedir. Aktif D vitamini gibi böbreklerde üretilen bir hormon olan Eritropoetin (EPO) düzeyleri de KBH seyri sırasında azalmaktadır. EPO düzeylerindeki azalma ve özellikle demir eksikliği bu hastalarda anemi gelişimine neden olmakta ve anemi, yorgunluk hissi gibi KBH' nın non-spesifik semptomlarını ağırlaştırırken, öte yandan da mortaliteyi arttıran aritmi gibi kardiyovasküler hastalıklar için de predispozan rol oynamaktadır. Bu hastalarda tam kan sayımına bakıldığında sıklıkla lökosit sayımının normal olduğu görülse de, lökositin niteliksel özelliklerinde bir bozukluk söz konusudur; lökosit disfonksiyonu bu hastaların immünolojik olarak zayıf olmasına ve infeksiyon hastalıklarına yatkın olmalarına neden olmaktadır. Lökosit dışında, trombosit işlevleri de bozulmaktadır, trombosit adezyon ve agregasyonunda bozukluk sonucu kanamalara karşı yatkınlık oluşabilmektedir (12).

Böbrek işlevlerindeki yetersizlik sonucu, K^+ itrahi azalmakta, metabolik asidoz ile birlikte, K^+ , H^+ ile yer değiştirmektedir, bunlara bir de RAAS' yi etkileyen ilaçların tedavi amacıyla kullanımı eklendiğinde, K^+ kanda artmakta ve hiperkalemi oluşmaktadır. Bu hastalarda, daha az sıklıkla görülmekle birlikte, hipokalemi de tesbit edilebilmektedir. Bu durum, yetersiz beslenme ve diüretiklerin tedavi amaçlı kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. Bunlar dışında, deride sarı pigmentasyon, impotans, amenore ve lipid metabolizması anormallikleri de görülebilmektedir (12).

Tablo 6. Üremik sendrom kliniği

Asit Baz ve elektrolitler →	Anyon gaplı asidoz, Hiperkalemi, Sıvı yüklenmesi, Hipokalsemi ve hiperfosfatemi Hipermağnezemi
Pulmoner →	Pulmoner Ödem, Pnömoni Plevrit
Kardiyovasküler →	Kardiyomiyopati, Perikardit, Aritmiler Ateroskleroz
Gastrointestinal →	Anoreksi, Bulantı ve kusma, Gastrit ve peptik ülser, Gastrointestinal kanama
Hematolojik →	Anemi, Kanama bozuklukları, Lökosit disfonksiyonu
Kas ve iskelet →	Kas zayıflığı, Gut, Psödogut, Renal osteodistrofi
Sinir sistemi →	Eldiven çorap tarzı sensöryel kayıp, İrritabilite Nöbet, Letharji, koma
Deri →	Kaşınıtı ve pigmentasyon
Endokrin / metabolik sistem →	Hiperparatiroidizm, İnsülin direncinde artış Amenore, İmpotans, Hiperlipidemi

2. 3. 7. Tanı

Tanıda önemli olan, bozulmuş böbrek fonksiyonunun varlığının keşfedilebilmesidir. Blood Urea Nitrogen (BUN) ve serum kreatinini geçmişte bu amaç ile kullanılmış ama önemli kısıtlılıkları olan iki ölçümdür. BUN kişinin hidrasyon durumundan ve diyetten etkilenen bir ölçümdür; serum kreatinini ise, böbrek fonksiyonundaki kayıp % 50' nin üzerine çıkmadıkça normal sınırların dışına çıkmadığı için, bu ölçümün de tek başına KBH tanısında kullanılması aslında doğru değildir (60).

GFR genelde, böbrek fonksiyonlarının en kapsamlı göstergesi olarak kabul edilir (31). GFR belirlenmesinde altın standart yöntem, 24 saatlik idrarda izotop klirensinin ölçülmesidir. Ancak bu yöntem hem pahalı, hem de klinikte uygulaması çok da pratik değildir. Klinikte, bu yöntemin yerine genellikle serum kreatinin klirensi kullanılmaktadır (61). Bunu hesaplamak için ise, serum kreatinin (Scr) düzeyinden GFR'yi tahmin etmeye yarayan formüller geliştirilmiştir, klinik pratikte, öncelikle bu formüllerin kullanılması önerilmektedir (31).

GFR hesaplanmasında kullanılan formüller üç tanedir. Bunlar, MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) formülü (62), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü (63) ve Cockcroft Gault formülüdür (64).

Tablo 7. GFR hesaplanmasında kullanılan formüller

MDRD formülü (62)

$175 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{Yaş})^{-0,203} \times (\text{Kadınlarda } 0,742 \text{ ile çarpılır}) \text{ ve } (\text{Siyah ise; } 1,212 \text{ ile çarpılır})$

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü (63)

Kadınlarda, $\leq 0,7$ mg/dl serum kreatinini ölçülmesi durumunda formül şu şekildedir;

$(\text{Scr} / 0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{yaş}} \times (\text{Siyahlar için } 166, \text{ Beyazlar ve diğer ırklar için } 144).$

Kadınlarda, $> 0,7$ mg/dl serum kreatinini ölçülmesi durumunda formül şu şekildedir;

$(\text{Scr} / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{yaş}} \times (\text{Siyahlar için } 166, \text{ Beyazlar ve diğer ırklar için } 144).$

Erkeklerde, $\leq 0,9$ mg/dl serum kreatinini ölçülmesi durumunda formül şu şekildedir;

$(\text{Scr} / 0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{yaş}} \times (\text{Siyahlar için } 163, \text{ Beyazlar ve diğer ırklar için } 141).$

Erkeklerde, $\leq 0,9$ mg/dl serum kreatinini ölçülmesi durumunda formül şu şekildedir;

$(\text{Scr} / 0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{yaş}} \times (\text{Siyahlar için } 163, \text{ Beyazlar ve diğer ırklar için } 141)$

Cockcroft - Gault formülü (64)

$[(140 - \text{yaş}) \times \text{Vücut ağırlığı (kg)}] / [72 \times \text{Scr (mg/dl)}] \times (\text{kadınlarda } 0,85 \text{ ile çarpılır})$

Proteinüri KBH için önemli bir başka göstergedir. Düzeylerindeki artış, KBH' nın progresyon hızı ile koreledir (61). Günümüzde, proteinürinin tesbiti amacıyla, 24 saatlik idrarda albümin itrah hızının ölçümü ya da rastgele alınan idrarda albümin / kreatinin oranına bakılması önerilmektedir (31).

2. 3. 8. Komplikasyonlar

KBH, kalsiyum, fosfat ve vitamin D homeostazını değiştirmektedir. Vitamin D' nin aktif formunun düzeyi azalmaktadır, hipokalsemi ve hiperfosfatemi oluşmaktadır. Bunun sonucu olarak sekonder hiperparatiroidizm ve onunla ilişkili yüksek turnoverlı kemik hastalığı meydana gelmektedir. KBH' da kemik etkilenimi bununla da kalmamaktadır. Mineralizasyondaki yetersizliğe bağlı osteomalazi, kemik formasyonunda azalmaya bağlı dinamik kemik hastalığı ve bazı hastalarda osteomalazi ile yüksek turnoverlı kemik hastalığının karışımı da görülebilir (65).

KBH hastalarında anemi evre 3' te % 20 ile % 40 sıklıkta görülmekle birlikte, evre ilerledikçe sıklığı artmaktadır, evre 5 hastalarda sıklık % 70' i aşmaktadır. KBH hastalarında anemi; azalmış demir alımı, inflamasyon dolayısıyla demirin mobilizasyonunun azalması, artmış hepsidin düzeyi, diyalizerde tuzaklanan kan sonucu eksternal kan kaybı, hastalardan

tetkik amacıyla sık sık flebotomi yoluyla kan alınması ve çeşitli cerrahi girişimler sonucunda oluşmaktadır. Buna ek olarak, bozulmuş trombosit adezyon ve agregasyonunun neden olduğu bir kanama yatkınlığı ve lökosit işlevlerindeki bozulma sonucu enfeksiyonlara karşı bir yatkınlık söz konusu olmaktadır (66).

KBH seyri sırasında hastalarda kardiyovasküler hastalıklar birçok farklı manifestasyon ile ortaya çıkabilir. Ateroskleroz, arteriyoskleroz, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi ve valvüler hastalıklar KBH seyri sırasında gözlenebilen kardiyovasküler hastalık şekilleridir. Kardiyovasküler hastalığı olan KBH hastalarında mortalite, genel KBH hastası popülasyonuna göre 10 ile 20 kat artmaktadır (67).

2. 3. 9. Tedavi

Tedavi genel hatlarıyla, altta yatan hastalığa yönelik olan tedaviye yöneliktir. Diyabet ve hipertansiyonun kontrolü önemlidir. Sigara kullanımı gibi, obezite, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri varsa bunların önüne geçilmelidir. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminin (RAAS) blokajı medikal tedavinin amacıdır, bunlara ek olarak, diyet modifikasyonu, nefrotoksinlerden kaçınılması da önem teşkil etmektedir (12).

Diyette, protein kısıtlamasının, KBH' nin progresyonunu yavaşlattığı düşünülmektedir. KBH hastalarında günlük protein alımının 0,6-0,8 gr/kg/gün düzeylerine indirilmesi önerilmektedir (31, 68, 69). Bu hastalarda ayrıca, ilaç kullanılacağı zaman, antibiyotikler ve antibiyotiklerden özellikle aminoglikozit ile non-steroid antiinflatuar ilaçlardan (NSAİİ) kaçınılmalıdır (70-74).

Diyabetik ya da böbrek hastalığı olan bireylerde hedeflenen kan basıncı değeri, 140 / 90 mmHg' nin altıdır. HbA_{1c} için hedef değer ise %7 altıdır (12).

KBH hastaları için standart medikal tedavi yöntemi, ACEİ ve ARB'dir (75). Bu iki ilacın, proteinüriyi azaltarak, KBH' nin progresyonunu yavaşlattığı tesbit edilmiştir (76-78). İki ilacın, koruyucu etkisi, glomerül düzeyinde kapiller basıncı azaltarak, hiperfiltrasyon durumunu engellemelerine bağlanmıştır (79). Bu iki ilaç ayrı ayrı kullanılabilirdiği gibi kombinasyon olarak da kullanılabilir. Hiperkalemi ve hipotansiyon ilaçların, sık görülen iki yan etkisidir (80).

2. 3. 10. Prognoz

2012 yılındaki KDIGO rehberinde, GFR evreleri ve albüminüri evreleri baz alınarak bir KBH prognozu tablosu yapılmıştır. Bu tabloya göre, G1 + A1 evresinde olan, G2 + A1

evresinde olan hastalar; yani ≥ 60 ml/min/1,73 m² GFR' sı olan, aynı zamanda < 30 mg/gram albüminüriye sahip hastalar düşük riskli olarak gruplandırılır. G1 + A2, G2 + A2 ya da G3a + A1 olan hastalar; yani ≥ 60 ml/min/1,73 m² GFR' sı olan, aynı zamanda 30 – 300 mg/gram albüminüriye sahip hastalar ve 45 – 59 ml/min/1,73 m² GFR' sı olup albüminürisi < 30 mg/gram olan hastalar orta derecede risk artışı olarak gruplandırılmıştır. G1 + A3, G2 + A3, G3a + A2, G3b + A1 olan hastalar; yani ≥ 60 ml/min/1,73 m² GFR' sı olan, aynı zamanda > 300 mg/gram albüminüriye sahip hastalar, 45 – 59 ml/min/1,73 m² GFR' sı olup albüminürisi 30 – 300 mg/gram olan hastalar ve 30 – 44 ml/min/1,73 m² GFR' sı olup albüminürisi < 30 mg/gram olan hastalar yüksek riskli olarak gruplandırılmıştır. G4 ve G5 evresinde olan, yani GFR' sı < 30 ml/min/1,73 m² olan hastalar çok yüksek riskli olarak gruplandırılmıştır. G3b olup A2 ya da A3 olan, yani 30 – 44 ml/min/1,73 m² GFR' sı olup albüminürisi ≥ 30 mg/gram olan hastalar ve G3a + A3, yani 45 – 59 ml/min/1,73 m² GFR' sı olup albüminürisi ≥ 300 mg/gram olan hastalara da aynı şekilde çok yüksek riskli grupta yer verilmiştir (Tablo 8) (31).

Tablo 8. KDIGO 2012 rehberinde, GFR ve albüminüri evrelerine göre prognoz sınıflaması

GFR ve albüminüri evrelerine göre prognoz sınıflaması*			Albüminüri evreleri ve aralıkları (mg / gram)		
			A1	A2	A3
			< 30	30 – 300	> 300
GFR evreleri ve GFR aralıkları (ml/min/1,73 m ²)	G1	≥ 90			
	G2	60 – 89			
	G3a	45 – 59			
	G3b	30 – 44			
	G4	15 – 29			
	G5	< 15			

*Yeşil renk düşük riskli grubu, sarı renk orta derecede risk artışı olan grubu, turuncu yüksek riskli grubu, kırmızı ise çok yüksek riskli grubu temsil etmektedir. Tablo, KDIGO 2012 rehberinden uyarlanmıştır.

2. 4. HİPOKALEMİ

2. 4. 1. Tanım

Serum K⁺ konsantrasyonunun 3,5 mEq/L' nin altına inmesi durumuna hipokalemi adı verilmektedir (23-27).

2. 4. 2. Nedenleri

Hipokalemi nedenleri yetersiz alıma bağlı ve artmış itraha bağlı, hücre içine şift nedeniyle olan ve deriden kayıp olarak dört gruba ayrılmaktadır. Artmış itraha bağlı olanlar ise sindirim sisteminden ve renal yolla kayba neden olanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. İshal (81) barsaktan kaybın nedenidir. Diüretikler (11), ozmotik diürez (82), metabolik alkaloz (83), antibiyotikler (84), primer hiperaldosteronizm (85), 11 β hidroksteroid dehidrojenaz eksikliği (86), Bartter ve Gitelman sendromları (87), hipomagnezemi (88), distal ve proksimal renal tübüler asidoz (89) renal kayba neden olan durumlar arasında sayılabilir. Hücre içine şifte neden olanlar arasında en başta insülin gelir, ayrıca β adrenerjiklerle ve diyabetik ketoasidozun anabolik döneminde de hücre içine şift meydana gelir. Kistik fibrozis hastalarında deri yolu ile kayıp da hipokaleminin nedeni olabilir (90).

Tablo 9. Hipokalemi nedenleri

Yetersiz alım (91)
Artmış atılım
İshal (81), kusma (29) ile gastrointestinal kayba neden olan hastalıklar
Renal kayıplar
*Diüretikler (11)
*Ozmotik diürez (82)
*Metabolik alkaloz (83)
*Antibiyotikler (84, 92)
*Primer hiperaldosteronizm (85)
*11 β hidroksteroid dehidrojenaz eksikliği (86)
* Bartter ve Gitelman sendromları (87)
*Hipomagnezemi (88)
*Distal ve proksimal renal tübüler asidoz (89)
Hücre içine şift (İnsülin ve β adrenerjikler gibi maddeler, diyabetik ketoasidozun anabolik döneme girmesi) (90)
Deriden kayıp (Kistik fibrozis) (90)

2. 4. 3. Semptom ve bulguları

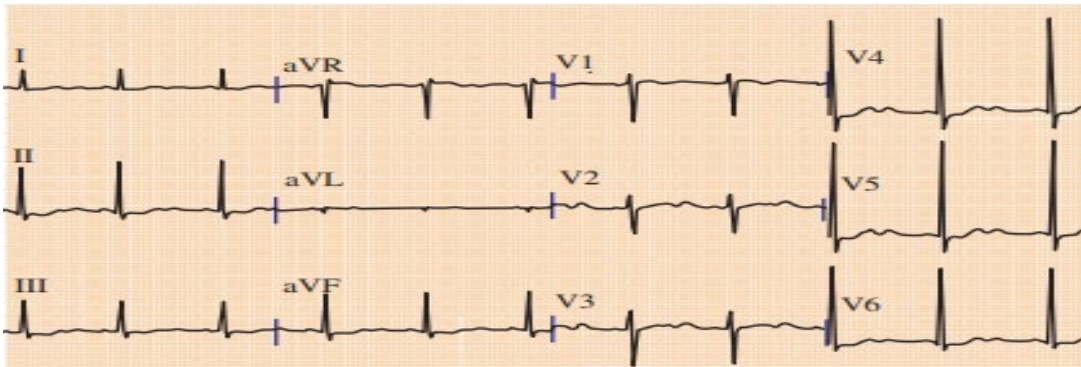
Hipokaleminin kaynaklarda en çok bahsedilen ve en çok hipokalemi ile ilişkilendirilen semptomu güçsüzlük ve yorgunluktur, ancak bu semptom tüm hastalarda gözlenmemektedir, daha sıklıkla, akut ve şiddetli hipokalemi gelişen hastalarda gözlenmektedir. Bazen, hipokalemik hastalarda, yavaşlamış periferik sinir iletimi nedeniyle parestezi ve derin tendon reflekslerinde azalma tesbit edilmektedir. Hipomagnezeminin eşlik ettiği durumda, tetani gibi daha şiddetli sonuçlara da rastlanabilmektedir (90).

Kas hücrelerinin etkilenimi, gastrointestinal sistemde konstipasyondan paralitik ileusa kadar ilerleyebilen sonuçlar doğurabilmektedir, iskelet kaslarında ise hipokaleminin şiddetine göre rabdomyoliz ve paraliye kadar olumsuz tablolar gelişebilmektedir (90).

Kronik hipokaleminin, sodyum klorür (NaCl) retansiyonuna bağlı olarak hipertansiyon gelişimi için predispozan faktör rolü oynayabileceği bilinmektedir. Ayrıca, insülin direncine neden olarak, DM üzerinde de benzer bir etki yapmaktadır (90).

Hipokalemi, bazen, böbreklerin antidiüretik hormon (ADH) cevabını bozarak, poliüri ve polidipsiye neden olabilmektedir. Böbreklerde, hipokalemi durumunda, HCO_3 itrahi da azalmaktadır, bunun nedeni proksimal tübülde HCO_3 geri emiliminin artmasıdır, sonucu olarak ise, amonyum üretimi artmakta, metabolik alkalozu neden olmakta ve hepatik ensefalopati için de predispozan rol oynamaktadır (90).

Hipokalemi EKG' de ayırt edici değişiklikler oluşturmaktadır. En sık rastlanan EKG patterni, uzamış repolarizasyon ile birlikte, ST depresyonu ve belirgin bir U dalgası oluşumudur. Bazı durumlarda, bu U dalgası T dalgası ile birleştiği için, QT intervalini ölçmek zorlaşabilmektedir. Hipokalemide ölçülen QT intervali uzamış olabilir (93).



Şekil 1. ST depresyonu ve belirgin U dalgası gözlenen hipokalemi elektrokardiyogramı (94).

2. 4. 4. Tedavi

Hipokalemi tedavisinde, önemli olan, yaşamı tehdit eden kardiyak ve nörolojik sonuçların önüne geçilmesidir. Bu amaçla, potasyum replasman tedavisi yapılır. Potasyum replasman tedavisi yapılırken, potasyum düzeylerinin monitorize edilmesi önemlidir, çünkü özellikle hücrelere şift nedeniyle oluşmuş hipokalemide, potasyum replasmanı ile birlikte, potasyum düzeyi hızla artıp hastanın hiperkalemik olmasına neden olabilir (95).

Hipokalemi, tedavi amacıyla uygulanan ilaçlara bağlı oluşuyorsa, o ilacı tedaviden çıkarmak ya da dozunu azaltmak yoluna gidilebilir. Örneğin, diüretikler hipokalemiye neden olabilmektedir. Bu ilaçları kesmenin sonuçlarının, hastanın klinik durumunu kötüleştireceği düşünülüyorsa, eğer endike ise ACEİ, ARB ya da potasyum tutucu diüretikler gibi hiperkalemi oluşturan ilaçlar eklenerek serum potasyumu yükseltilmeye çalışılabilir (96).

Potasyum replasmanı sırasında, oral preparatlar kullanılabileceği gibi intravenöz potasyum da uygulanabilir. Oral preparatlarla tedavi, acil olmayan hipokalemi durumlarında 40 - 100 mmol potasyum içerecek şekilde, günler içerisinde uygulanabilmektedir (96). Ancak, klinik sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, hızla tedavi edilmesi gereken hipokalemi durumlarında, intravenöz replasman, tedaviye eklenmelidir. İntravenöz potasyum uygulanırken, genellikle 1 litre serum fizyolojik içerisine 20 - 40 mmol potasyum koyulur. Saatlik potasyum düzeltme miktarı 20 mmol' den fazla olmamalıdır. Saatlik düzeltme miktarı 10 mmol' den daha hızlı olacaksa, hastalar kardiyak açıdan monitörize edilmelidir (97).

Hipokalemisi olan hastalarda hipomagnezemi olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda, hipomagnezeminin tedavi edilmemesi durumunda, tedaviye dirençli bir hipokalemi tablosu ile karşılaşılacaktır. Bu yüzden önce, magnezyum düzeyi kontrol edilmeli ve ilişkili bir eksiklik varsa yerine konmalıdır (98).

2. 5. HİPERKALEMİ

2. 5. 1. Tanım

Serum K⁺ konsantrasyonunun 5,5 mEq/L' yi aşması durumunda buna hiperkalemi denilmektedir (14, 20-22).

2. 5. 2. Nedenleri

Hiperkalemi nedenleri, yalancı artış yapan nedenler, K^+ itrahının azalmasına neden olanlar ve hücrel redistrübisyonla hiperkalemiye neden olanlar olarak üçe ayrılır. Yalancı artış yapanlar; trombositoz (99), lökositoz (100), hemoliz (101) olarak sıralanabilir. K^+ itrahının azalması ile ilişkili olanlar; KBH (14, 102, 103), addison hastalığı (104) ve ilaçlardır (9, 10, 105-107). Hücrel redistrübisyona neden olanlar ise; rabdomiyoliz, yanık, travma, yaygın intravasküler koagülasyon, tümör lizisi gibi doku yıkımı yolu ile hiperkalemiye sebep olanlar; metabolik asidoz gibi hücrel şift yolu ile sebep olanlar ve diyabetik ketoasidoz gibi insülin yetersizliği ve artmış osmolalite sebebiyle hiperkalemi yapan durumlardır (108).

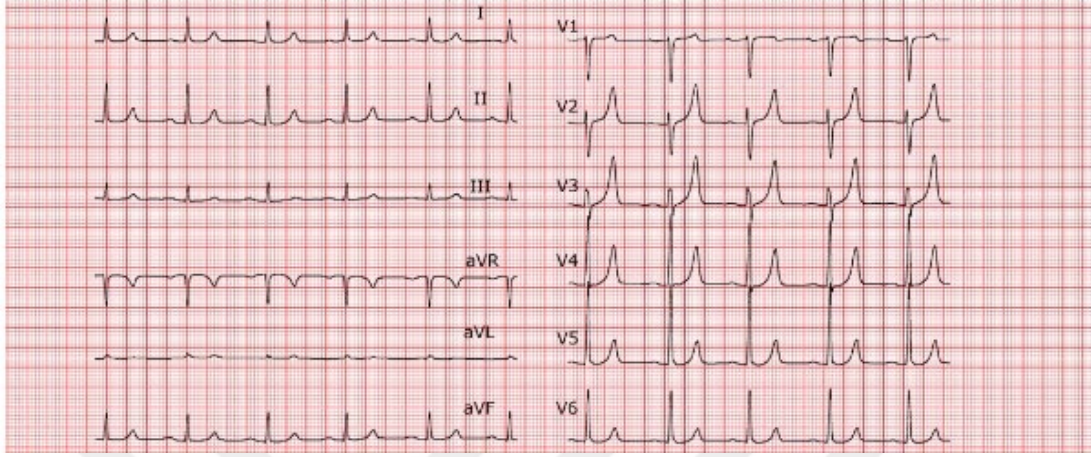
Tablo 10. Hiperkalemi nedenleri

Yalancı artış
*Trombositoz (99), Lökositoz (100)
*Hemoliz (101)
Azalmış K^+ itrahi
*KBH (14, 102, 103)
*Mineralokortikoid yetmezliği (Addison hastalığı gibi (104))
*İlaçlar (Spironolakton (105), ACE inhibitörleri (9), ARB (10), NSAİİ (106), Heparin (107) gibi)
Hücrel redistrübisyon (108)
*Doku yıkımı (Rabdomiyoliz, yanık, travma, yaygın intravasküler koagülasyon, tümör lizisi)
*Metabolik asidoz
*Diyabetik ketoasidozis (İnsülin yetersizliğine bağlı)

2. 5. 3. Semptom ve bulgular

Hiperkalemide, nonspesifik gastrointestinal yakınmalar olsa da, bunların şiddeti hafiftir. Hastalarda, ayırt edici olan ve aynı zamanda, klinik tabloya da hakim olan semptom ve bulgular kardiyolojik ve nöromusküler sistem üzerinde yoğunlaşmaktadır. Kardiyolojik sistem üzerinde oluşan etkiye bağlı, hiperkalemi ile ilişkili olan EKG anormallikleri, sivri T dalgası, PR intervalinde uzama, P dalgası amplitütünde azalma ve QRS kompleksinde genişlemedir.

Nöromusküler sistem üzerinde oluşan etkiye bağlı olarak, güçsüzlük, konstipasyon ve hatta paraliziye kadar gidebilen bir tablo izlenmektedir (109).



Şekil 2. Silik P dalgası, sivrileşmiş T dalgası gözlenen hiperkalemi elektrokardiyogramı (110)

2. 5. 4. Tedavi

Şiddetli hiperkalemisi olan hastalarda, özellikle potasyum düzeyi 6 mEq / L üzeri olanlarda, kardiyak monitörizasyon ve potasyum düzeylerinin ivedilikle düzeltilmesi gerekmektedir. Çünkü bu hastalarda, mortalite riski 30 kat artmıştır (111). Bu hastalarda, semptomatik tedavi amacıyla, kalsiyum tuzlarının uygulanması gerekebilmektedir (112). Bunlar dışında, insülin (113), salbutamol gibi β_2 agonistler (114) ve sodyum bikarbonat (115), potasyumun hücre içine yerdeğiştirmesine neden olarak hiperkalemi tedavisinde kullanılabilir. Hiperkalemi tedavisinin genel esasları uzun zamandan beri çok da değişmemiştir ancak son dönemde, patiromer ve sodyum zirkonyum siklosilikat gibi yeni tedavi yöntemleri de geliştirilmiştir (116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZİNİ

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapıldı (Tarih:01.09.2017 ve Onay No:1068). Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Çalışma tanımlayıcı ve retrospektif çalışma niteliğindedir. Çalışmamızda evre I-IV kronik böbrek hastalarındaki farklı serum potasyum seviyelerinin kronik böbrek hasarı progresyonu üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma, 1 Ocak 2012 ile 30 Aralık 2016 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniğine başvuran ve en az 1 yıl takip edilmiş hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Belirtilen tarihler arasında 4678 kronik böbrek hastasına ulaşıldı. Verilerinin tam olmaması nedeniyle 2640 hasta dışlandı. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri sonrasında çalışma 1171 hasta ile tamamlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik verileri, hasta takip süreleri, laboratuvar bulguları (potasyum, albümin, CRP, eritrosit, fosfor, HbA1C, Kalsiyum, magnezyum, sodyum, total protein, spot idrarda protein/kreatinin oranı, serum kreatinin değerleri, üre, ürik asit değerleri, eşlik eden komorbiditeleri; Diyabet (DM), hipertansiyon(HT), kalp yetmezliği (KKY), koroner arter hastalığı (KAH),dislipidemi(DL) araya giren stresör faktörler; akut böbrek hasarı (ABH), akut enfeksiyonlar, ACEi, ARB, potasyum (K⁺) tutucu diüretikler gibi serum K⁺ seviyelerinde değişiklik yapabilecek ve KBH progresyonunu etkileyebilecek ilaç kullanım öyküleri hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaların CKD-EPI formülüne göre takip başlangıcı, takip sonu ve ortalama GFR'si hesaplandı.

CKD-EPI formülü (117):

$GFR = 175 \times \text{standartize Scr}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times 1.212$ [siyah ırk için] $\times 0.742$ [kadın cinsiyetse] (GFR; mL/min/1.73 m², Scr; mg/dL cinsinde)

Hastalar serum potasyum düzeylerine göre 3,5 mmol/L'nin altı (grup 1), 3,5-3,9 mmol/L (grup2), 4-4,4 mmol/L (grup 3), 4,5-4,9 mmol/L (grup 4), 5-5,5 mmol/L (grup 5) ve > 5,5 mmol/L olanlar (grup 6) şeklinde gruplandırıldı. Ayrıca hipokalemi (<3,5 mmol/l), normokalemi (3,5-5,0 mmol/l) ve hiperkalemi (>5,0 mmol/l) şeklinde ayrı bir gruplama oluşturuldu.

3.3. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 18-85 yaş arası olmak
2. Kronik böbrek hastalığı tanısı olan, evre I-IV hastalar (başlangıçta GFR>15 ml/dk/1.73 m² olan hastalar)
3. Çalışmaya katılıma gönüllü olmak

3.4. ÇALIŞMANIN DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. Gebelik
2. Kronik böbrek hastalığı, evre V veya diyalize bağımlı olanlar (GFR<15 ml/dk/1.73 m²)

3.5. ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEK VE YÖNTEMLER

Hastaların kayıtlarına “Bizmed” programından ulaşıldı. ICD kodları taranarak hastaların kayıtlarına ulaşıldı. Potasyum seviyesi haricindeki tüm laboratuvar ölçümlerinde ölçümlerin aritmetik ortalaması alındı. Hastaların kreatinin seviyelerinden CKD-EPI formülü ile GFR değerleri hesaplandı. Başlangıç ve son GFR değerleri kullanılarak GFR düşüşü izlenen hastalar bulundu. GFR düşüşü izlenen hastalarda potasyum seviyelerinin ve diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinin etkileri analiz edildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM®, Chicago, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizlerinde spearman ve pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı 0.05-0.30 arasında düşük veya önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 arasında düşük-orta korelasyon, 0.40-0.60 arasında orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 arasında iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 arasında çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arasında mükemmel korelasyon şeklinde kabul edildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Anlamli farklılık bulunan durumlarda Tukey ve Bonferonni testleriyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

GFR değeri azalan hastalarda GFR azalmasına etkisi olan faktörler “Binary lojistik regresyon analizi” ile değerlendirildi. GFR azalması bağımlı değişken olarak seçildi. Önceki analizlerde GFR azalan ve azalmayan hastalar arasında farklı olduğu gösterilen Bağımsız değişkenler “t testi” ile belirlenen K grup 5 ve grup 2, albumin, fosfor, Ca, üre, ürik asit, Ca kanal bloker, B bloker, ACEi/ARB kullanımı, anemi ve DM varlığı bağımsız değişkenler olarak belirlendi. Diğer bağımsız değişkenlerle korelasyon göstermesi nedeniyle ürik asit ve fosfor analizlerden dışlandı. Oluşturulan regresyon modelinin uyumlu olduğu görüldü. Aynı modele K seviyeleri hipokalemi, normokalemi ve hiperkalemi şeklinde sınıflandırılarak değişkenler dahil edildiğinde ise hipokalemi ile hiperkalemi arasında korelasyon izlendiği için sadece hiperkalemi dahil edildi. Oluşturulan bu modelin de uyumlu olduğu görüldü. Regresyon analizinde, sadece K seviyelerinin GFR azalmasındaki etkisinin değerlendirilebilmesi için albumin, Ca, üre, ACEi/ARB, B bloker, Ca kanal bloker,, DM ve anemiye göre düzeltme yapıldı. Regresyon analizinin sonuçları B (beta), OR (odds ratio), GA (güven aralığı) şeklinde ifade edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastaların median yaşı 66 yıldı. Hastaların %45.9'u (n=537) erkek, %54.1'i (n=634) kadındı.

Ortalama K⁺ seviyesi 4.6 ± 0.4 mmol/l'ydi. Hastaların ortalama albümin seviyesi 4.0 ± 0.4 g/dl'ydi. Hastaların median takip süresi 938 gündü. Hastaların diğer sosyodemografik ve laboratuvar özellikleri tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n (%)	Ort ± SS	Median(IQR)	Min-max
Yaş (yıl)			66 (16)	19-85
Cinsiyet				
Erkek	537 (45.9)			
Kadın	634 (54.1)			
Potasyum (mmol/L)	(n=1171)	4.6 ± 0.4		3.3-6.1
Takip süresi (gün)	(n=1171)		938 (834)	366-2297
Albumin (g/dl)	(n=1162)	4.0 ± 0.4		1.9-4.9
CRP (mg/l)	(n=1030)		0.7 (1.5)	0-26.3
Eritrosit (10³/μL)	(n=1142)		1.3 (2.9)	0-663
Fosfor (mg/dl)	(n=1153)	3.8 ± 0.7		1.9-7.9
HbA1C (%)	(n=804)	6.5 ± 1.1		3.9-11.0
Ca (mg/dl)	(n=1167)	9.1 ± 0.5		6.0-11.4
Magnezyum (mg/dl)	(n=649)	1.9 ± 0.3		1.0-3.5
Sodyum (mmol/L)	(n=1170)	138 ± 2		124-147
Total protein (g/dl)	(n=1153)	1.0 ± 0.9		1.0-15.0
Spot idrarda protein/ kreatinin	(n=833)		0.7 (1.6)	0-60
Üre (mg/dl)	(n=1171)		76.8 (52.3)	25.8-252.1
Ürik asit (mg/dl)	(n=1165)		7.4 (2.0)	2.5-13.9

*Veriler normal dağılanlarda ort±ss, normal dağılmayan numerik verilerde median (IQR), kategorik değişkenlerde n(%) şeklinde ifade edildi

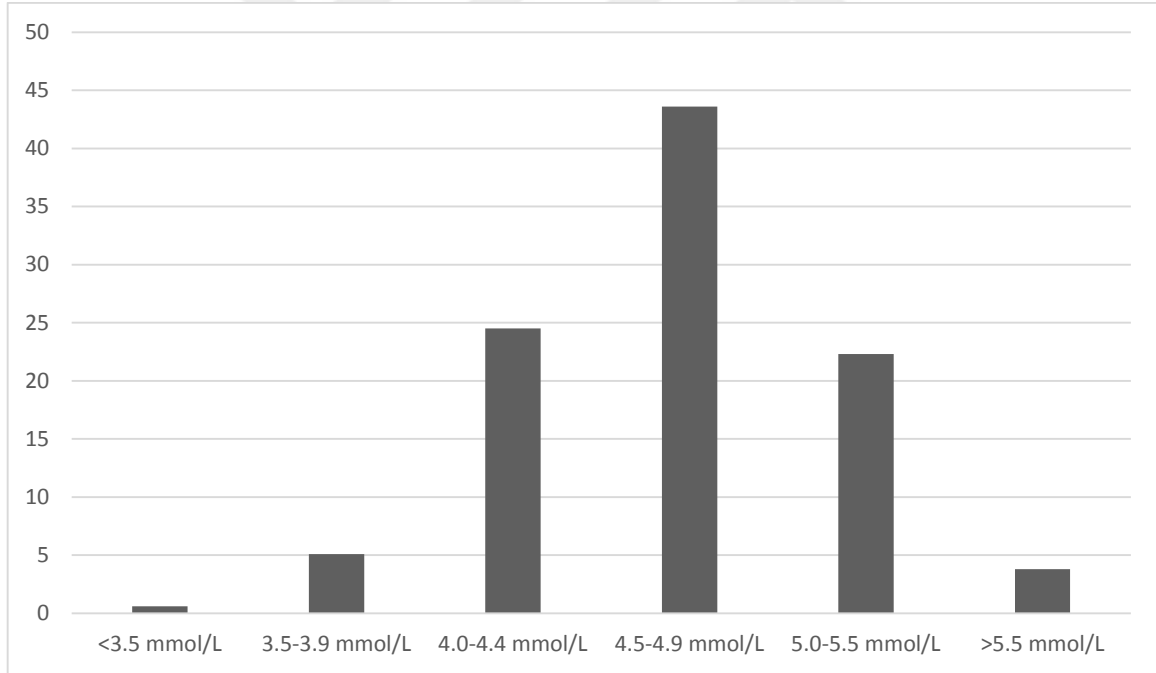
Hastaların çoğunda K⁺ seviyesi normal seviyede (%73.3), hastaların %26.1'inde hiperkalemi mevcuttu. Hastaların sadece %0.6'sında hipokalemi izlendi. K seviyesinde göre hastalar 6 gruba ayrıldı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların K seviyeleri ve grupları

K seviyesi	n (%)
Hipokalemi	7 (0.6)
Normokalemi	858 (73.3)
Hiperkalemi	306 (26.1)

K seviyesine göre gruplar	n (%)
Grup 1 (<3.5 mmol/L)	7 (0.6)
Grup 2 (3.5-3.9 mmol/L)	60 (5.1)
Grup 3 (4.0-4.4 mmol/L)	287 (24.5)
Grup 4 (4.5-4.9 mmol/L)	511 (43.6)
Grup 5 (5.0-5.5 mmol/L)	261 (22.3)
Grup 6 (>5.5 mmol/L)	45 (3.8)

K seviyesine göre oluşturulan gruplar şekil 3'te gösterildi.



Şekil 3. Hastaların K seviyelerine göre dağılımı

Hastaların %35.3'ü ACEi/ARB, %40.1'i diüretik, %30.9'u beta bloker, %48.2'si Ca kanal blokerü, %24'ü allopürinol kullanmaktaydı (Tablo 13).

Tablo 13. İlaç tedavilerinin dağılımı

İlaç	N (%)
ACEi/ARB	413 (35.3)
Diüretik	469 (40.1)
Tiyazid	111 (9.5)
Loop diüretik	296 (25.3)
K tutucu diüretik	122 (10.4)
Beta bloker	362 (30.9)
Ca kanal blokerü	565 (48.2)
N-dihidropiridin	143 (12.2)
Dihidropiridin	486 (41.5)
Allopürinol	281 (24.0)

*ACE; Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB; anjiyotensin reseptör blokeri

Hastalarda izlenen en sık komorbid hastalıklar sırasıyla DM (%36), HT (%33), anemiydi (%33) (Tablo 14).

Tablo 14. Komorbid hastalıklar

Hastalık	N (%)
DM	421 (36.0)
HT	387 (33.0)
Anemi	386 (33.0)
KKY	54 (4.6)
KAH	45 (3.8)
Nefrotik sendrom	9 (0.8)
Nefritik sendrom	4 (0.3)

Hastaların başvuru kreatinin seviyeleri 2.0 ± 0.9 mg/dl, takip sonrası son kreatinin seviyesi 2.5 ± 1.6 mg/dl'ydı. Hastalar kreatinin seviyeleri takipleri sırasında anlamlı azalma göstermişti ($p < 0.001$). CKD-EPI formülüyle değerlendirildiğinde hastaların başvuru GFR'si 35.9 ± 15.5 mL/min/1.73 m², son GFR'si 31.2 ± 17.3 mL/min/1.73 m², ortalama GFR'si 31.4 ± 15.6 mL/min/1.73 m²ydı. Kreatinin seviyelerine benzer şekilde GFR seviyeleri hastaların takipleri sırasında anlamlı derecede azalmıştı ($p < 0.001$).

Tablo 15. Hastaların kreatinin ve GFR değerleri

	Ort \pm SS	Min-max
Kreatinin (mg/dl)		
İlk kreatinin	2.0 ± 0.9	0.7-9.5
Son kreatinin	2.5 ± 1.6	0.7-11.8
Ortalama kreatinin	2.3 ± 1.2	0.7-8.7
GFR (mL/min/1.73 m²)		
İlk GFR (CKD-EPI)	35.9 ± 15.5	3.7-89.5
İlk GFR (MDRD)	36.9 ± 15.0	4.3-83.6
Son GFR (CKD-EPI)	31.2 ± 17.3	3.4-89.2
Son GFR (MDRD)	32.3 ± 16.9	3.7-86.7
Ort. GFR (CKD-EPI)	31.4 ± 15.6	4.5-87.5
Ort. GFR (MDRD)	32.5 ± 15.2	5.2-84.0

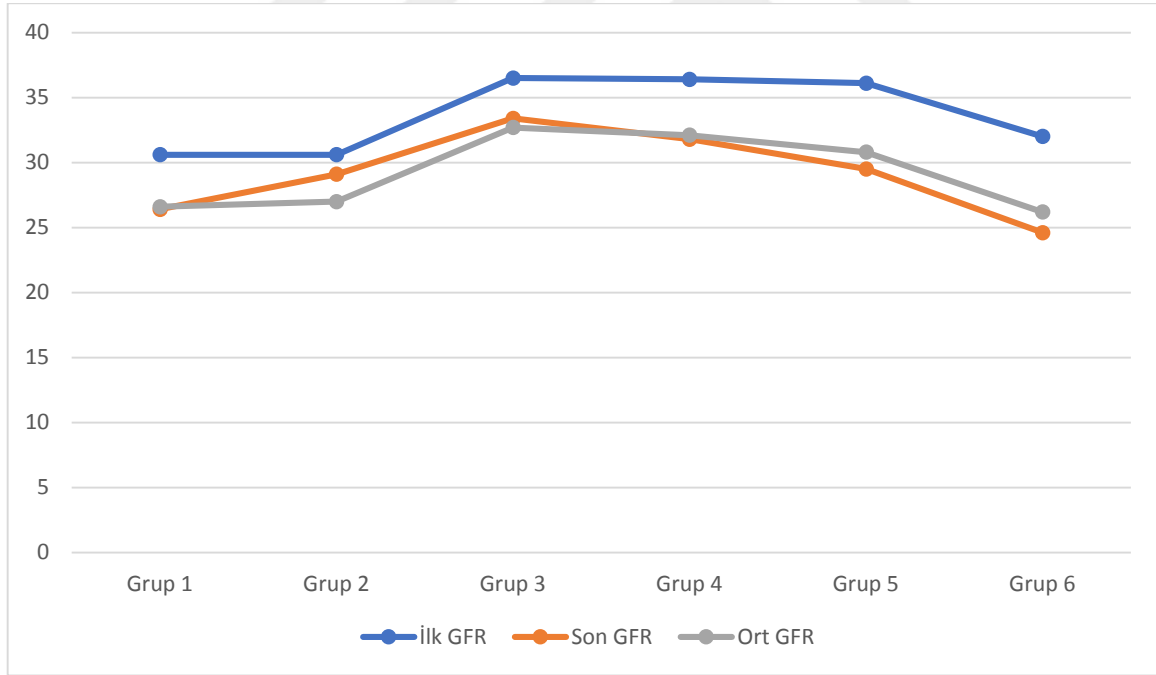
4.2. GFR VE K⁺ SEVİYESİ İLİŞKİSİ

K⁺ seviyelerine göre hastaların GFR değerlerinin değiştiği görüldü. Post-hoc analizlerde, ilk GFR değeri, grup 3'te grup 1'den fazlaydı. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Son GFR değeri, grup 3'te grup 6'dan, grup 4'te grup 6'dan fazlaydı. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Ortalama GFR değeri grup 3'te grup 6'dan fazlaydı. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 16. K⁺ seviyelerine göre GFR dağılımı

	İlk GFR (CKD-EPI)	Son GFR (CKD-EPI)	Ort. GFR (CKD-EPI)
Grup 1 <3.50 mmol/L	30.6 ± 11.6	26.4 ± 9.9	26.6 ± 7.2
Grup 2 3.50-3.99 mmol/L	30.6 ± 16.7	29.1 ± 19.3	27.0 ± 17.0
Grup 3 4.00-4.49 mmol/L	36.5 ± 16.4	33.4 ± 18.0	32.7 ± 16.7
Grup 4 4.50-4.99 mmol/L	36.4 ± 15.7	31.8 ± 17.3	32.1 ± 15.7
Grup 5 5.00-5.50 mmol/L	36.1 ± 13.9	29.5 ± 16.4	30.8 ± 14.2
Grup 6 >5.5 mmol/L	32.0 ± 14.1	24.6 ± 13.8	26.2 ± 12.7
p	0.037	0.008	0.016

*One_way ANOVA analizi



Şekil 4. Hastaların K⁺ seviyesine göre GFR dağılımı

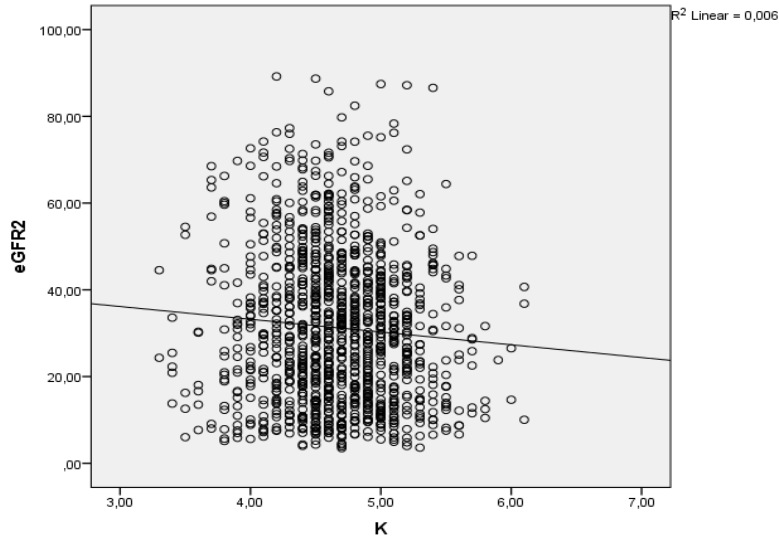
K⁺ seviyesi normokalemi, hipokalemi ve hiperkalemi şeklinde sınıflandırılarak GFR ilişkisine bakıldığında, sadece son GFR değerinin gruplar arasında değişim gösterdiği

($p=0.010$), ilk GFR ve ortalama GFR değerinin hipokalemi veya hiperkalemi varlığından etkilenmediği görüldü. Son GFR değeri normokalemisi olanlarda hiperkalemisi olanlardan daha yüksekti.

Tablo 17. K^+ seviyelerine göre GFR dağılımı

	İlk GFR (CKD-EPI)	Son GFR (CKD-EPI)	Ort. GFR (CKD-EPI)
Hipokalemi	30.6 ± 11.6	26.4 ± 9.9	26.6 ± 7.2
Normokalemi	36.0 ± 16.0	32.1 ± 17.7	31.9 ± 16.2
Hiperkalemi	35.5 ± 14.0	28.7 ± 16.1	30.1 ± 14.1
p	0.576	0.010	0.152

K^+ seviyesi hastaların son GFR'si ile negatif yönde korele bulundu ($r=0.016$, $p=0.016$). Bununla birlikte, K^+ seviyesinin hastaların ilk GFR'si ($p=0.469$) ve ort GFR'si ($p=0.604$) ile korele olmadığı görüldü.



Şekil 5. Hastaların son GFR'si ile K^+ seviyelerinin korelasyonu

4.3. GFR VE DİĞER FAKTÖRLERİN İLİŞKİSİ

Hastaların ilk GFR ($p<0.001$), son GFR ($p<0.001$) ve ort GFR'si ($p<0.001$) erkek hastalarda kadınlara kıyasla daha yüksekti.

ACEi/ARB kullanan hastaların ilk GFR ($p<0.001$), son GFR ($p<0.001$) ve ort GFR'si ($p<0.001$) kullanmayanlardan daha yüksekti. Ca kanal blokerü kullanan hastaların ilk GFR ($p<0.001$), son GFR ($p<0.001$) ve ort GFR'si ($p<0.001$) kullanmayanlardan daha düşüktü. Tiyazid kullanan hastaların ilk GFR'si ($p<0.001$) kullanmayanlardan yüksekken, son GFR ($p=0.550$) ve ort GFR ($p=0.156$) açısından farklılık izlenmedi. Loop diüretik kullanan hastaların ilk GFR ($p=0.621$), son GFR ($p=0.949$) ve ort GFR'si ($p=0.441$) kullanmayan hastalarla benzerdi. K^+ tutucu diüretik kullanan hastaların ilk GFR ($p=0.884$), son GFR ($p=0.755$) ve ort GFR'si ($p=0.379$) kullanmayan hastalarla benzerdi. Beta bloker kullanan hastaların ilk GFR ($p<0.001$), son GFR ($p<0.001$) ve ort GFR'si ($p<0.001$) kullanmayanlardan daha düşüktü. Allopürinol kullanan hastaların ilk GFR ($p<0.001$), son GFR ($p<0.001$) ve ort GFR'si ($p<0.001$) kullanmayanlardan daha düşüktü.

HT'si olan hastaların ilk GFR ($p=0.686$), son GFR ($p=0.530$) ve ort GFR'si ($p=0.191$) HT'u olmayan hastalarla benzerdi. DM'si olan hastaların son GFR ($p<0.001$) ve ort GFR'si ($p=0.003$) DM'si olmayanlardan daha düşükken, ilk GFR'si benzerdi ($p=0.397$). Anemisi olan hastaların son GFR ($p=0.042$) ve ort GFR'si ($p=0.010$) anemisi olmayanlardan daha düşükken, ilk GFR'si benzerdi ($p=0.141$). KKY'si olan hastaların ilk GFR ($p=0.809$), son GFR ($p=0.401$) ve ort GFR'si ($p=0.326$) KKY'si olmayan hastalarla benzerdi. KAH'ı olan hastaların ilk GFR ($p=0.925$), son GFR ($p=0.459$) ve ort GFR'si ($p=0.476$) KAH'ı olmayan hastalarla benzerdi. Nefrotik sendromu olan hastaların ilk GFR ($p=0.390$), son GFR ($p=0.802$) ve ort GFR'si ($p=0.226$) nefrotik sendrom'u olmayan hastalarla benzerdi. Nefritik sendromu olan hastaların ilk GFR ($p=0.164$), son GFR ($p=0.266$) ve ort GFR'si ($p=0.317$) nefritik sendrom'u olmayan hastalarla benzerdi.

Tablo 18. GFR ve ilişkili faktörler

		İlk GFR	Son GFR	Ort GFR
Cinsiyet	Kadın	33.5 ± 14.2	29.1 ± 16.6	29.2 ± 14.6
	Erkek	38.6 ± 16.5	33.7 ± 17.9	34.0 ± 16.4
		p	<0.001	<0.001
ACE/ARB	(+)	40.6 ± 15.6	33.7 ± 18.0	34.9 ± 16.2
	(-)	33.3 ± 14.8	29.9 ± 16.8	29.5 ± 15.0
		p	<0.001	<0.001
Ca kanal bloker	(+)	32.3 ± 14.8	26.7 ± 17.0	27.0 ± 15.0
	(-)	39.2 ± 15.4	35.4 ± 16.6	35.5 ± 15.1
		p	<0.001	<0.001
Tiyazid	(+)	39.7 ± 15.0	32.2 ± 17.4	33.4 ± 15.4
	(-)	35.5 ± 15.5	31.1 ± 17.3	31.2 ± 15.6
		p	0.005	0.156
Loop diüretik	(+)	35.5 ± 15.1	31.2 ± 17.3	30.8 ± 15.2
	(-)	36.0 ± 15.7	31.2 ± 17.3	31.6 ± 15.8
		p	0.621	0.441
K tutucu	(+)	36.1 ± 13.7	30.7 ± 15.7	30.2 ± 13.4
	(-)	35.8 ± 15.7	31.3 ± 17.5	31.6 ± 15.9
		p	0.884	0.379
Beta bloker	(+)	32.0 ± 14.8	25.9 ± 17.1	26.6 ± 15.1
	(-)	37.6 ± 15.5	33.6 ± 16.9	33.6 ± 15.4
		p	<0.001	<0.001
Allopürinol	(+)	33.2 ± 14.1	27.7 ± 15.5	28.2 ± 13.5
	(-)	36.7 ± 15.8	32.3 ± 17.7	32.4 ± 16.1
		p	0.001	<0.001
HT	(+)	35.6 ± 15.2	30.8 ± 17.8	30.6 ± 15.8
	(-)	36.0 ± 15.7	31.4 ± 17.1	31.8 ± 15.5
		p	0.686	0.191
DM	(+)	35.4 ± 14.6	28.9 ± 15.3	29.6 ± 13.9
	(-)	36.2 ± 16.0	32.5 ± 18.2	32.4 ± 16.4
		p	0.397	<0.001
Anemi	(+)	34.9 ± 14.4	29.7 ± 16.1	29.7 ± 14.5
	(-)	36.3 ± 16.0	31.9 ± 17.9	32.2 ± 16.1
		p	0.141	0.042
KKY	(+)	36.4 ± 13.8	29.3 ± 14.8	29.4 ± 14.0
	(-)	35.8 ± 15.6	31.3 ± 17.5	31.5 ± 15.7
		p	0.809	0.401
KAH	(+)	35.6 ± 13.8	29.3 ± 15.0	29.8 ± 14.2
	(-)	35.9 ± 15.6	31.3 ± 17.4	31.5 ± 15.7
		p	0.925	0.459
Nefrotik sendrom	(+)	31.4 ± 18.4	29.8 ± 21.5	25.1 ± 15.6
	(-)	35.9 ± 15.5	31.2 ± 17.3	31.5 ± 15.6
		p	0.390	0.802
Nefritik sendrom	(+)	46.7 ± 28.1	50.3 ± 28.0	39.2 ± 24.6
	(-)	35.8 ± 15.5	31.1 ± 17.3	31.4 ± 15.6
		p	0.164	0.266

4.4. GFR DÜŞÜŞÜ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Hastaların ilk GFR'si ile son GFR'si arasındaki median fark 4.3'tü. Hastaların %32.6'sında (n=382) GFR artış gösterirken, %66.4'ünde (n=777) GFR azalmış, %1'inde (n=12) değişmemiştir. GFR'nin artış gösterdiği hastalarda median GFR artışı 6.1, GFR azalan hastalarda ise median GFR azalışı 9.0'du.

GFR'si azalan hastalarda K seviyelerinin daha yüksek olduğu görüldü (p=0.002). K grupları arasında grup 2 sıklığı GFR'si azalmayan hastalarda daha sıkken (p=0.028), grup 5 sıklığı GFR'si azalanlarda daha sıkı (p=0.012). Ek olarak GFR'si azalan hastalarda hipokalemi sıklığı %0.5 (n=4), normokalemi sıklığı %71 (n=552), hiperkalemi sıklığı %28.4'tü (n=221). GFR'si azalmayan hastalarda hipokalemi sıklığı %0.8 (n=3), normokalemi sıklığı %77.7 (n=306), hiperkalemi sıklığı %21.6'tü (n=85). GFR'si azalan hastalarda normokalemi sıklığı daha az (p=0.028), hiperkalemi sıklığı daha fazlaydı (p=0.012).

Tablo 19. GFR azalan ve azalmayan hastalarda K seviyelerinin analizi

	GFR azalan N=777	GFR azalmayan N=394	p
K, ort ± ss	4.69 ± 0.44	4.60 ± 0.45	0.002^a
Grup 1, n (%)	4 (0.5)	3 (0.8)	0.605 ^b
Grup 2, n (%)	32 (4.1)	28 (7.1)	0.028^b
Grup 3, n (%)	188 (24.2)	99 (25.1)	0.726 ^b
Grup 4, n (%)	332 (42.7)	179 (45.4)	0.378 ^b
Grup 5, n (%)	190 (24.5)	71 (18.0)	0.012^b
Grup 6, n (%)	31 (4.0)	14 (3.6)	0.714 ^b

^a Student t testi

^b Ki-kare testi

GFR'si azalan ve azalmayan hastalar analiz edildiğinde, GFR'si azalan hastalarda takip süresi daha uzun (p<0.001), K seviyesi (p=0.002), P seviyesi (p<0.001), Mg seviyesi (p=0.018), üre (p<0.001) ve ürik asit (p=0.021) daha yüksek, albümin seviyesi (p=0.002), Ca seviyesi (p<0.001) daha düşüktü. GFR'si azalan hastalarda ACEi/ARB (p=0.020), Ca kanal bloker (p=0.018), B bloker kullanımı (p=0.012), DM (p=0.002) ve anemi (p=0.037) varlığı daha fazlaydı.

Tablo 20. Takip süresi içerisinde GFR'si azalanlar ve diğer hastaların karşılaştırması

	GFR azalan N=777	GFR azalmayan N=394	p
Yaş, med (IQR)	67 (15)	66 (17)	0.245 ^a
Takip süresi, med (IQR)	1004 (843)	827 (716)	<0.001 ^a
K, ort ± ss	4.69 ± 0.44	4.60 ± 0.45	0.002 ^b
Albumin, ort ± ss	3.9 ± 0.4	4.0 ± 0.4	0.002 ^b
CRP med (IQR)	0.7 (1.5)	0.7 (1.6)	0.880 ^a
Eritrosit med (IQR)	1.4 (2.9)	1.1 (2.9)	0.127 ^a
P ort ± ss	3.9 ± 0.7	3.6 ± 0.6	<0.001 ^b
HbA1C ort ± ss	6.5 ± 1.1	6.5 ± 1.2	0.349 ^b
Ca ort ± ss	9.1 ± 0.5	9.3 ± 0.5	<0.001 ^b
Mg ort ± ss	1.98 ± 0.32	1.92 ± 0.32	0.018 ^b
Na ort ± ss	138 ± 2	138 ± 2	0.423 ^b
Üre med (IQR)	85.5 (55.1)	63.8 (35.7)	<0.001 ^a
Ürik asit med (IQR)	7.5 (1.9)	7.3 (2)	0.021 ^a
Kadın Cinsiyet, n (%)	422 (54.3)	212 (53.8)	0.870 ^c
Erkek Cinsiyet, n (%)	355 (45.7)	182 (46.2)	0.870 ^c
ACE/ARB, n (%)	292 (37.6)	121 (30.7)	0.020 ^c
Ca kanal bloker, n (%)	394 (50.7)	171 (43.4)	0.018 ^c
Tiyazid, n (%)	79 (10.2)	32 (8.1)	0.259 ^c
Loop diüretik, n (%)	198 (25.5)	98 (24.9)	0.821 ^c
K tutucu diüretik, n (%)	80 (10.3)	42 (10.7)	0.847 ^c
B bloker, n (%)	259 (33.3)	103 (26.1)	0.012 ^c
Allopürinol, n (%)	196 (25.2)	85 (21.6)	0.167 ^c
HT, n (%)	257 (33.1)	130 (33)	0.978 ^c
DM, n (%)	303 (39)	118 (29.9)	0.002 ^c
Anemi, n (%)	272 (35)	114 (28.9)	0.037 ^c
KKY, n (%)	54 (4.6)	18 (4.6)	0.960 ^c
KAH, n (%)	28 (3.6)	17 (4.3)	0.550 ^c
Nefrotik sendrom, n (%)	6 (0.8)	3 (0.8)	0.984 ^c
Nefritik sendrom, n (%)	2 (0.3)	2 (0.5)	0.488 ^c

^a Mann-Whitney U testi

^b Student T testi

^c Ki-kare analizi

4.5. GFR DÜŞÜŞÜ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN REGRESYON ANALİZİ

Çok değişkenli analizlerde GFR ile ilişkilendirilen K grup 5 ve grup 2, albumin, fosfor, Ca, üre, ürik asit, Ca kanal bloker, B bloker, ACE/ARB kullanımı, anemi ve DM varlığı regresyon analizine dahil edildi. Diğer bağımsız değişkenlerle korelasyon göstermesi nedeniyle ürik asit ve fosfor analizlerden dışlandı. Oluşturulan regresyon modelinin uyumlu olduğu görüldü ($X^2=107,992$, $p<0,001$).

Regresyon analizinde, K grup 2'nin GFR azalma riskini 0.516 kat azalttığı ($p=0.025$), grup 5'in ise 1.429 kat arttırdığı görüldü ($p=0.030$). Ek olarak Ca seviyelerindeki azalmanın GFR düşüşünü 0.610 kat azalttığı ($p=0.002$), üre seviyelerindeki artışın ise 1.014 kat azalttığı görüldü ($p<0,001$). ACEi/ARB kullanan hastalarda GFR azalması 1.640 kat daha fazlaydı ($p=0.001$). Oluşturulan modelde, albumin, B bloker, Ca kanal bloker kullanımı, DM ve anemi varlığı ise GFR düşüşünde etkisiz bulundu.

Tablo 21. GFR azalmasına etki eden faktörlerin analizi

Faktör	B	p	OR	%95 GA
K grup 2	-0.662	0.025	0.516	0.289-0.920
K grup 5	0.357	0.030	1.429	1.035-1.974
Albumin	0.359	0.070	1.432	0.971-2.112
Ca	-0.494	0.002	0.610	0.449-0.829
Üre	0.014	<0.001	1.014	1.010-1.019
ACE/ARB	0.495	0.001	1.640	1.241-2.168
B bloker	0.127	0.404	1.135	0.843-1.529
Ca kanal bloker	-0.038	0.787	0.963	0.730-1.269
DM	0.197	0.164	1.217	0.923-1.606
Anemi	0.180	0.206	1.197	0.906-1.582

* Binary Lojistik Regresyon analizi

** B; beta, OR; odds ratio, GA; güven aralığı

K seviyeleri normokalemi, hipokalemi ve hiperkalemi şeklinde sınıflandırılarak oluşturulan regresyon modeline normokaleminin GFR azalmasıyla ilişkilendirilmemesi, hipokalemi ve hiperkalemi arasında korelasyon izlenmesi nedeniyle sadece hiperkalemi dahil

edildi. Oluşturulan regresyon modelinin anlamlı olduğu görüldü ($X^2=102.767$, $p<0,001$). Regresyon analizinde, GFR azalışını hiperkaleminin 1.446 kat, albümin düşüklüğünün 1.508 kat, üre yüksekliğinin 1.014 kat, ACEi/ARB kullanımının 1.666 kat arttırdığı, Ca yüksekliğinin 0.606 kat azalttığı görüldü. B bloker, Ca kanal blokerü kullanımı, DM ve anemi varlığı ise GFR azalmasında etkili değildi.

Tablo 22. GFR azalmasına etki eden faktörlerin analizi

Faktör	B	p	OR	%95 GA
Hiperkalemi	2.769	0.017	1.446	1.068-1.958
Albumin	0.410	0.036	1.508	1.026-2.215
Ca	-0.500	0.001	0.606	0.447-0.824
Üre	0.014	<0.001	1.014	1.009-1.018
ACE/ARB	0.510	<0.001	1.666	1.261-2.200
B bloker	0.119	0.432	1.126	0.837-1.516
Ca kanal bloker	-0.073	0.603	0.930	0.706-1.224
DM	0.221	0.116	1.247	0.947-1.643
Anemi	0.166	0.241	1.181	0.894-1.558

* Binary Lojistik Regresyon analizi

** B; beta, OR; odds ratio, GA; güven aralığı

GFR azalışı ile ilişkili olduğu gösterilen albümin, Ca, üre, ACEi/ARB, B bloker, Ca kanal bloker,, DM ve anemiye göre düzeltme yapıldığında Grup 2 ve grup 5 seviyelerinin tek başına GFR düşüşünde bağımsız belirleyici olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.035$, $p=0.036$). Benzer şekilde, K^+ seviyesi hiperkalemi olarak analize dahil edildiğinde, hiperkaleminin diğer faktörlere göre düzeltilmiş GFR düşüşünde bağımsız belirleyici olduğu görüldü ($p=0.022$).

Tablo 23. GFR düşüşü ve K ilişkisinin düzeltilmiş regresyon analizi

Faktör	B	p	OR	%95 GA
K grup 2	-0.532	0.035	0.626	0.534-0.734
K grup 5	0.257	0.036	1.219	1.048-1.451
Hiperkalemi	2.142	0.022	1.312	1.101-1.813

* Albümin, Ca, üre, ACE/ARB, B bloker, Ca kanal bloker,, DM ve anemiye göre düzeltilmiş regresyon analizi

* Binary Lojistik Regresyon analizi

** B; beta, OR; odds ratio, GA; güven aralığı

5. TARTIŞMA

Potasyum homeostazisinde böbrekler önerimli rol oynamaktadır. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda potasyum seviyesindeki bozukluklar böbreklerin potasyum seviyelerinin idamesindeki önemini yansıtmaktadır (118, 119). Kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığında hem hiperkalemi hem de hipokalemi görülebilmektedir (120). Hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda hiperkalemi daha önce mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (121, 122). Benzer şekilde hipokaleminin de mortaliteyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Hipokalemi sadece potasyumun elektrofizyolojik etkileri nedeni ile değil, aynı zamanda nutrisyonel durumun kötü oluşuyla mortaliteye aracılık ettiği bildirilmiştir (123).

Potasyum seviyeleri özellikle son dönem böbrek yetmezliğinde incelenmiş olup, farklı kronik böbrek yetmezliği evrelerinde veya diyaliz tedavisi altında olmayan kronik böbrek hastalarında çok az sayıda çalışmada incelenmiştir. 2009 yılında Einhorn ve ark'ı (124) tarafından yapılan çalışmada 70 binden fazla KBH hastasında hiperkaleminin KBH olmayanlardan daha sık olduğu ifade edilmiştir. Ancak farklı potasyum seviyelerinin diyalize girmeyen KBH hastaları ile ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda bu nedenle son dönem böbrek hastalığı haricindeki KBH hastalarında farklı potasyum seviyelerinin GFR ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın ilk dikkat çeken bulgusu, takipler sırasında GFR'si azalan hastalarda K seviyelerinin daha yüksek olmasıydı. Ek olarak regresyon analizinde, KBH hastalarında potasyum seviyeleri 3,50-3,99 mmol/l olmasının GFR azalmasına karşı koruyucu olduğu, potasyum seviyelerinin 5,00-5,50 mmol/l arasında olmasının ise GFR azalmasında belirleyici arttırdığı görüldü. Benzer şekilde regresyon analizinde hiperkalemi varlığında GFR azalmasının 1,446 kat arttığı izlendi. GFR azalışı ile ilişkilendirilen faktörlere göre düzeltme yapıldığında 3,50-3,99 mmol/l potasyum seviyelerinin GFR azalması karşısında, 5,00-5,50 mmol/l potasyum seviyelerinin GFR azalması yönünde bağımsız belirleyici olduğu görüldü. Hipokalemi ise GFR azalışıyla ilişkilendirilmedi. Çalışmamızda bildiğimiz kadarıyla ilk defa diyaliz tedavisi altında olmayan KBH hastalarında farklı potasyum seviyelerinin GFR azalmasındaki rolü incelenmiştir.

Özellikle yüksek potasyum seviyeleri hakkındaki bulgularımızı destekleyen çalışmalar mevcuttu. Nakhoul ve ark'ı (16) tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada GFR değeri 60 ml/dk/1.73m² altında olan yaklaşık 36.000 hastada çalışmamıza benzer şekilde potasyum seviyelerinin 5.0 mmol/l üzerinde olması daha düşük GFR ile ilişkilendirilmiştir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak serum potasyum seviyelerinin 3,5 mmol/l'nin altında olması da düşük GFR ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda düşük potasyum değerleri için böyle bir ilişki gösterilememiştir. Dahil edilen hastalar arasında, potasyum seviyeleri sadece 7 hastada 3.5 mmol/l altında olduğu için bu ilişki gösterilememiş olabilir.

Korgaonkar ve ark'ı (15) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada 820 KBH hastası değerlendirilmiş, yüksek serum potasyum seviyelerinin düşük GFR için belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Takaichi ve ark'ı (125) tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada diyaliz hastaları haricindeki 9,196 hasta değerlendirilmiş, GFR azalması ile potasyum seviyelerinin 5 mEq/l üzerinde olması ilişkilendirilmiştir. Hsieh ve ark'ı (126) tarafından 2011 yılında yapılan kesitsel çalışmada 531 evre 3-5 KBH hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada potasyum seviyelerinin KBH evresi arttıkça artma eğilimde olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular yüksek potasyum seviyelerinde GFR'nin düşme eğiliminde olduğunu desteklemektedir.

Potasyum dengesinde nefronların potasyum atılımı önemlidir, renal fonksiyonlar azaldıkça fonksiyone nefronlardan dengeyi korumak için potasyum atılımı artmaktadır, ancak renal fonksiyonların ileri derecede kaybı ile bu denge korunamamaktadır. Meydana gelen hiperkalemi aldosteron sekresyonunu uyarmaktadır (127). Bu şekilde potasyum atılımı arttırılmaktadır, ancak böbrek hasarı ilerledikçe progresif nefron kaybı nedeniyle potasyum atılımı istenen seviyeye ulaşmamakta ve serum potasyum seviyeleri de artış göstermektedir (125).

Çalışmamızda gösterilememiş olmasına rağmen hipokaleminin renal hastalık progresyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür. Deneysel çalışmalarda kronik hipokaleminin renal inflamasyon ve renin-anjiyotensin aldosteron sistem aktivasyonu aracılığıyla renal fibrozise neden olduğu bildirilmiştir (128-130). Klinik çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda hipokalemi son dönem böbrek yetmezliğine progresyonla ilişkilendirilirken, bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (15, 131). Çalışmamızda ise muhtemelen mutlak hipokalemisi olan hasta sayısının oldukça az (n=7) olması nedeniyle hipokalemi ile GFR azalması ilişkilendirilememiştir.

Wang ve ark'ı tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada 2500 evre 1-4 KBH hastası değerlendirilmiş, hastaların median 2.7 yıl takip edildiği çalışmada, yüksek potasyum seviyelerinde GFR'nin daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da potasyum seviyelerinin son GFR değeri ile ters yönde korele olması bu bulguyla örtüşmekteydi. Wang çalışmasında potasyum seviyelerini <3,5 mEq/l, 3,5-4,0 mEq/l, 4,0-4,5 mEq/l, 4,5-5,0 mEq/l, >5 mEq/l şeklinde gruplara ayırmış, potasyum seviyesi 3,5-4,0 mEq/l aralığındaki hasta sayısının KBH evresi arttıkça azaldığını, potasyum seviyesi >5 mEq/l olan hasta oranının ise arttığını ifade etmiştir. Çalışmada farklı potasyum seviyelerinin son dönem böbrek yetmezliği ve hızlı renal progresyon (GFR'de 20 percentil azalma) üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada potasyum seviyesi <3,5 mEq/l olanlarda ESRD riski 1,82 kat, 3,5-4,0 mEq/l olanlarda 1,67 kat, potasyum seviyesi >5 mEq/l olanlarda 1,60 kat arttığı görülmüştür. Hızlı renal progresyonda ise sadece potasyum seviyesi <3,5 mEq/l olanların belirleyici (1,69 kat) olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hızlı renal progresyonda belirleyici olan diğer faktörler arasında diyabet, proteinüri, kan basıncı, fosfor, HbA1c, hemoglobin ve albümin seviyesi yer almaktaydı.

Korgaonkar ve ark'ı (15) tarafından yapılan çalışmada 820 KBH hastası değerlendirilmiştir, hastaların ortalama 2,6 yıl takip edildiği çalışmada hipokaleminin (<4,0 mmol/l) diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında son dönem böbrek yetmezliği ve mortalite için belirleyici olduğu, hiperkaleminin (>5,5 mmol/l) ise olmadığı görülmüştür. Çalışmalar arasındaki farklılıkta, çalışmamızda mortalite ve son dönem böbrek yetmezliğinin değerlendirilmemesi ve farklı potasyum seviyelerinin kullanılması (<3,5 mmol/l & <4 mmol/l) suçlanabilir.

GFR'si azalan ve azalmayan hastalar analiz edildiğinde, GFR'si azalan hastalarda takip süresi daha uzun ($p<0.001$), P seviyesi ($p<0.001$), Mg seviyesi ($p=0.018$), üre ($p<0.001$) ve ürik asit ($p=0.021$) daha yüksek, albümin seviyesi ($p=0.002$), Ca seviyesi ($p<0.001$) daha düşüktü. GFR'si azalan hastalarda ACEi/ARB ($p=0.020$), Ca kanal bloker ($p=0.018$), B bloker kullanımı ($p=0.012$), DM ($p=0.002$) ve anemi ($p=0.037$) varlığı daha fazlaydı. Regresyon analizinde ise, potasyum seviyelerinin haricinde Ca seviyelerinin düşüşü, üre yüksekliği ve ACE/ARB kullanımının GFR azalmasında belirleyici olduğu görüldü.

KBH'da GFR kaybını önlemek için kan basıncı ve proteinürinin kontrol altına alınması gerekmektedir. Bu nedenle ACEi/ARB özellikle erken dönem KBH hastalarında kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan randomize, kontrollü, büyük çalışmalarda (SHARP, EVOLVE, BEACON) ACE/ARB'lerin erken evre KBH hastalarındaki faydaları gösterilmiştir

(132-134). Benzer şekilde Ca kanal blokerlerinin KBH hastalarında, proteinüriyi azalttığı, mortaliteyi geriletmediği, kan basıncı üzerinde olumlu etkileri olduğu daha önce çok sayıda çalışmada bildirilmiştir (135-137). KBH hastalarında, son rehberler hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek olarak ACEi/ARB'yi önermesine rağmen, KBH patogenezinde sempatik sinir sistem aktivasyonu nedeniyle renal disfonksiyonun artış gösterdiği, bu nedenle beta blokerlerin de KBH tedavisi içerisinde yer aldığı belirtilmiştir (138, 139). Çalışmamızda GFR'si azalan hastalarda ACE/ARB, beta bloker ve Ca kanal bloker kullanım sıklığının fazla görülmesinde, beklendiği üzere bu hastalara daha fazla reçete edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

KBH süresince P, üre, ürik asit seviyelerinin artış göstermesi beklenmektedir. KBH durumunda böbrekler fosfor atılımı yapamadığı için pozitif fosfor dengesi oluşmaktadır (140). Benzer şekilde ürik asit böbrekler aracılığıyla atıldığı için KBH hastalarında seviyesi yükselmektedir (141). P ve ürik asit yönündeki bulgularımız da bu yöndeydi.

Magnezyum (Mg) seviyelerinin yükselmesi ile KBH hastalarında sağkalımın artış gösterdiği daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir (142). Bu nedenle kliniğimizde KBH hastalarına Mg takviyesi önerilmektedir. Oral takviye yapıldığı için Mg seviyeleri daha yüksek çıkmış olabilir. Ancak çalışmamızda hastaların Mg takviyesi kullanıp kullanmadığı kaydedilmemiştir.

Çalışmamızda albümin seviyeleri GFR'si azalan hastalarda daha düşük izlenmiştir. Albumin seviyelerindeki azalmanın KBH hastalarında mortaliteyi arttırdığı uzun zamandır bilinmektedir. Bu ilişkide özellikle albuminüri nedeniyle kaybın olması, negatif akut faz reaktanı olması, eşlik eden karaciğer hastalığı nedeniyle üretimin azalması suçlanmıştır. Lang ve ark'ı (143) tarafından yakın zamanda yapılan çalışmada, mortalite haricinde albümin seviyesindeki düşüklük GFR azalmasıyla da ilişkilendirilmiştir.

Böbrekler Ca döngüsünde önemli rol oynamaktadır. KBH sürecinde fibroblast growth factor-23 ve paratiroid hormon yükselmekte, 1.25 dihidroksivitamin D ve Ca seviyesi azalmakta, fosfor seviyesi artmaktadır. Bozulan kemik mineral dansitesi nedeniyle KBH hastalarında kırık riski de artış göstermektedir (144). Çalışmamızda GFR'si azalan hastalarda Ca seviyesindeki düşüş daha fazlaydı. Buna ek olarak, Ca seviyelerindeki azalmanın GFR azalmasında belirleyici olduğu görüldü. Janmaat ve ark'ı tarafından oldukça yakın bir zamanda yapılan çalışmada, bulgularımıza benzer şekilde KBH hastalarında düşük serum kalsiyum seviyelerinin KBH progresyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (145).

Çalışmamızda mutlak hipokalemi sıklığı %0,6, hipokalemi sıklığı %5,7 hiperkalemi sıklığı %26,1, mutlak hiperkalemi sıklığı %3,8 bulundu. Literatürde benzer sonuçlar daha önce bildirilmiştir.

Thomsen ve ark'ı (146) tarafından 2017 yılında Danimarka'da yapılan toplum tabanlı çalışmada yeni tanı almış 157.766 KBH hastasında hiperkalemi sıklığı %28 bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca KBH evresi arttıkça hiperkalemi sıklığının artış gösterdiği ifade edilmiştir.

Nakhoul ve ark'ı (16) tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada evre III ve evre IV KBH hastalarında hipokalemi ve hiperkalemi sıklıkları sırasıyla %3 ve %11 bildirilmiştir.

KBH hastalarında hiperkalemi sıklığı incelenen popülasyona, hiperkalemi için tanımlanan eşik değerlere (>5 mmol/l & >5,5 mmol/l), dahil edilen KBH evrelerine (evre I, II, III, IV veya V) hasta takip sürelerinin değişimine bağlı olarak literatürde %8 ila %73 arasında değişmektedir (147).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, bulgularımıza benzer şekilde mutlak hiperkalemi sıklığı %3-8 arasında, mutlak hipokalemi sıklığı %1-3 arasında bildirilmiştir (15, 16, 148, 149).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Birincisi, çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı kısmen azdı. Çalışmamızda hiperkalemi GFR azalmasıyla ilişkilendirilirken, hipokalemi ise GFR azalışıyla ilişkilendirilmedi, özellikle mutlak hipokalemisi olan hasta sayısının az olması hipokalemi veya düşük potasyum seviyeleriyle GFR azalması arasındaki ilişkiyi maskeleyebilir. İkincisi, çalışmamız retrospektif özellikte olduğu için, retrospektif çalışmanın tüm kısıtlılıklarını içermekteydi. Hasta sayısının daha çok olduğu, prospektif dizaynda olan, uzun hasta takip sürelerine sahip çalışmalarla bu kısıtlılıklar giderilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda KBH hastalarında, farklı potasyum seviyelerinin GFR azalması üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. GFR azalan hastalarda potasyum, fosfor, magnezyum, üre, ürik asit seviyelerinin daha yüksek olduğu, takip süresinin daha uzun olduğu, albümin seviyelerinin daha düşük olduğu, kalsiyum seviyelerinin daha düşük olduğu görüldü. Regresyon analizinde 3,50-3,99 mmol/l potasyum seviyelerinin GFR azalmasına karşı koruyucu olduğu, 5,00-5,50 mmol/l potasyum seviyelerinin arasında olmasının ise GFR azalmasında belirleyici arttırdığı görüldü. Klinik potasyum seviyelerine göre analiz edildiğinde, hiperkaleminin de GFR azalmasında etkili olduğu görüldü. Ek olarak kalsiyum seviyesinin düşük olması, üre yüksekliği, ACE/ARB, Beta bloker, kalsiyum kanal bloker kullanımının GFR düşüşünde belirleyici olduğu görüldü. GFR düşüşü ile ilişkili olan faktörlere göre düzeltme yapıldığında, 3,50-3,99 mmol/l potasyum seviyelerinin GFR azalmasını 0,626 kat azalttığı, 5,00-5,50 mmol/l potasyum seviyelerinin GFR azalmasını 1,219 kat arttırdığı veya hiperkaleminin 1.312 kat arttırdığı görüldü.

KBH hastaların önemli bir kısmında daha üst evrelere ve nihai olarak son dönem böbrek yetmezliğine progrese olmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği ile birlikte özellikle kardiyovasküler komorbiditelere bağlı mortalite oranı belirgin derecede artış göstermektedir. Bu nedenle progresyonun tahmin edilmesi önemlidir. Bulgularımız, potasyum seviyeleri 5,00-5,50 mmol/l veya hiperkalemisi olan hastalarda progresyon ön görülerek gerekli önlemlerin progresyon öncesinde alınması gerektiğine işaret etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
2. USRDS 2017 annual data report: US Renal Data System; 2017 [Available from: <https://www.usrds.org/2017/view/Default.aspx>].
3. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117.
4. Patel UD, Young EW, Ojo AO, Hayward RA. CKD progression and mortality among older patients with diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(3):406-14.
5. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2034-47.
6. Workeneh BT, Mitch WE. Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and the Influence of Dietary Protein. 2013. In: Seldin and Giebisch's *The Kidney* [Internet]. Elsevier; [3021-72].
7. Lingappa VR. Renal Disease. 2003. In: *Pathophysiology of Disease* [Internet]. McGrawHill; [444-70].
8. Koeppen BM, Stanton BA. Potassium, Calcium, and Phosphate Homeostasis. 2018. In: *Berne & Levy Physiology* [Internet]. Elsevier; [647-69].
9. Chang AR, Sang Y, Leddy J, Yahya T, Kirchner HL, Inker LA, et al. Antihypertensive Medications and the Prevalence of Hyperkalemia in a Large Health System. *Hypertension*. 2016;67(6):1181-8.
10. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf*. 2014;37(9):677-92.
11. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*. 2006;48(2):219-24.
12. Cavanaugh KL, İkizler TA. Chronic Kidney Disease. In: Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG, editors. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*: Saunders; 2016. p. 363-70.
13. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, Turban S, Anderson JE, Kovesdy CP. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(1):c8-16.

14. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1156-62.
15. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2010;5(5):762-9.
16. Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, Jolly SE, Schold JD, Nally JV, Jr., et al. Serum Potassium, End-Stage Renal Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2015;41(6):456-63.
17. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):90-100.
18. Gartner LP. Urinary System. In: Gartner LP, editor. *Textbook of Histology*: Elsevier; 2017. p. 499-527.
19. Fenton RA, Praetorius J. Anatomy of Kidney. 2016. In: Brenner and Rector's the Kidney [Internet]. Elsevier; [42-82].
20. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015;372(3):211-21.
21. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(3):377-84.
22. Knoll GA, Sahgal A, Nair RC, Graham J, van Walraven C, Burns KD. Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med.* 2002;112(2):110-4.
23. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Leung CB, Chung KY, Law MC, et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patients: prevalence and prognostic implication. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(1):128-35.
24. Coca SG, Perazella MA, Buller GK. The cardiovascular implications of hypokalemia. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(2):233-47.
25. Alderman MH, Piller LB, Ford CE, Probstfield JL, Oparil S, Cushman WC, et al. Clinical significance of incident hypokalemia and hyperkalemia in treated hypertensive patients in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension.* 2012;59(5):926-33.

26. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, Caumont-Prim A, Allard J, Desport E, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(2):468-75.
27. Hwang JC, Wang CT, Chen CA, Chen HC. Hypokalemia is associated with increased mortality rate in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2011;32(4):254-61.
28. Clausen T. Clinical and therapeutic significance of the Na⁺,K⁺ pump*. *Clin Sci (Lond)*. 1998;95(1):3-17.
29. Yaqoob MM, McCafferty K. Water, electrolytes and acid–base balance. 2017. In: Kumar and Clark's Clinical Medicine [Internet]. Elsevier; [149-81].
30. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
31. Group KDIGOKCW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl*. 2013;3:1-150.
32. Hughson M, Farris AB, 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003;63(6):2113-22.
33. Neugarten J, Kasiske B, Silbiger SR, Nyengaard JR. Effects of sex on renal structure. *Nephron*. 2002;90(2):139-44.
34. Daugirdas JT, Meyer K, Greene T, Butler RS, Poggio ED. Scaling of measured glomerular filtration rate in kidney donor candidates by anthropometric estimates of body surface area, body water, metabolic rate, or liver size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1575-83.
35. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int*. 2009;75(10):1079-87.
36. Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyren O, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):863-70.
37. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006;69(2):375-82.
38. Sullivan JC. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(4):R1220-6.

39. Kottgen A, Glazer NL, Dehghan A, Hwang SJ, Katz R, Li M, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2009;41(6):712-7.
40. Freedman BI, Satko SG. Genes and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000;9(3):273-7.
41. Bergman S, Key BO, Kirk KA, Warnock DG, Rostant SG. Kidney disease in the first-degree relatives of African-Americans with hypertensive end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(3):341-6.
42. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2008;40(10):1175-84.
43. Behar DM, Rosset S, Tzur S, Selig S, Yudkovsky G, Bercovici S, et al. African ancestry allelic variation at the MYH9 gene contributes to increased susceptibility to non-diabetic end-stage kidney disease in Hispanic Americans. *Hum Mol Genet.* 2010;19(9):1816-27.
44. Nelson GW, Freedman BI, Bowden DW, Langefeld CD, An P, Hicks PJ, et al. Dense mapping of MYH9 localizes the strongest kidney disease associations to the region of introns 13 to 15. *Hum Mol Genet.* 2010;19(9):1805-15.
45. Pattaro C, Teumer A, Gorski M, Chu AY, Li M, Mijatovic V, et al. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant for kidney function. *Nat Commun.* 2016;7:10023.
46. Byrne C, Nedelman J, Luke RG. Race, socioeconomic status, and the development of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(1):16-22.
47. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Race and end-stage renal disease. Socioeconomic status and access to health care as mediating factors. *Arch Intern Med.* 1995;155(11):1201-8.
48. Young EW, Mauger EA, Jiang KH, Port FK, Wolfe RA. Socioeconomic status and end-stage renal disease in the United States. *Kidney Int.* 1994;45(3):907-11.
49. Krop JS, Coresh J, Chambless LE, Shahar E, Watson RL, Szklo M, et al. A community-based study of explanatory factors for the excess risk for early renal function decline in blacks vs whites with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med.* 1999;159(15):1777-83.
50. Murphy SL, Mathews TJ, Martin JA, Minkovitz CS, Strobino DM. Annual Summary of Vital Statistics: 2013-2014. *Pediatrics.* 2017;139(6).

51. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013;382(9888):273-83.
52. Hsu CW, Yamamoto KT, Henry RK, De Roos AJ, Flynn JT. Prenatal risk factors for childhood CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2105-11.
53. Hertz RP, Unger AN, Cornell JA, Saunders E. Racial disparities in hypertension prevalence, awareness, and management. *Arch Intern Med*. 2005;165(18):2098-104.
54. McBean AM, Li S, Gilbertson DT, Collins AJ. Differences in diabetes prevalence, incidence, and mortality among the elderly of four racial/ethnic groups: whites, blacks, hispanics, and asians. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2317-24.
55. Drukker A. Oligonephropathy: from a rare childhood disorder to a possible health problem in the adult. *Isr Med Assoc J*. 2002;4(3):191-5.
56. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int*. 2000;58(2):770-3.
57. Lackland DT, Egan BM, Fan ZJ, Syddall HE. Low birth weight contributes to the excess prevalence of end-stage renal disease in African Americans. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3(1):29-31.
58. Mitch WE. Chronic Kidney Disease. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman-Cecil Medicine*, 25th Edition: Saunders; 2016. p. 833-41.
59. Balogun RA, Abdel-Rahman EM, Balogun SA. *Chronic Kidney Disease : Signs/symptoms, Management Options and Potential Complications*. Nova Biomedical; 2014. p. 249-62.
60. Singh A, Levy J, Pusey C. Chronic kidney disease. 2013. In: *Fast Facts: Renal Disorders [Internet]*. Health Press Limited; [41-57].
61. Bennett MR, Devarajan P. Characteristics of an Ideal Biomarker of Kidney 2017. In: *Biomarkers of Kidney Disease [Internet]*. Elsevier; [1-20].
62. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-54.
63. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-9.

64. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
65. Quarles LD, Evenopel P. Bone and Mineral Disorders in Chronic Kidney Disease. 2018. In: *Primer on Kidney Diseases* [Internet]. Elsevier; [493-505].
66. Wish JB. Anemia and Other Hematologic Complications of Chronic Kidney Disease. 2018. In: *Primer on Kidney Diseases* [Internet]. Elsevier; [515-25].
67. Weiner DE, Sarnak MJ. Cardiac Function and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. 2018. In: *Primer on Kidney Diseases* [Internet]. Elsevier; [506-14].
68. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017.
69. Bernhard J, Beaufriere B, Laville M, Fouque D. Adaptive response to a low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(6):1249-54.
70. Mullins BP, Kramer CJ, Bartel BJ, Catlin JS, Gilder RE. Comparison of the Nephrotoxicity of Vancomycin in Combination With Cefepime, Meropenem, or Piperacillin/Tazobactam: A Prospective, Multicenter Study. *Ann Pharmacother*. 2018;1060028018757497.
71. Gallardo-Godoy A, Muldoon C, Becker B, Elliott AG, Lash LH, Huang JX, et al. Activity and Predicted Nephrotoxicity of Synthetic Antibiotics Based on Polymyxin B. *J Med Chem*. 2016;59(3):1068-77.
72. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(11):2015-25.
73. Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, Fontana A, Santangelo A, Tari DU, et al. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122899.
74. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):285-91.
75. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354(2):131-40.
76. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.

77. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1456-62.
78. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):73-87.
79. Drawz PE, Rosenberg ME. Slowing progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(4):372-6.
80. Ahuja TS, Freeman D, Jr., Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M, Memon A. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol.* 2000;20(4):268-72.
81. Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30 Suppl 1:3-7.
82. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases.* 2014;2(10):488-96.
83. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(2):75-84.
84. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(4):193-202.
85. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF, Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2854-9.
86. Nimkarn S, New MI. Steroid 11beta- hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(3):96-9.
87. Al Shibli A, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. *World J Methodol.* 2015;5(2):55-61.
88. Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:219-30.
89. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):488-98.
90. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. Hypokalemia. 2010. In: *Fluid, Electrolyte and Acid Based Physiology* [Internet]. Saunders; [460-511].

91. McGill CR, Fulgoni VL, 3rd, DiRienzo D, Huth PJ, Kurilich AC, Miller GD. Contribution of dairy products to dietary potassium intake in the United States population. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(1):44-50.
92. Falcone C, Compostella L, Camardo A, Truong LVS, Centofanti F. Hypokalemia during antibiotic treatment for bone and joint infections. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017.
93. Goldberger AL, Goldberger ZD, Shvilkin A. Drug Effects, Electrolyte Abnormalities, and Metabolic Disturbances. 2018. In: *Goldberger's Clinical Electrocardiography* [Internet]. Elsevier; [104-13].
94. Stroobandt RX, Barold SS, Sinnaeve AF. Electrolyte Abnormalities. 2015. In: *ECG from Basics to Essentials: Step by Step* [Internet]. Wiley Blackwell; [327-32].
95. Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(12):3471-7.
96. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):155-61.
97. Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron.* 2002;92 Suppl 1:28-32.
98. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2649-52.
99. Johnson CM, Hughes KM. Pseudohyperkalemia secondary to postsplenectomy thrombocytosis. *Am Surg.* 2001;67(2):168-70.
100. Kintzel PE, Scott WL. Pseudohyperkalemia in a patient with chronic lymphoblastic leukemia and tumor lysis syndrome. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(4):432-5.
101. Owens H, Siparsky G, Bajaj L, Hampers LC. Correction of factitious hyperkalemia in hemolyzed specimens. *Am J Emerg Med.* 2005;23(7):872-5.
102. Alcazar Arroyo R. [Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease]. *Nefrologia.* 2008;28 Suppl 3:87-93.
103. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, Gassman JJ, Greene T, Kendrick CA, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med.* 2009;169(17):1587-94.
104. Brandao Neto RA, de Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):408-11.
105. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariti M, Greco C, et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol.* 2015;200:25-9.

106. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(14):2205-15.
107. Murea M, Russell GB, Daeiagh P, Saran AM, Pandya K, Cabrera M, et al. Efficacy and safety of low-dose heparin in hemodialysis. *Hemodial Int*. 2018;22(1):74-81.
108. Palmer BF. Fluid and Electrolyte Disorders. 2016. In: Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine [Internet]. Saunders; [299-313].
109. Tang J, Linas SL. The Patient with Hypokalemia or Hyperkalemia. 2015. In: Manual of Nephrology [Internet]. Wolters Kluwer Health.
110. Goy JJ, Stauffer JC, Schlaepfer J, Christeler P. Electrolyte Disturbances and QT Interval Abnormalities. 2013. In: Electrocardiography [Internet]. Bentham E-Books; [133-41].
111. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(11):653-62.
112. Tse G, Sun B, Wong ST, Tse V, Yeo JM. Anti-arrhythmic effects of hypercalcemia in hyperkalemic, Langendorff-perfused mouse hearts. *Biomed Rep*. 2016;5(3):301-10.
113. Harel Z, Kamel KS. Optimal Dose and Method of Administration of Intravenous Insulin in the Management of Emergency Hyperkalemia: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154963.
114. Fordjour KN, Walton T, Doran JJ. Management of hyperkalemia in hospitalized patients. *Am J Med Sci*. 2014;347(2):93-100.
115. McCullough PA, Beaver TM, Bennett-Guerrero E, Emmett M, Fonarow GC, Goyal A, et al. Acute and chronic cardiovascular effects of hyperkalemia: new insights into prevention and clinical management. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15(1):11-23.
116. Pham AQ, Sexton J, Wimer D, Rana I, Nguyen T. Managing Hyperkalemia: Stepping Into a New Frontier. *J Pharm Pract*. 2017;30(5):557-61.
117. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
118. Stanton BA. Renal potassium transport: morphological and functional adaptations. *The American journal of physiology*. 1989;257(5 Pt 2):R989-97.
119. Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, Jolly SE, Schold JD, Nally JV, et al. Serum potassium, end stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2015;41(6):456-63.
120. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *The New England journal of medicine*. 2004;351(6):585-92.

121. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, De Cristofaro V, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(8):2529-36.
122. Unruh ML, Evans IV, Fink NE, Powe NR, Meyer KB. Skipped treatments, markers of nutritional nonadherence, and survival among incident hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;46(6):1107-16.
123. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1990;15(5):458-82.
124. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Archives of internal medicine*. 2009;169(12):1156-62.
125. Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, Mori Y. The clinically significant estimated glomerular filtration rate for hyperkalemia. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2008;47(14):1315-23.
126. Hsieh MF, Wu IW, Lee CC, Wang SY, Wu MS. Higher serum potassium level associated with late stage chronic kidney disease. *Chang Gung medical journal*. 2011;34(4):418-25.
127. Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney international*. 2002;62(1):1-9.
128. Wang W, Soltero L, Zhang P, Huang XR, Lan HY, Adroge HJ. Renal inflammation is modulated by potassium in chronic kidney disease: possible role of Smad7. *American journal of physiology Renal physiology*. 2007;293(4):F1123-30.
129. Elger M, Bankir L, Kriz W. Morphometric analysis of kidney hypertrophy in rats after chronic potassium depletion. *The American journal of physiology*. 1992;262(4 Pt 2):F656-67.
130. Ray PE, Suga S, Liu XH, Huang X, Johnson RJ. Chronic potassium depletion induces renal injury, salt sensitivity, and hypertension in young rats. *Kidney international*. 2001;59(5):1850-8.
131. Drawz PE, Goswami P, Azem R, Babineau DC, Rahman M. A simple tool to predict end-stage renal disease within 1 year in elderly adults with advanced chronic kidney disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(5):762-8.

132. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2013;369(26):2492-503.
133. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(26):2482-94.
134. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9784):2181-92.
135. Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T, Yasuda G, Isshiki M, et al. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney international*. 2007;72(12):1543-9.
136. Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, Seliger S, Ball A, Stehman-Breen C. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney international*. 2002;61(6):2157-64.
137. Tepel M, Hopfenmueller W, Scholze A, Maier A, Zidek W. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(11):3605-12.
138. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(3):490-6.
139. Petras D, Koutrotsos K, Kordalis A, Tsioufis C, Stefanadis C. The role of sympathetic nervous system in the progression of chronic kidney disease in the era of catheter based sympathetic renal denervation. *Current clinical pharmacology*. 2013;8(3):197-205.
140. Fourtounas C. Phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *Hippokratia*. 2011;15(Suppl 1):50-2.
141. Tsai C-W, Lin S-Y, Kuo C-C, Huang C-C. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170393.

142. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Silver B, Pasch A, Bouchelouche P, et al. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity—A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. *Kidney International Reports*. 2017;2(3):380-9.
143. Lang J, Katz R, Ix JH, Gutierrez OM, Peralta CA, Parikh CR, et al. Association of serum albumin levels with kidney function decline and incident chronic kidney disease in elders. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2018;33(6):986-92.
144. Hill Gallant KM, Spiegel DM. Calcium Balance in Chronic Kidney Disease. *Current Osteoporosis Reports*. 2017;15(3):214-21.
145. Janmaat CJ, van Diepen M, Gasparini A, Evans M, Qureshi AR, Ärnlov J, et al. Lower serum calcium is independently associated with CKD progression. *Scientific Reports*. 2018;8:5148.
146. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Sanchez RG, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes—a Danish population-based cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(9):1610-20.
147. Kovesdy CP. Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist. *The American journal of medicine*. 2015;128(12):1281-7.
148. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(1):90-100.
149. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa J-J, Haymann JP, et al. Timing of Onset of CKD-Related Metabolic Complications. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(1):164-71.