



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
PROGRESYONA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice Gizem KURT KOLUKISA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım bütün değerleri öğretim üyelerine ve yandal uzmanlarına ,

Tezimi hazırlama sürecinin her aşamasında büyük desteğini aldığım , sabır ve nezaket ile ilgilenen birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. Razaman ÇETİNKAYA'ya ,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan hekim arkadaşlarıma ,

Hayatımın her anında yanımda olan gerek eğitim hayatım gerekse bugün olduğum kişi olmamda, beni bugünlere getiren desteğini , sevgisini ve güvenini asla eksik etmeyen biricik annem Ürfet KURT ve babam Kanber KURT'a ,

Sadece güzel günlerde değil karşıma çıkan her zorlukta da yanımda olup tüm hayatım boyunca saygı ve sevgi ile birlikte bana destek olacağını bildiğim beni her daim güldüren ve mutlu eden sevgili eşim Ömer KOLUKISA'ya ,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım ...

Dr. Hatice Gizem KURT KOLUKISA

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	2
2.1.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI VE EVRELEMESİ.....	2
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.1.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİ.....	5
2.1.4 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİNDEN SORUMLU RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.1.4.1 YAŞ.....	7
2.1.4.2 CİNSİYET.....	7
2.1.4.3 PRİMER BÖBREK HASTALIĞI VEYA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR.....	7
2.2 DİYABETİK NEFROPATİ.....	7
2.2.1 DİYABETİK NEFROPATİNİN PATOGENEZİ.....	8
2.2.1.1 GLUKOZUN DOĞRUDAN ETKİLERİ : PROTEİN KİNAZ C'NİN ROLÜ.....	8
2.2.1.2 GLİKOZİLLENMİŞ SON ÜRÜNLERİN (AGEs) ETKİLERİ.....	8
2.2.1.3 SORBİTOL ETKİSİ : POLYOL YOLU.....	9
2.2.2 DİYABETİK NEFROPATİDE HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER.....	9
2.2.3 DİYABETİ NEFROPATİDE HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	10
2.2.4 RİSK FAKTÖRLERİNİN KONTROLÜ.....	11
2.2.4.1HİPERGLİSEMİ.....	11

2.2.4.2 HİPERTANSİYON.....	12
2.2.4.3 HİPERLİPİDEMİ.....	12
2.2.4.4 PROTEİNÜRİ.....	13
2.2.4.5 SİĞARA İÇME.....	13
2.2.4.6 OBEZİTE.....	13
2.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIM VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	14
2.4 DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞINDA ÖNLEME VE TEDAVİ.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....	15
3.2 Araştırmadan Dışlanma Kriterleri.....	15
3.3 Veri Analizi	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ.....	42
7. ÖZET.....	42
8. ABSTRACT.....	45
9. KAYNAKLAR.....	48
10. EKLER.....	60

KISALTMALAR DİZİNİ

ACR: Albumin/creatinine ratio (Albümin/ kreatinin oranı)

AER: Albumin excretion rate (Albümin atılım oranı)

CREDIT : Chronic Renal Disease In Turkey

DM : Diabetes Mellitus

DN :Diabetik Nefropati

GBM : Glomerüler Bazal Membran

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HD : Hemodiyaliz

HT : Hipertansiyon

HPL : Hiperlipidemi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: The Kidney Disease: Improving Global Outcomes

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PD : Periton Diyalizi

PTH : Parathormon

RAS : Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

RRT : Renal Replasman Tedavisi

SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SVH : Serebrovasküler Hastalık

TND: Türk Nefroloji Derneği

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri.....3

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım Kriterleri.....3

Tablo 3. GFH ve Albuminüri Düzeylerine Göre Güncellenmiş Kronik Böbrek

Hastalığı Sınıflandırması.....5

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri.....	6
Tablo 5. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Özellikleri.....	16
Tablo 6. Hastalarda Eşlik Eden Ek Hastalıklar.....	16
Tablo 7. GFR Ölçüm Değerleri ve GFR Değişimi.....	17
Tablo 8. Hastalarda İzlenen HbA1c Değerleri.....	18
Tablo 9. Hastalara Ait PTH Değerleri.....	18
Tablo 10. Hastalara Ait Diğer Laboratuvar Değerleri.....	18
Tablo 11. İncelenen Bazı Parametrelerin Mortalite Üzerine Etkisi.....	19
Tablo 12. Bazı Parametrelerin GFR Değişimi Üzerine Etkisi.....	20
Tablo 13. PAH Olan ve Olmayan Hastalarda Değişik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	21
Tablo 14. SVH Olan ve Olmayan Hastalarda Değişik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	22
Tablo 15. KVH Olan ve Olmayan Hastalarda Değişik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	24
Tablo 16. RRT Başlanmasına Kadar Geçen Süre ile Bazı Parametreler Arasındaki İlişki.....	26
Tablo 17. GFR Değişimine Etki Eden Faktörler.....	27

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Diyabetik nefropatide yapısal değişikliklerin elektron mikroskopik görünüm.....	10
Şekil 2. Diyabetik nefropatide yapısal değişikliklerin ışık mikroskopik görünümü.....	10
Şekil 3. Mortalite Durumuna Göre Hastaların Yaşları.....	19
Şekil 4. GFR Değişimi Üzerinde Etkisi Olan Parametreler.....	20
Şekil 5. Ferritin Değerinin PAH Varlığı Üzerindeki Etkisi.....	22
Şekil 6. SVH Varlığı Üzerinde Etkisi Olan Parametreler.....	23
Şekil 7. KAH Varlığı Üzerinde Etkisi Olan Parametreler.....	24
Şekil 8. RRT Süresi ile Anlamlı İlişkisi Olan Parametrelerin Korelasyon Eğrileri.....	26

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen, böbreğin fonksiyonel kapasitesinin kronik, ilerleyici ve geri dönüşsüz olarak giderek kaybedilmesi durumudur. KBH tanısı konulabilmesi için glomerüler filtrasyon hızının üç aydan uzun süreyle 60ml/dk/1.73 m² 'den düşük olması veya glomerüler filtrasyon hızından bağımsız olarak böbrekte bir hasar bulunması gerekir. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar tetkiki, kan testleri, görüntüleme çalışmaları veya böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Kronik böbrek hastalığı toplumda yaygın olarak görülen ve sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle erken evrelerde sıklıkla sessiz seyrettiğinden, KBH'nın farkındalığı ve erken tanısı düşüktür. Düşük farkındalık nedeniyle hastaların önemli kısmında tanı erken evrelerde konulamamakta; bu durum, KBH'nın önlenmesi veya ilerlemesinin yavaşlatılmasına yönelik yaklaşımların başlatılmasını geciktirmekte ve hastalığın ileri evrelere progresyonuna yol açmaktadır. KBH, ilerleyici bir hastalık olup renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığı ile sonuçlanmaktadır. Bu hastalarda başta kalp damar hastalıklarına bağlı olmak üzere mortalite normal popülasyona göre belirgin artmış durumdadır. İlerleyici bir hastalık olan KBH'nın bugün için erişkinlerde en önemli nedeni diabetes mellitustur. TND Kayıt Sistemi verilerine göre ülkemizde diyaliz tedavisine başlayan her 5 hastadan 2'si diyabet ilişkili böbrek hastasıdır. Diyabetik nefropati, idrarla anormal miktarda protein atılması ile karakterize bir durum olup proteinüri miktarı aynı zamanda kronik böbrek hastalığında progresyonu gösteren faktörlerden biridir. Renal fonksiyonları azalmış hastalarda eşlik eden hipertansiyon, düzensiz kan şekeri düzeyleri, kardiyovasküler hastalıklar, kullanılan ilaçlar gibi faktörler kronik böbrek hastalığına gidişi etkilemektedir. Diğer taraftan son yıllarda yapılan çalışmalarda SGLT2 inhibitörlerinin, GLP1 analoglarının, DPP4 inhibitörlerinin kullanılmasının progresyonu etkilediğini gösterilmiştir. Hipertansiyon kronik böbrek hastalarında sık görülen bir komorbiditedir ve artmış kan basıncının (SBP> 140mmHg) progresyon ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Antihipertansif tedavi etkin bir şekilde sağlandıkça proteinüri üzerinde de olumlu etkileri gözlenmektedir. Diyabetik kronik böbrek hastalıklarında kardiyovasküler hastalıklar, diyabetin komorbirtelerinden biri olarak görülmektedir. Bu hasta gruplarında en

sık mortalite nedenleri arasında düzensiz diyabet regülasyonuna ve eşlik eden hipertansiyon gibi hastalıklara bağlı gelişen kardiyovasküler olaylar yer almaktadır. Azalmış glomerüler filtrasyon hızının ve proteinürinin de kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olduğunu gösteren bazı kaynaklar bulunmaktadır. Bu çalışmada diyabetik kronik böbrek hastalarında hastalığın progresyonuna etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık. Glomerüler filtrasyon hızında azalma ve renal replasman tedavisine gidiş üzerinde etki eden faktörlerin tespiti ile önlenebilir olanların ortaya konulması, renal replasman tedavisine duyulacak ihtiyacın azaltılması amaçlanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Kliniğinde takipli diyabeti olan kronik böbrek hastalarına ait demografik özellikler, ek hastalıklar (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık), kullandığı ilaçlar, klinik ve laboratuvar verileri (glomerüler filtrasyon hızı, serum albümin, proteinüri, PTH, ferritin, kalsiyum, fosfor, HBA1c) retrospektif olarak incelenerek glomerüler filtrasyon hızındaki azalma oranları ve renal replasman tedavisi başlanması üzerinde etkili olan faktörler değerlendirilmiştir. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık ve mortalite üzerine etki eden faktörler de araştırılmıştır. Hastaların verilerine Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı prediyaliz hasta izlem polikliniğinde kayıtlı olup takip edilmekte olan diyabetik kronik böbrek hastalarının dosyalarından ve hastane veri tabanından ulaşılması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelemesi

Kronik Böbrek Hastalığı birçok klinik anormallik ve böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici bozukluk ile kendini gösteren bir durumdur. Kronik böbrek hastalığı (KBH), en az 3 aydır olan veya olduğu öngörülen, böbrek yapı ve fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte sağlık için önem arz eden bir durum olarak tanımlanmaktadır (1). Bu tanım çerçevesinde “Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO)” 2012 rehberinde Tablo 1 ve Tablo 2’de gösterildiği üzere KBH tanı ve KBH Tanımlama Kriterleri tanımlanmıştır. Aynı rehberde hastalığın ciddiyeti Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH) ve albuminuri (albumin atılım oranı-AAH) düzeylerine göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 3). Bugünkü veriler dahilinde KBH morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olduğu, yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği, ileri evrelerinde tedavi için maliyet yükünün yüksek olduğu, RRT ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir. Bütün bunlara karşılık klinik olarak KBH’nın SDBY’ne seyri yavaşlatılabilir, durdurulabilir ve

hatta geri döndürülebilir olduğu bilinmektedir . Kardiyovasküler olay, böbrek yetmezliği ve diğer komplikasyonların gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinen KBH'nın bir çok sebebi bulunmaktadır (etiyoloji- tablo4) (2).

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri

En az 1 tanesi >3 aydır var olmalı	
Böbrek hasarı belirteçleri (bir veya daha fazlası)	Albuminüri (AAH $\geq$ 30 mg/24 saat; AKO $\geq$ 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Elektrolit ve tübüler hasara bağlı diğer anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli hikayesi
Azalmış GFR	GFR <60 ml/dk/1,73 m ² (GFH kategorisi G3a-G5)
(*AER: Albumin excretion rate (Albumin atılım oranı), ACR: Albumin/creatinine ratio (Albumin/ kreatinin oranı), GFR: Glomerüler filtrasyon hızı.)	

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım Kriterleri

Hastalık süresi >3 ay, belgelendirilmiş ya da çıkarım yoluyla	Süre, akut böbrek hastalığından kroniği ayırmak için gereklidir. • Klinik değerlendirme süre çıkarımını ya da belgelendirilmesini mümkün kılacaktır. • Sürenin belgelendirilmesi epidemiyolojik çalışmalarda genellikle belirtilmemektedir.
GFR < 60 ml/dk/1,73 m ² (GFH kategorisi G3a-G5)	GFR, hastalıkta ve sağlıklıta tüm böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesidir. • Genç erişkinlerde normal GFR yaklaşık olarak 125 ml/dk/1,73 m ² , GFR < 15 ml/dk/1,73 m ² (GFR kategorisi G5) ise son dönem böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktadır . • Azalmış GFR, SKr ya da sistatin C yi temel alan GFR hesaplama yöntemleri ile saptanmalıdır, tek başına SCr ya da sistatin C kullanılmamalıdır. • Gerekirse, GFR azalması GFR'nın ölçülmesi yoluyla da doğrulanmalıdır.
Azalmış GFR'den başka yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle tanımlanmış böbrek hasarı	Albuminüri, artmış glomerüler geçirgenliğin bir belirteçidir, idrar AAH > 30 mg/24 saat yaklaşık olarak idrar AKO> 30 mg/gr'a eşittir. • Genç erişkinlerde normal idrar AKO • İdrar AKO>30-300 mg/gr (kategori A2) genellikle mikroalbuminüriye uyar, şimdi "orta derecede artmış" olarak verilmektedir • İdrar AKO >300 mg/gr (kategori A3) genellikle makroalbuminüriye uyar, şimdi "ciddi

	derecede artmış” olarak verilmektedir. • İdrar AKO >2200 mg/gr nefrotik sendromun bulgu ve belirtilerine eşlik edebilir (düşük serum albumin, ödem ve yüksek serum kolesterol gibi) • Eşik değeri, idrarın konsantrasyonuna bağlı olarak, yaklaşık olarak idrar test çubuğunun eser ya da 1+ değerlerine karşılık gelir. • Yüksek idrar AKO, zamanlı idrar toplanarak (AAH olarak ifade edilir) idrar albumin atılımıyla konfirme edilmelidir.
Azalmış GFR'den başka yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle tanımlanmış böbrek hasarı (Devamı)	Böbrek hasarının belirteçleri olarak idrar sediment anormallikleri • GBM bozukluklarında izole, anormal RBC morfolojisine sahip (anizositoz) gözle görülemeyen (mikroskobik) hematüri • Proliferatif glomerülonefritte RBC kümeleri • Piyelonefrit ya da interstisyel nefritte WBC kümeleri • Proteinürlü hastalarda oval yağ cisimcikleri ya da yağlı kümeler • Çoğu parankimal hastalıkta granüler kümeler ya da renal tübüler epitelyal hücreler (nonspesifik) Renal Tubuler Bozukluklar • Renal tübüler asidoz • Nefrojenik diyabetes insipidus • Renal potasyum kaybı • Renal magnezyum kaybı • Fanconi sendromu • Nonalbumin proteinüri • Sistinüri Histoloji ya da çıkarım yoluyla saptanmış patolojik anormallikler • Glomerüler hastalıklar (diyabet, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplaziler) • Vasküler hastalıklar (ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, vaskülit, trombotik anjiyopati) • Tübülointerstisyel hastalıklar (idrar yolu enfeksiyonları, taşlar, obstrüksiyon, ilaç toksisitesi) • Kistik ve konjenital hastalıklar

Tablo 3.GFR ve Albuminüri Düzeylerine Göre Güncellenmiş Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflandırması

GFR Evresi	GFR (mL/dk/1.73 m ²)	Terminoloji
G1	>90	Hafif veya Yüksek
G2	60-89	Hafif Azalmış
G3a	45-59	Hafif-Orta Azalmış
G3b	30-44	Orta-Ciddi Azalmış
G4	15-29	Ciddi Azalmış
G5	<15	Böbrek Yetmezliği (Diyaliz ile tedavi ediliyorsa D eklenir)

Albuminüri Evresi	AAH (mg/gün)	Terminoloji
A1	<30	Normal-Hafif Artmış
A2	30-300	Orta Artmış
A3	>300	Ciddi Artmış

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Global Burden of Disease 2019 çalışmasında, KBH için ortalama yaşam beklentisi 2000 yılından 2019 yılına gelindiğinde 66.8 yıldan 73,4 yıla artış gösterdiği belirtilmektedir (3). Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan Türkiye Kronik Böbrek Hastalıkları Prevalans Araştırması (CREDIT) 2016 raporuna göre ülkemiz, dünya ülkeleri arasında KBH insidansı sıralamasında on beşinci sırada yer alırken, Türkiye’de yetişkin nüfusta KBH prevalansının %15,7 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre ülkemizde yaklaşık olarak her 6-7 kişiden biri farklı evrelerde, her 20 yetişkinden 1'i ise ciddi düzeyde KBH'dan etkilenmiş görülmektedir. Bu veriler neticesinde ülkemizde 7.3 milyon kişinin çeşitli evrelerde KBH olduğu, 2.4 milyon yetişkinin de ciddi düzeyde KBH olduğu sonucuna varılmaktadır (4). RRT alan hasta sayısı ise her geçen gün artış göstermekte olup 2010 yılı verilerine göre dünya genelinde 2.6 milyon kişi RRT dediğimiz, diyaliz veya böbrek nakli tedavileri ile yaşamını devam ettirirken 2030 yılına gelindiğinde bu sayının 5.5 milyona ulaşması beklenmektedir(5).

2.1.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİ

KBH nedenleri dünya genelinde ülkeye, ırka, yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Diyabete bağlı gelişen nefropati KBH etiyojisinde ilk sıraya yerleşmektedir. Neden olan en yaygın durumlar aşağıda gösterildiği gibidir(6). TND 2020 Registry verilerine göre HD tedavisi gören hastalarda etiyojik nedenler arasında DM 1.sıradadır (7). Evre 5 KBH ve SDBH etiyojilerine bakıldığında %70 üzeri neden DM ve HT olup, geri kalan

nedenleri ise glomerulonefritler, kistik hastalıklar, kronik tübülointerstisyel ve diğer ürolojik hastalıklar oluşturmaktadır (8).

- Diabetes mellitus tip 2 (%30 ila %50)
- Hipertansiyon (%27.2)
- Glomerülonefrit (%8.2)
- Diabetes mellitus tip 1 (%3.9)
- Kronik Tübülointerstisyel nefrit (%3.6)
- Kalıtsal veya kistik hastalıklar (%3.1)
- Sekonder glomerülonefrit veya vaskülit (%2.1)
- Plazmi hücre diskrazileri veya neoplazm (%2.1)

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri (2)

Diyabetik KBH
Diyabetik olmayan KBH
Vasküler • Büyük damar hastalığı (Renal arter stenozu) • Küçük damar hastalığı (Hipertansiyon, Vaskülit, Mikroanjiopati)
Glomerüler • Primer nefrit (IgA nefropatisi) • Otoimmün hastalıklar (Bağ dokusu hastalığı) • Sistemik enfeksiyon (Bakteri, virus, parazit) • Malign Hastalık (Solid organ, hematolojik) • İlaçlar • Hiperfiltrasyon (Renal kitle etkisi, obezite)
Tübülointerstisyel • Otoimmün hastalıklar (Bağ dokusu hastalığı, granülomatöz hastalık) • İlaç toksik etkileri (Analjezikler, Metaller) • Kronik enfeksiyon (Bakteri, virus, parazit) • Obstruktif nefropati (Kronik Üriner istem Obstruksiyonu) • Post-Akut böbrek hasarı (iskemik/toksik hasar)
Kistik • Polikistik böbrek hastalığı (Otozomal dominant)

2.1.4 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİNDEN SORUMLU RİSK FAKTÖRLERİ

2.1.4.1 YAŞ

Özellikle 40 yaşından sonra GFR'deki azalma daha hızlı olsa da ileri yaştaki KBH olanlarda ileri yaş ile SDBH gelişimi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum özellikle evre 4 ve evre 5 KBH olanlarda ileri yaşta GFR'de daha yavaş bir ilerleme olduğu görülmüştür . Bu durumdan yaşlı hasta grubunda mortalitenin daha fazla olması sorumlu olabilir.

2.1.4.2 CİNSİYET

Cinsiyetin, KBH'a ilerleyişi konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Eşlik eden risk faktörleri nedeni ile erkek cinsiyetin kronik böbrek hastalığına ilerlemesi için bir risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

2.1.4.3 PRİMER BÖBREK HASTALIĞI VEYA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Diyabet, KBH'na yatkınlık ve aynı zamanda KBH'na ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik nefropatinin diğer böbrek hastalıklarına göre daha hızlı ilerlediği iyi bilinmektedir. KBH'nda kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı mortalite riski artmıştır. Kalp hastalığı olanlarda böbrek hastalığının daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir (9,10).

2.2 DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetik nefropati (DN), artan sayıda hastanın son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. Diyabetik nefropati, proteinüri ve retinopati gibi diğer uç organ komplikasyonlarının eşlik ettiği glomerüler filtrasyon hızında progresif bir düşüş olarak tanımlanır. Diyabetik nefropati, diyabetli bireylerde en sık görülen mikrovasküler kronik komplikasyondur ve tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %20-40'ında gelişmektedir. Diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığı vakalarının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Diyabetik durumda etkilenen glomerüler kılcal damarlar, mikroalbuminüri, makroalbuminüri ve şiddetli proteinüri gibi çeşitli proteinüri aşamalarının eşlik ettiği glomerüler filtrasyon hızında aşamalı bir düşüşe yol açmakta ve böbrek replasmanını da gerektirebilen çeşitli böbrek hastalıklarına zemin hazırlamaktadır(11). DN, diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle beraber, DN'den önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler olur.

2.2.1 DİYABETİK NEFROPATİNİN PATOGENEZİ

Hiperglisemi ; Diyabetik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların başlıca aracısı olarak iş görür. Hemodinamik, genetik ve diğer risk faktörleri ile birlikte ya da bağımsız olarak doku hasarına ve sonuç olarak diyabetik nefropatiye yol açar. Doku hasarı, kan glikozu yüksek düzeye ulaştığında glukoz kaçışını azaltma yeteneği olmayan hücrelerin bulunduğu organlarda belirgindir. Bu organlarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları görülmektedir.

Hiperglisemi, farklı intraselüler metabolik süreçler aracılığıyla doku hasarını oluşturur. Bu süreçlere ileri glikozillenmiş son ürünlerin artışı (AGEs) , polyol yoldaki kaçışların artışı (sorbitol etkisi) , Protein kinaz C aktiflenmesi örnek olarak verilebilir (12).

2.2.1.1 GLUKOZUN DOĞRUDAN ETKİLERİ : PROTEİN KİNAZ C’NİN ROLÜ

Hiperglisemi diyabetik nefropatide görülen yapısal değişikliklerden sorumlu humoral faktörler, sitokinler ve büyüme faktörlerini etkileyerek hücrelerde hipertrofi, ekstraselüler matriks sentezi ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) yapımını indükler.

Diabetes mellitusta oksidatif stres non-enzimatik, enzimatik ve mitokondriyal yollarda gerçekleşen çeşitli süreçler sonucu oluşmaktadır. Bu süreçler genellikle sinyal basamağı oluşturan ürünler tarafından başlatılmaktadır. Protein kinaz C (PKC) bu ürünlerden biridir (13). Hipergliseminin birçok ters etkisi, protein kinaz C enziminin aktive olması nedeniyle görülür. Protein kinaz C aktivasyonu kan akışında anormalliklere, vasküler ve kapiller tıkanıklığa; endotelin-1 (ET-1), TGF- β 1, anjiotensin II (AII), plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) gibi faktörlerin sisteme sokulmasıyla anjiyogenezis ve oksidatif strese yol açar (13).

2.2.1.2 GLİKOZİLLENMİŞ SON ÜRÜNLERİN (AGEs) ETKİLERİ

Kronik hiperglisemi, aminoasit ve proteinlerin enzimatik olmayan glikozillenmesine yol açabilir. Glukoz enzimatik olmayan şekilde amino artıklarını bağlar, glikozillenmiş Schiff bazlarını oluşturur ve daha sonra Amadori ürünlerine geri çevrilir (14) AGEs hücreden ayrılır, plazma ve dokularda birikir ve yıllarca süren hiperglisemi ile karmaşık çapraz bağlar oluşturabilir. İleri glikasyon son ürünlerin diyabetik nefropatinin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. AGE’lerin, kısmen anjiyotensin II tip 1 reseptörünün

(AT1R) stimölasyonu yolu ile podosit DNA hasarına ve ayrılmasına neden olabileceği gösterilmiştir (15).

AGEs endotelyal ve mezangiyal hücreler ve makrofajlar dahil çeşitli tipte hücelere bağlanır. Diyabetik nefropati, glomerüler mezengium ve tubölointerstisyumda ECM proteininin birikmesi ile karakterizedir. AGE'ler, ECM bileşenlerinin sentezi ve yıkımı arasında bir dengesizliğe neden olarak kollajen, fibronektin ve lamininlerin patolojik birikimine yol açabilmektedir (16). Fibronektin ve tip I-IV kollajen gibi hücre dışı proteinlerin ekspresyonu, AGE tarafından doza ve zamana bağlı bir şekilde artmaktadır (17).

AGEs, reaktif oksidatif türlerin yapımını indükler ve sitokinler, büyüme ve fibrotik faktörlerin yapımını uyararak böbrek hasarına yardımcı olabilir. Diyabetik nefropatide trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TGF), vasküler endotelyal büyüme faktörleri anjiogenezis ve mesangiyal matrikse yayılımı yoluyla daha fazla böbrek hasarına katkı sağlayabilir(18).

2.2.1.3 SORBİTOL ETKİSİ : POLYOL YOLU

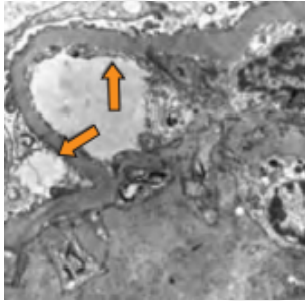
Hiperglisemi, polyollerin oluşumunu artırır. Aldoz redüktaz glukoz metabolizmasındaki polyol yolağının ilk ve hız kısıtlayıcı basamadığını oluşturan glukozun çevrimini katalizler. Aşırı glukoz, aldoz redüktaz aktivitesini arttırarak glukoz polyol yolu ile metabolize edilir. Aldoz redüktaz enzimi glukozu sorbitole çevirir ve sorbitol hücre zarından geçemediği için periferel sinir hücresi, retina, böbrek gibi organlarda birikerek diyabetin komplikasyonlarının oluşmuna zemin hazırlar.

2.2.2 DİYABETİK NEFROPATİDE HEMODİNAMİK DEĐİŐİŐİKLİKLER

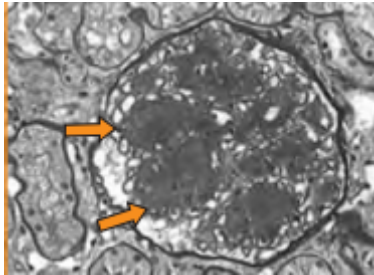
Hiperfiltrasyon diyabetin erken dönemlerinde sık görölür ve bu durum, iyi bir glisemik kontrol ile düzeltilerabilir. Vazoaktif faktörler tarafından yönetilen afferent arteriyol dilatasyonu ile birlikte efferent vazokonstrüksiyon üzerindeki etkileri ile hiperfiltrasyon mekanizmasından sorumludur. Hiperfiltrasyon, özellikle Tip 1 diyabette DN gelişimini belirleyebilir(19). Sistemik kan basıncının düşürölmesi, düşük proteinli diyet, vasküler endotelyal faktörler ile renin-anjiotensin sisteminin bloke edilmesi gibi tedavi edici uygulamalarla glomeröl basıncının düşürölmesi amaçlanmalıdır. Bu uygulamalar, glomeröl hasarı ve proteinüriyi de azaltabilir.

2.2.3 DİYABETİK NEFROPATİDE HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Böbrek hücrelerinde glukoz kaçışları, diyabetik nefropatide görülen yapısal değişikliklerden sorumlu hümmoral faktörler, sitokinler ve büyüme faktörlerini yaparak onları uyarır. Mezangiyumda ekstraselüler matriks birikimlerin artması, mezangiyumun genişlemesi ve glomerul bazal membranın kalınlaşması hemen hemen genel özellikleridir (Şekil 1). Bununla birlikte, ilk morfolojik değişiklik hiperfiltrasyonu indükleyen glomerülomegali ve renal organ büyüklüğü ile ilişkilidir. DN işareti, mezangiyal genişlemedir ve bazen nodüler diyabetik glomerülosklerozis (Kimmelstiel-Wilson nodülü) gelişimi ile sonuçlanır (Şekil 2).



Şekil 1: Diyabetik nefropatide yapısal değişikliklerin elektron mikroskopik görünümü. Glomerül bazal membran diffüz olarak kalınlaşmıştır (270-359 nm).



Şekil 2: Diyabetik nefropatide yapısal değişikliklerin ışık mikroskopik görünümü. Nodüler glomerüler lezyonlar: mezangiyal yayılımın yanı sıra, tipik Kimmelstiel-Wilson nodülü vardır.

Hem glukoz hem de glukozu bağlı AGEs ve bazı büyüme faktörlerinin (TGF- β , VEGF, PDGF) direkt etkileri ile yönetilen mezangiyal genişleme, daha fazla mezangiyal matriks yapımı ve birikimine katkı sağlayabilir.

Proteinüri oluşumunun başlıca nedenleri; GBM genişlemesi ve podosit işlevlerinde değişikliklerdir(20). Glomerül geçirgenliğinde artış, plazma proteinlerinin kaçışına izin verecektir. Bu proteinlerin bazıları, intertisyel fibrozise yol açabilecek bir inflamatuvar süreci başlatmak üzere proksimal tübüler hücreler tarafından geri emilecektir. Son bahsedilen süreç genellikle DN geç aşamasında görülür ve böbrek yetmezliğinin güçlü bir belirleyicisidir.

2.2.4 RİSK FAKTÖRLERİNİN KONTROLÜ

Diyabetik böbrek hastalığı risk faktörleri; duyarlılık faktörleri(yaş, cinsiyet, ırk, aile hikayesi vs.), başlatıcı faktörler (hiperglisemi, akut böbrek hasarı vs.) ve progresyon faktörleri(hipertansiyon, beslenme alışkanlıkları, obezite vs) olarak üçe ayrılır. En iyi tanımlanmış risk faktörleri hiperglisemi ve hipertansiyondur.

2.2.4.1HİPERGLİSEMI

DM gelişiminde başlıca risk faktörleri, kötü glisemik kontrol ve hastalığın süresidir. Farklı çalışmalar, iyi bir glisemik kontrolün mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların azalmasıyla doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Glisemik kontrolü değerlendirmek için glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) kullanılmaktadır. Hedef HbA1c değeri ≤ 7 'dir. Amerikan Diyabet Derneği (The American Diabetes Association-ADA, 2006) ve diyabet çalışmaları yapan Avrupa Derneği (EASD, 2006), HbA1c değeri %7 aştığı takdirde insülin eklenmesini önermektedir (SDBH'da insülin dozu azaltılmalıdır) . Diyabeti Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (The Diabetes Control ve Complications Trial-DCCT), yeterli glisemik kontrolün mikroalbuminuri ve diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli derecede azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(21). İngiltere Diyabet Prospektif Çalışmasında (The United Kingdom Diabetes Prospective Study, UKPDS) Tip 2 diyabetlilerde yoğun insülin ve geleneksel olarak tedavi edilen gruplar arasında yoğun glisemik kontrolün (HbA1c %7 vs %7.9) mikroalbuminüri ve proteinüri (%25-30 düşüş) gelişiminde azalma ve serum kreatinin de iki katı düşme (%50) ile sonuçlandığını göstermiştir (22) . Bazı çalışmalar iyi bir glisemik kontrol (HbA1c <%7 olarak tanımlamakta) ile birlikte, geçmişteki prevalansın %40 civarında olması durumu ile karşılaştırıldığında, Tip 1 diyabetlilerin yalnızca %9'unda SDBH geliştiği ileri sürmektedir (23).

2.2.4.2 HİPERTANSİYON

Kan basıncının iyi bir kontrolü ile ilerleme hızı azaltılır. DN’de en önemli yaklaşımlarından biri olan RAS blokajı desteklenmektedir.

DN’de hipertansiyon patogenezi, tedavi seçiminde temeldir:

- Sodyum retansiyonu ve hipervolemi: diyetle sodyum kısıtlaması ve diüretikler.
- RAS aktiflenmesi: RAS bloke edici ajanlar.
- Sempatik sinir sistemin aktiflenmesi: β blokerler.

Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu çalışması, kan basıncının düşürülmesinin böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir. Diyabetik hastalar için tansiyon hedefi proteinüri $>1\text{gr}/24$ saatte olması durumunda $130/80$ mmHg olarak hedeflenmiştir. Tip 1 diyabetlilerde mikroalbuminüri yokluğunda hipertansiyon prevalansı %20 iken, mikroalbuminüri varlığında bu %40’a ve proteinüri varlığında %80’e çıkmaktadır.

2.2.4.3 HİPERLİPİDEMİ

Genel toplumda düşük LDL düzeyleri ile kardiyovasküler olaylarda azalma arasında güçlü bir ilişki vardır. Hiperlipidemi, diyabetin erken safhalarında ortaya çıkar ve böbrek hasarını alevlendirebilir. Bazı çalışmalar statinlerin gizli ve aşikar DN ilerleyişini yavaşlattığı; hemodiyaliz ya da böbrek transplantı olan diyabetik hastalarda yapılan bazı kontrollü çalışmalarda olumsuz sonuçları olmasına karşın statinlerin böbrek fonksiyon bozukluğunun kardiyovasküler açıdan korunmasında endike olduğunu ileri sürmektedir (24,25). Statinler lipidlerin kontrol edilmesinde ve özellikle LDL düşürülmesinde uygun olmaları nedeniyle önerilmektedir. Ayrıca, statinler TGF- β 1 azaltarak endotelyal işlevler, inflamasyon ve fibrotik süreçler üzerinde önemli yararı nedeniyle önerilmektedir. Atorvastatin ve fluvastatin karaciğerde metabolize olmaları nedeniyle bunların dışındaki statinlerin GFR <30 ml/dk/1,73 m² olduğunda dozunun ayarlanması önemlidir. Daha fazla LDL düşürülmesi gerektiğinde, doz ayarlaması yapılmadan ezetimib eklenebilir. Yeterli glisemik kontrol, yağdan fakir bir diyet ve alkol kullanılmamasına karşın, hipertrigliseridemi sık görülen bir sorundur. Trigliseridlerin kandaki düzeyi $500\text{mg}/\text{dl}$ aştığında, fibratlar kullanılarak tedavi edilebilir. Böbrek yetmezliği durumunda fibratların dozu azaltılmalı ve SDBH olan vakalarda

rabdomyoliz açısından yüksek risk nedeniyle statinlerle birlikte kullanımından gerek olmadıkça kaçınılmalıdır(26).

2.2.4.4 PROTEİNÜRİ

Klinik çalışmalar,protein miktarının nefropati için çok önemli bir prognostik marker olduğunu göstermiştir.Son çalışmalar böbrek hasarının ilerlemesinde aktif faktör olarak proteinürinin rolünü işaret ederek, bu proteinlerin tübül ve glomerüllerden anormal geçişlerinin spesifik lezyonlara neden olduğunu göstermektedir. Diyabetik nefropatide görülen hücresel aktivasyon yoluyla tübüler intertisyel yaralanma ve böbrek hasarına mikroalbuminürinin başlangıcından itibaren neden olması olasıdır. Bu sebepler nefropatinin böbrek yetmezliğine gidişidir. Proteinürlü diyabetli hastalar proteinürisiz diyabetli hastalardan daha fazla mortaliteye sahiptir. Kalıcı proteinürisiz olan hastaların %25’inde 10 yıl içinde ESRD (SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği) gelişir. Bu hastaların yönetiminde proteinüriden bağımsız olarak kan basıncının azaltılması ve RAAS bloke eden ilaçların hatırlanması önemlidir (27).

2.2.4.5 SİGARA İÇME

Sigara içme önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve son çalışmalar böbrek yetmezliğine neden olduğunu göstermiştir. DN progresyonu, diyabetin her iki tipinde de albuminüri riskinin artışıyla ilişkilidir. Sigara sempatik sistemin aktivasyonu yoluyla endotel hücreleriyle ilişkili olarak artmış endotelin üretimi ve bozulmuş vazodilatasyon mekanizması böbrek hasarının patogenezinde rol oynayabilir(28).

2.2.4.6 OBEZİTE

Obezitenin varlığı tip 2 diyabet insidansında bir faktördür. Obezitenin kendisi de aynı zamanda böbrek hasarına, özellikle glomerülosklerozi, glomerüler hiperfiltrasyon ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesine yol açar. Kilo verme , DM, kan basıncı (KB) ve glomerüler hiperfiltrasyon, proteinüri ve metabolik sendrom kontrolünü geliştirir. Leptin gibi bazı adipositokinler nefropatinin gelişimine yol açabilir (29).

2.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIM VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Kronik böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz ve progresif kaybı olarak tanımlanır. Böbrek hasarını başlatan birçok faktör söz konusudur. Bunlar immünolojik nedenler (glomerülonefritler, vaskülitler, kollajen doku hastalıkları gibi), HT, renal arter darlığına bağlı iskemik nefropati, toksik (analjezikler, kurşun gibi), metabolik (diabetes mellitus, dislipidemi gibi) veya enfeksiyöz (streptokok, hepatit virüsleri, AIDS gibi) nedenler olarak sıralanabilir. Renal hasarı başlatan mekanizma ne olursa olsun nefron kaybı belirli bir seviyeye ulaştığında, neden ortadan kaldırılrsa bile, KBH'nın ilerlemesi kaçınılmaz olur. KBH'nın ilerlemesini yavaşlatmak için bazı önlemler alınabilir.

Bunlar; kan basıncı kontrolü, diyabet regülasyonu, proteinürinin azaltılması, renin anjiyotensin sisteminin blokajı, sigaranın bırakılması, proteinden kısıtlı diyet, metabolik asidoz tedavisidir. Ancak bazen bütün önlemlere rağmen KBH hızlı bir şekilde ilerleyip SDBH oluşabilir. Bu hastalarda böbrek nakli, hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) gibi tedavilerden birinin uygulanması gerekir.

Kronik böbrek hastalığı hastalarında tedavi ve yönetim 5 grup altında incelenebilir.

- Geri döndürülebilir böbrek yetersizliği nedenlerinin tedavisi
- Böbrek hastalığının ilerlemesini önleme veya yavaşlatma
- Böbrek yetersizliği komplikasyonlarının tedavisi
- GFR düzeyine göre ilaç dozlarının ayarlanması
- Renal replasman tedavisinin zamanlaması

2.4 DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞINDA ÖNLEME VE TEDAVİ

Glisemik kontrol 20 ya da daha uzun süredir tip 1 diyabeti olan hastalarda nefropati insidansını belirgin olarak azaltır. Ancak tip 2 diyabet hastalarında hba1c %6.5 veya daha azına düşüren glisemik kontrolle , % 7-7.9 olduğu standart tedavi ile karşılaştırıldığında nefropati riskinde anlamlı fark bulunmamıştır. Tip 2 diyabette metformin glisemik kontrol amacı ile ilk tercih edilen ajandır fakat böbrek tarafından temizlenmesi nedeni ile böbrek fonksiyon testleri bozuk olan kişilerde dikkatli kullanılması gerekmektedir. Son çalışmalar DPP4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörlerinin kan şekerini kontrol etme güçleri aracılığı ile

diyabetik böbrek hastalığına ilerlemeyi yavaşlatmada etkileri olduğunu ileri sürmektedir. Hipertansiyon ,diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemiyle ilişkili tedavilerin (ACE ve ARBler) sistemik kan basıncında azalmanın ötesinde ,proteinüriyi azaltmak veya nefropatiyi yavaşlatmak gibi ek yararları vardır. Sigara içmek diyabetik nefropatide böbrek fonksiyon kaybının hızlanması ile ilişkilidir. Diyabette ve diyabetik nefropatide hastalar artmış kardiyovasküler risk nedeni ile hiperlipidime için statin almalıdırlar.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2014 –Mart 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Kliniğinde renal fonksiyon bozukluğu nedeni ile takip edilmiş olan ve hala takip edilmekte olan 192 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları ve hastane veri tabanı taranarak retrospektif olarak incelenmiştir.

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınmıştır. (Tarih: 16.05.2023; Karar No: 344) Etik kurul onayı EK-1’de sunulmuştur.

3.1 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- 18 yaş üzeri olmak
- Diabetes mellitus tanısı
- Kronik Böbrek hastalığı olması

3.2 Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altında olmak
- Diabetes mellitus tanısı olmaması

3.3 VERİ ANALİZİ

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizinde, veri normal dağılım göstermediği için,

Spearman rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples T Test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, ve Yates düzeltmesi kullanılmıştır. GFR değişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 192 hastanın yaş ortalamaları 65,29±10,72 (35-90) yıl olup 135'i erkek 57'si kadındı (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler (n=192)	Ort±SS	Med(IQR)
Yaş (yıl)	65,29±10,72 72 (35-90)	65 (59-72,5)
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	57	29,7
Erkek	135	70,3

Kronik böbrek hastalığı tanısı ile takipli ve tamamı diyabetik olan hastalarda eşlik eden ek hastalıklara bakıldığında en sık olarak HT (%98,4) vardı. Bunu sırasıyla HPL (%84,4), KAH (%54,7), PAH (%19,8) ve SVH (%17,2) takip etmekteydi (Tablo 6). Ayrıca hastaların %76'sının ACEİ veya ARB tedavisi almakta olduğu tespit edildi.

Tablo 6. Hastalarda Eşlik Eden Ek Hastalıklar

Değişkenler (n=192)	Sayı (n)	Yüzde (%)
DM		
Yok	0	0
Var	192	100
HT		
Yok	3	1,6
Var	189	98,4
HPL		

Yok	30	15,6
Var	162	84,4
KAH		
Yok	87	45,3
Var	105	54,7
PAH		
Yok	154	80,2
Var	38	19,8
SVH		
Yok	159	82,8
Var	33	17,2

Hastaların GFR değerleri ile ilgili veriler incelendiğinde takip süresince 157 (%81,8) hastada GFR düzeyinde ilerleyici bir azalmanın olduğu görülürken 35 (%18,2) hastada GFR değerinin korunduğu saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. GFR Ölçüm Değerleri ve GFR Değişimi

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
GFR (Başlangıç) (mL/dk)	192	33,88±17,55	30(21-40,5)	8-100
GFR (ay) (mL/dk)	192	24,59±14,03	21(15-32)	6-108
GFR (ay) (mL/dk)	191	19,94±12,04	18(12-25)	4-109
GFR (ay) (mL/dk)	187	14,94±9,24	12(9-18)	3-70
GFR Değişimi	Sayı (n:192)		Yüzde (%)	
Yok	35		18,2	
Var	157		81,8	

Çalışmaya alınan 131 hastada GFR değerindeki azalmaya bağlı olarak RRT başlandığı, takip süresinde 83 (%43,2) hastanın öldüğü görüldü. RRT başlanan hastalarda tercih edilen tedavi seçenekleri sırasıyla HD (%78,6), TX (%13) ve PD (%8,4) olarak bulundu. Baskın RRT tercihi hemodiyalizdi. RRT'ne başlama süresi ortalama 25,41±22,94 ay olarak tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastaların başlangıç ve takipte bakılan HbA1c değerleri incelendiğinde ortalama değerlerin ilk dönemlerde düşmekle birlikte ilerleyen dönemde tekrar bir miktar yükselme eğilimine girdiği görülmektedir. Tablo 8'de HbA1c değerlerindeki değişimler gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastalarda izlenen HbA1c değerleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
HbA1c % - 1. Ölçüm	192	7,28±1,59	6,85(6,1-8,35)	4,6-12,8
HbA1c % - 2. Ölçüm	182	7,2±1,59	6,9(6,2-7,9)	4,8-18,4
HbA1c % - 3. Ölçüm	177	7,16±1,56	6,9(6,1-7,8)	4,6-15,1
HbA1c % - 4. Ölçüm	178	7,19±1,58	7(6-8,2)	3,5-13,7
HbA1c (Ortalama)	173	7,23±1,3	7,05(6,4-7,88)	5,05-14,65

Çalışmaya alınan hasta verilerinin incelenmesi sonucu bakılan bir başka parametre olan PTH değerleri tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastalara Ait PTH Değerleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
PTH - 1. Ölçüm	191	148,59±121,98	112(67-198)	8,2-752
PTH - 2. Ölçüm	186	173,09±147,06	136(79-230)	3,9-1063
PTH - 3. Ölçüm	184	190,26±146,03	153,5(84-273,5)	2,7-889
PTH - 4. Ölçüm	185	198,57±175,84	151(74-249)	3,8-883
PTH (Ortalama)	180	176,71±118,75	148,25(94,38-221,63)	14,73-777,75

İncelenen bir başka parametre olan ferritin değeri başlangıçta ortalama 173,49±173,04 olarak hesaplanmışken takiplerde bu değer ortalama 320,91±334,53 yükselmiş olarak bulundu.

Hastalara ait diğer laboratuvar değerleri tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastalara Ait Diğer Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Kalsiyum (mg/dl)	192	8,94±0,79	9,08(8,55-9,4)	4,4-10,7
Fosfor (mg/dl)	192	5,92±25,7	4,1(3,5-4,6)	1,8-360
Albumin (gr/dl)	191	3,86±0,5	3,9(3,6-4,2)	2,2-4,8
Proteinüri (mg/gün)	190	2719,67±2720,22	1701,5(520-4415)	13-12996
KalsiyumXFosfor	192	44,44±111,95	36,33(31,28-41,14)	14,76-1584

Hastalara ait veriler birincil ve ikincil sonlanım noktaları açısından değerlendirildi. Bu kapsamda değişik parametrelerin mortalite gelişen grupla gelişmeyen grup arasında fark gösterip göstermediği incelendi (Tablo 11).

Yaş ortalaması, ölen hastalarda [67(61-75) yıl], sağ kalan hastalara [64(58-71)yıl] göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,003$). Bu anlamlı farklılık Grafik 3’te de görülmektedir. Bu grafikte, ex olan ve sağ kalan iki grubun yaşlarına ait skorlarının Mann-Whitney U testi dağılımları yer almaktadır. Grafiğin X eksenindeki değerler hasta sayısını, Y

eksenindeki değerler ise yaşın birleşik skorlarını ifade etmektedir. Diğer parametreler açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 11. İncelenen Bazı Parametrelerin Mortalite Üzerine Etkisi

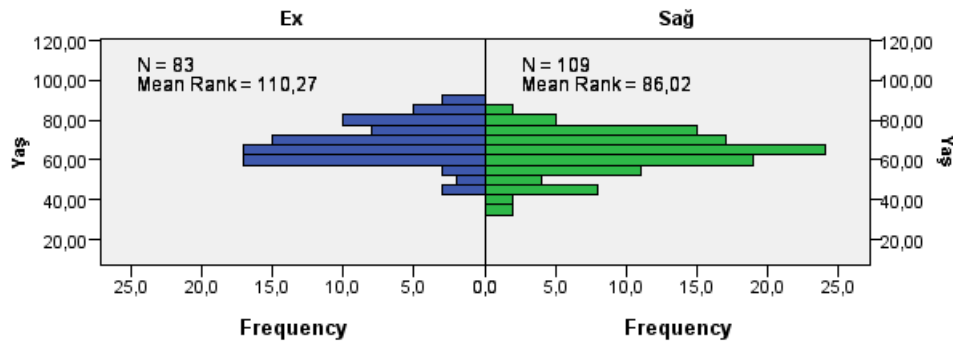
Değişkenler	n ₁ /n ₂	Mortalite Durumu		p
		Sağ	Ex	
HbA1c Başlangıç (%)	109/83	6,9(6,1-8,4)	6,6(6,1-8,1)	0,410 ^u
HbA1c Ortalama (%)	102/71	7,12(6,43-7,93)	6,98(6,35-7,85)	0,784 ^u
PTH Başlangıç	108/83	105(62,5-189,5)	123(73-205)	0,298 ^u
PTH Ortalama	105/75	138,25(86,75-214,75)	158,75(114-232,75)	0,185 ^u
Ferritin Başlangıç (mcg/dl)	109/83	114(57-200)	130(64-267)	0,297 ^u
Ferritin Ortalama (mcg/dl)	109/82	160(101-332)	231(119-504)	0,080 ^u
KalsiyumXFosfor	109/83	36,4(31,4-40,59)	35,88(30,6-41,4)	0,944 ^u
Albumin (gr/dl)	109/82	3,9(3,6-4,2)	3,85(3,6-4,2)	0,417 ^u
Proteinüri (mg/gün)	109/81	1730(571-4510)	1693(510-4167)	0,726 ^u
Yaş (yıl)	109/83	64(58-71)	67(61-75)	0,003^u
GFR Başlangıç (ml/dk)	109/83	31(22-44)	28(21-36)	0,153 ^u
ACEİ/ARB Kullanımı	109/83			0,895*
Yok		27(58,7)	19(41,3)	
Var		82(56,2)	64(43,8)	
Cinsiyet	109/83			0,139*
Kadın		37(64,9)	20(35,1)	
Erkek		72(53,3)	63(46,7)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, *n(%)*

na= Ex hastaların yaş bilgileri olmadığından analiz gerçekleştirilememiştir.

şekil 3. Mortalite Durumuna Göre Hastaların Yaşları



GFR değerinde ortaya çıkan azalma üzerinde etki eden faktörler değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık görülen değişkenler olarak ferritin ($p=0,007$), albümin değeri ($p=0,017$), proteinüri ($p<0,001$) ve başlangıç GFR değeri ($p=0,001$) olarak bulundu. Tablo 12’de GFR değeri değişimi ve incelenen parametreler gösterilmiştir.

Anlamlı farklılığın görüldüğü değişkenler içerisinde Albumin haricinde kalan tüm değişkenlerin GFR değişimi görülen hastalarda, GFR değişimi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Albuminde ise, GFR değişimi olmayan grubun aldığı değer [4,1(3,7-4,4)g/dl], GFR'si değişen gruba [3,9(3,57-4,2)g/dl] göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (Şekil 4).

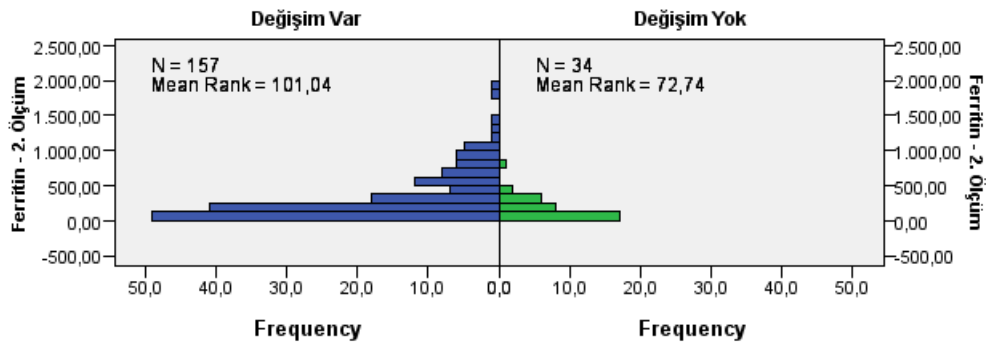
Tablo 12. Bazı Parametrelerin GFR Değişimi Üzerine Etkisi

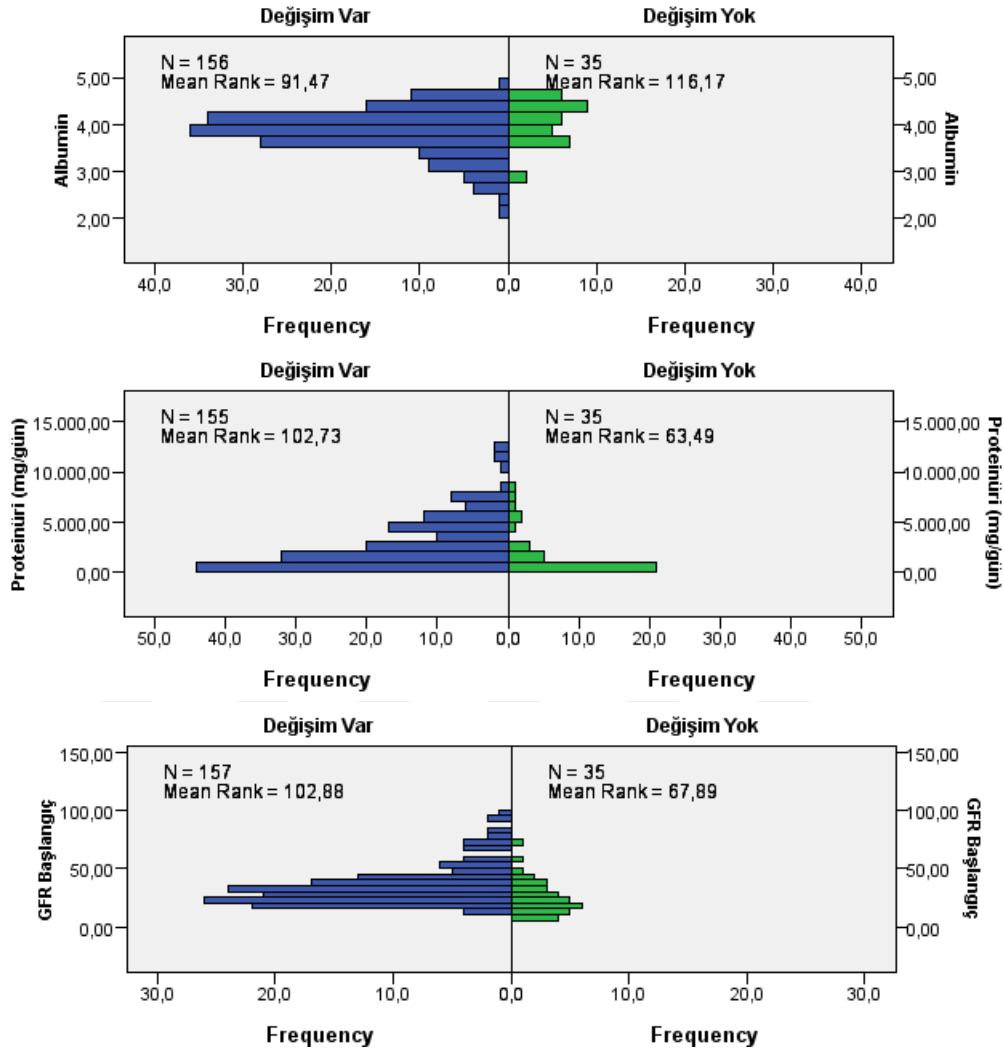
Değişkenler	n ₁ /n ₂	GFR Değişimi		p
		Yok	Var	
HbA1c Başlangıç	35/157	6,5(6-7,9)	6,9(6,1-8,5)	0,122 ^u
PTH Ortalama	33/147	116,75(78-232,75)	149,5(100-215,5)	0,518 ^u
Ferritin Ortalama(ng/ml)	34/157	126(63-261)	203(111-506)	0,007^u
KalsiyumXFosfor	35/157	36,08(30,45-41,83)	36,45(31,4-40,92)	0,447 ^u
Albumin(g/dl)	35/156	4,1(3,7-4,4)	3,9(3,57-4,2)	0,017^u
Proteinüri (mg/gün)	35/155	390(90-2010)	2080(874-4548)	<0,001^u
Yaş (yıl)	35/157	68(61-77)	64(59-71)	0,067 ^u
GFR Başlangıç (ml/dk)	35/157	22(15-33)	31(23-43)	0,001^u
ACEİ/ARB Kullanımı	35/157			0,206*
Yok		5(10,9)	41(89,1)	
Var		30(20,5)	116(79,5)	
Cinsiyet	35/157			0,111*
Kadın		6(10,5)	51(89,5)	
Erkek		29(21,5)	106(78,5)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, *n(%)*

Şekil 4. GFR Değişimi Üzerine Etkisi Olan Parametreler





PAH olan ve olmayan hastalarda aynı parametrelerin karşılaştırıldığı analiz sonuçları tablo 13'te gösterilmiştir. PAH görülen hastalarda ferritin değeri [291,5(128-514)ng/ml], PAH görülmeyen hastalara [165(97-371)ng/ml] göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,032$). (Şekil5). Diğer değişkenlerde PAH görülen hastalarla görülmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

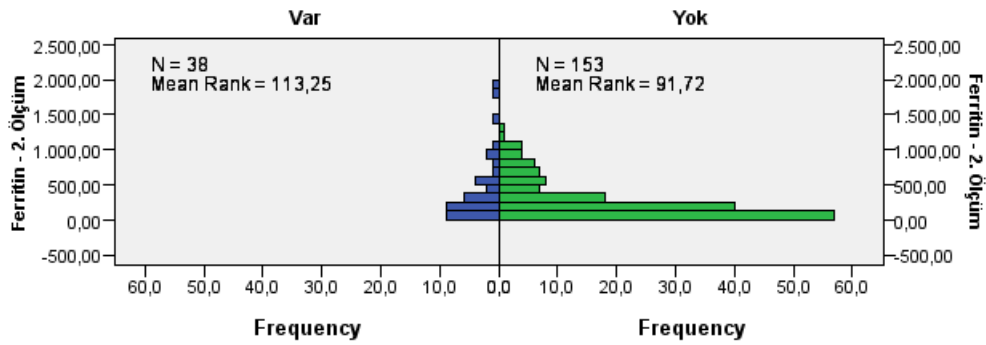
Tablo 13. PAH Olan ve Olmayan Hastalarda Değişik Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişkenler	n ₁ /n ₂	PAH		p
		Yok	Var	
HbA1c Başlangıç	154/38	6,85(6,1-8,2)	6,85(6,1-8,6)	0,648 ^μ
HbA1c Ortalama	140/33	7,01(6,38-7,88)	7,13(6,48-7,95)	0,938 ^μ
PTH Başlangıç	154/37	118,5(66-202)	102(68-161)	0,409 ^μ
PTH Ortalama	147/33	147,25(94,25-228,5)	149,5(110,25-201,5)	0,984 ^μ
Ferritin - 1. Ölçüm	154/38	116(55-213)	129(69-209)	0,286 ^μ
Ferritin - 2. Ölçüm	153/38	165(97-371)	291,5(128-514)	0,032^μ
Kalsiyum x Fosfor	154/38	36,33(31,32-40,59)	36,31(31,15-41,85)	0,766 ^μ
Albumin(g/dl)	153/38	3,9(3,6-4,2)	3,8(3,5-4,03)	0,055 ^μ
Proteinüri (mg/gün)	152/38	1686,5(515-4195)	1895(890-4740)	0,464 ^μ

Yaş	154/38	65(59-73)	65,5(60-71)	0,764 ^u
GFR Başlangıç(ml/dk)	154/38	30,5(22-40)	29,5(19-44)	0,656 ^u
ACEİ/ARB Kullanımı	154/38			>0,999*
Yok		37(80,4)	9(19,6)	
Var		117(80,1)	29(19,9)	
Cinsiyet	154/38			0,270*
Kadın		49(86)	8(14)	
Erkek		105(77,8)	30(22,2)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)* *Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, *n(%)*

Şekil 5. Ferritin Değerinin PAH Varlığı Üzerindeki Etkisi



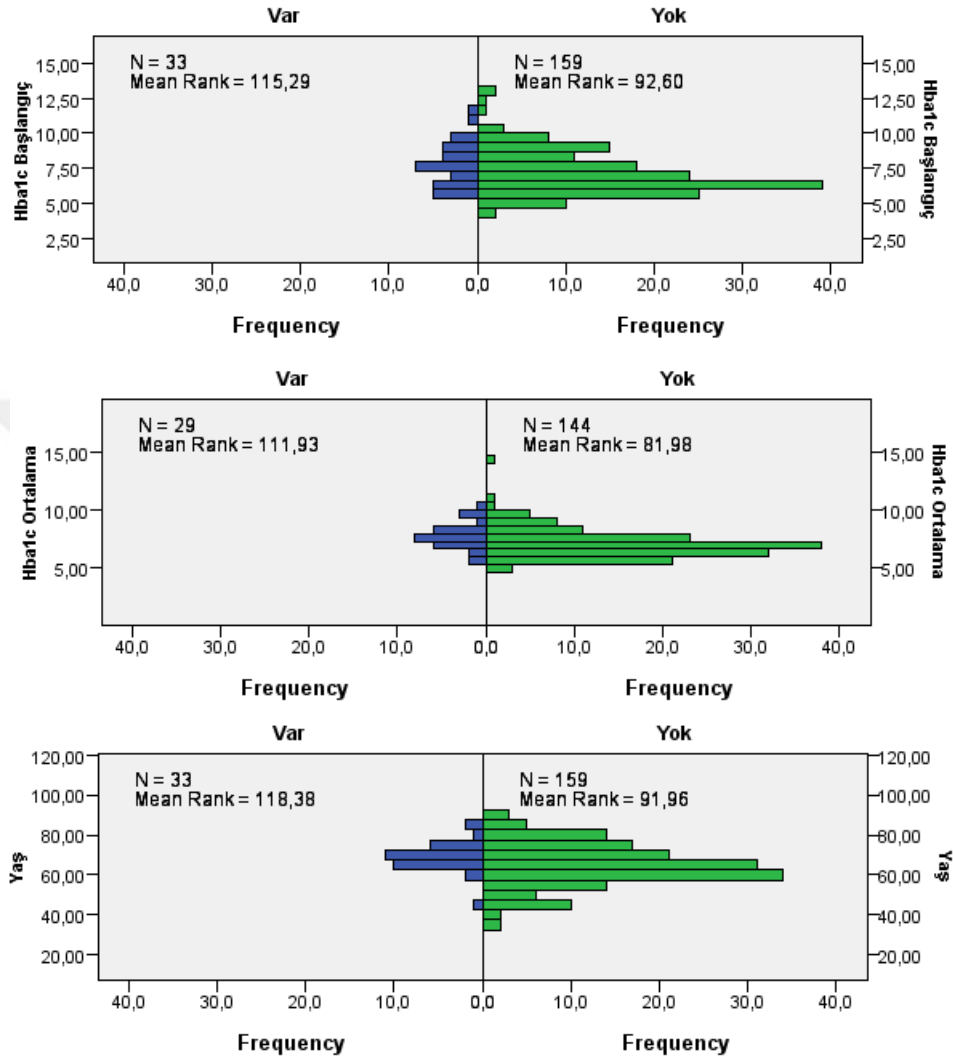
SVH varlığına göre anlamlı farklılıklar gösteren değişkenler HbA1c Başlangıç ($p=0,033$), HbA1c Ortalama ($p=0,003$) ve yaş ($p=0,013$) olmuştur. Tüm bu değişkenler, SVH varlığında daha yüksek değerler almıştır (Şekil 6). Tablo 14'te değişik parametrelerin iki grupta tespit edilen değerleri gösterilmiştir. .

Tablo 14. SVH Olan ve Olmayan Hastalarda Değişik Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişkenler	n ₁ /n ₂	SVH		p
		Yok	Var	
HbA1c Başlangıç	159/33	6,7(6,1-8,2)	7,6(6,3-9,1)	0,033^u
HbA1c Ortalama	144/29	6,94(6,29-7,66)	7,68(7,05-8,3)	0,003^u
PTH Başlangıç	159/32	112(71-201)	116(60-174,5)	0,492 ^u
PTH Ortalama	149/31	150(98,25-228,5)	116,75(78,75-215,5)	0,203 ^u
Ferritin - 1. Ölçüm	159/33	122(64-209)	103(43-274)	0,973 ^u
Ferritin - 2. Ölçüm	158/33	184,5(108-424)	161(90-486)	0,875 ^u
Kalsiyum x Fosfor	159/33	36,54(31,28-41,4)	33,67(29,37-39,77)	0,165 ^u
Albumin(g/dl)	158/33	3,9(3,6-4,2)	3,9(3,7-4,2)	0,627 ^u
Proteinüri (mg/gün)	157/33	1693(520-4310)	1780(560-4970)	0,847 ^u
Yaş	159/33	64(58-72)	68(65-73)	0,013^u
GFR Başlangıç(ml/dk)	159/33	30(21-40)	32(23-48)	0,485 ^u
ACEİ/ARB Kullanımı	159/33			0,281*
Yok		41(89,1)	5(10,9)	
Var		118(80,8)	28(19,2)	
Cinsiyet	159/33			0,901*
Kadın		48(84,2)	9(15,8)	
Erkek		111(82,2)	24(17,8)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)* *Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, *n(%)*

Şekil 6. SVH Varlığı Üzerinde Etkisi Olan Parametreler



PTH Başlangıç ($p=0,007$), PTH Ortalama ($p=0,037$), 2. ölçüm Ferritin ($p=0,040$), Yaş ($p=0,005$), GFR Başlangıç ($p=0,008$) ve cinsiyet ($p<0,001$) değişkenleri KAH varlığına göre anlamlı şekilde farklılaşmaktadır. GFR Başlangıç değişkeni haricinde kalan tüm değişkenlerin KAH görülen hastalarda, KAH görülmeyen hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu anlaşılmaktadır. KAH görülmeyen hastalarda, diğer gruba göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksek olan değişken ise GFR Başlangıç değişkenidir (Şekil 7). Bunlarla birlikte, erkeklerde KAH görülme oranının (%64,4), kadınlarda KAH varlığına (%31,6) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu da görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. KVH Olan ve Olmayan Hastalarda Değişik Parametrelerin Karşılaştırılması

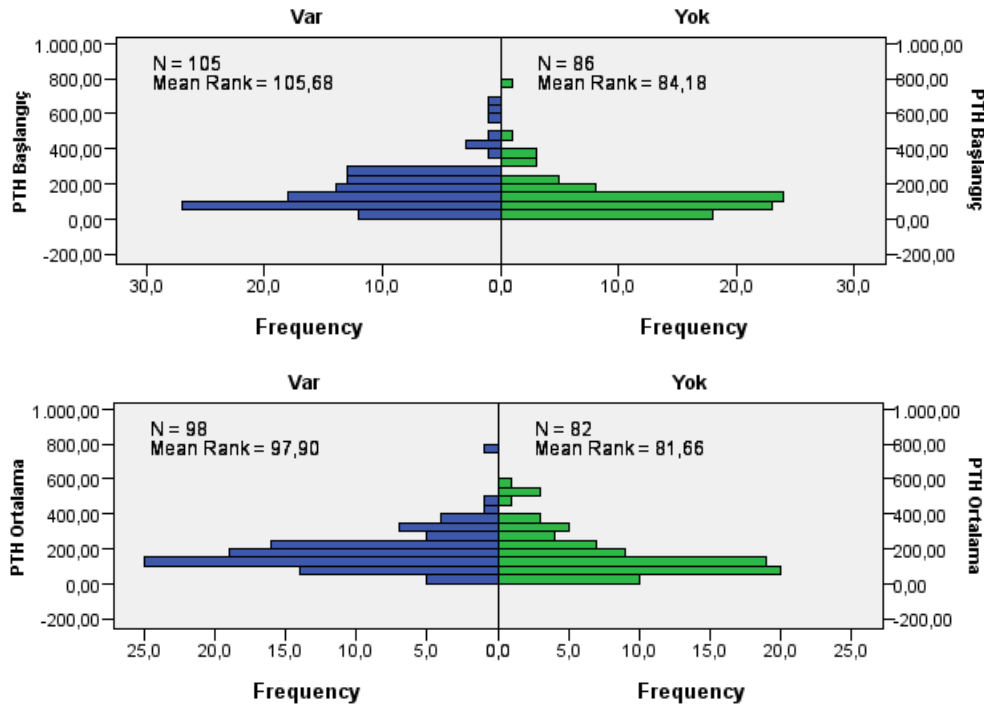
Değişkenler	n ₁ /n ₂	KAH		p
		Yok	Var	
HbA1c Başlangıç	87/105	6,8(6,1-8,4)	6,9(6,1-8,3)	0,919 ^u
HbA1c Ortalama	77/96	7,05(6,25-7,93)	7,01(6,51-7,83)	0,607 ^u
PTH Başlangıç	86/105	103,5(59-148)	136(76-225)	0,007^u
PTH Ortalama	82/98	120,75(80,75-214,25)	161,88(114,75-222,75)	0,037^u
Ferritin - 1. Ölçüm	87/105	114(44-220)	125(68-209)	0,580 ^u
Ferritin - 2. Ölçüm	87/104	155(86-362)	224(118,5-466)	0,040^u
Kalsiyum x Fosfor	87/105	36,4(32,24-40,32)	36,08(30,6-41,85)	0,693 ^u
Albumin(g/dl)	86/105	3,9(3,6-4,2)	3,9(3,6-4,2)	0,820 ^u
Proteinüri (mg/gün)	85/105	1670(320-4160)	1935(800-4610)	0,277 ^u
Yaş	87/105	63,28±11,70	66,96±9,58	0,017^t
GFR Başlangıç(ml/dk)	87/105	33(24-44)	27(20-37)	0,008^u
ACEİ/ARB Kullanımı	87/105			0,774*
Yok		20(43,5)	26(56,5)	
Var		67(45,9)	79(54,1)	
Cinsiyet	87/105			<0,001*
Kadın		39(68,4)	18(31,6)	
Erkek		48(35,6)	87(64,4)	

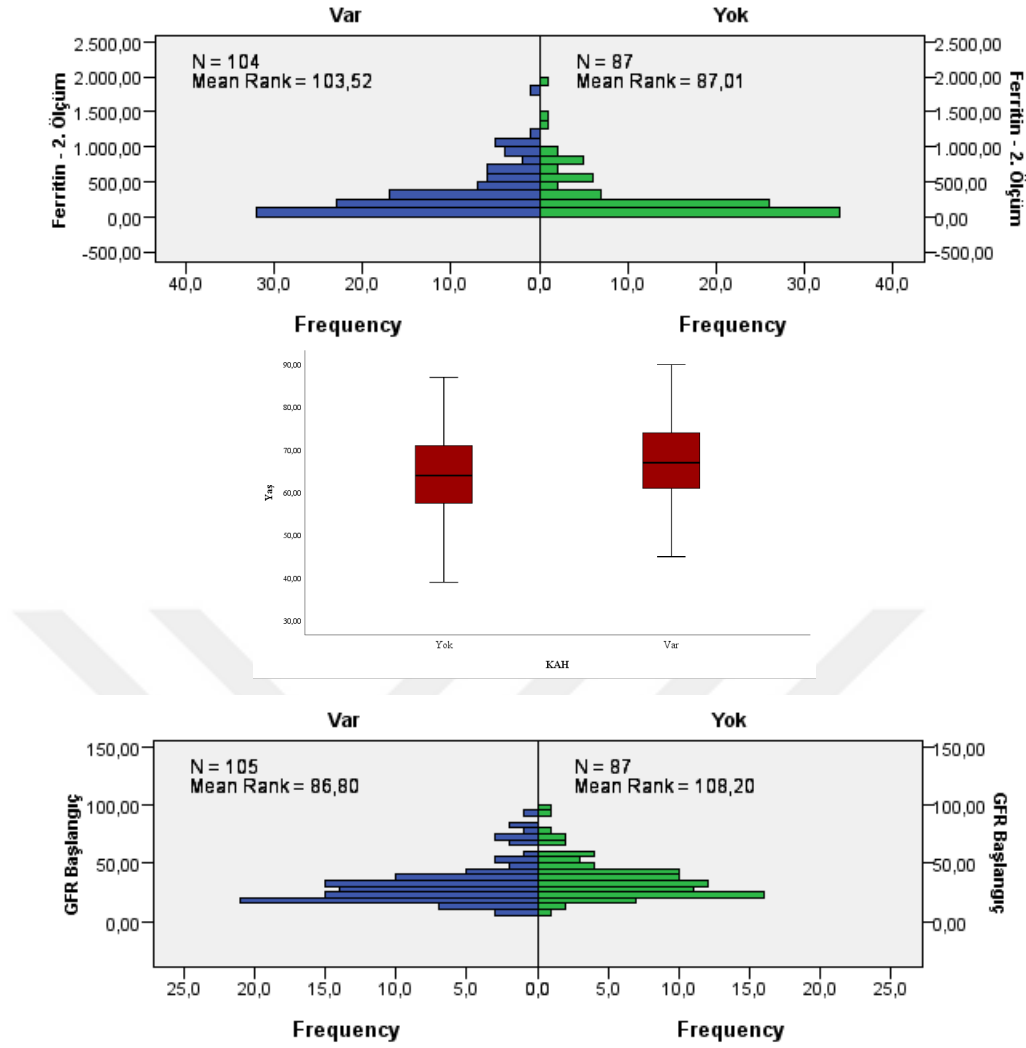
^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

^tIndependent Samples T test, *Ort±SD*

*Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, *n(%)*

Şekil 7. KAH Varlığı Üzerinde Etkisi Olan Parametreler





Tablo 16’da RRT başlanmasına kadar geçen süre ile bazı parametreler arasındaki korelasyon analizlerinin sonuçları sunulmuştur. Analiz sonuçlarında belirtilen “r” değeri korelasyon katsayısıdır. Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değer alır. Buradaki +1 pozitif tam ilişki, -1 ise negatif yönlü tam ilişkiyi işaret eder. Korelasyon katsayısı sıfıra yaklaştıkça ilişkinin kuvvetinin zayıf olduğu, -1 veya +1’e yaklaştığında ise ilişkinin kuvvetlendiği bilinmektedir. Buna göre $r=0,00$ “ilişki yok”, $r=0,01-0,29$ “düşük düzeyde ilişki”, $r=0,30-0,70$ “orta düzeyde ilişki”, $r=0,71-0,99$ “yüksek düzeyde ilişki” ve $r=1,00$ “mükemmel ilişki” olarak yorumlanır. Burada bahsedilen pozitif yönlü ilişki, ilişkinin direkt ve doğrusal olduğu anlamına gelmektedir. Başka bir ifadeyle değişkenler birlikte artıyor veya azalıyorsa, burada pozitif yönlü bir ilişkiden bahsetmek mümkündür. İlişkinin negatif yönde olması ise, ters yönlü bir ilişkiyi ifade etmektedir. Aralarındaki hareket farklı yönlerde olan değişkenlerden birisinin değeri artarken, diğerinin değerinin düşmektedir.

RRT başlanmasına kadar geçen süre ile anlamlı ilişkilerin görüldüğü değişkenlerin tamamına ilişki düşük düzeyde kalmıştır. Albumin ile RRT başlanmasına kadar geçen süre arasındaki

ilişki pozitif yönlü, direkt ve doğrusal olarak görülürken, diğer tüm değişkenlerin RRT Süresi ile ilişkisi negatif yönlüdür (Şekil 8).

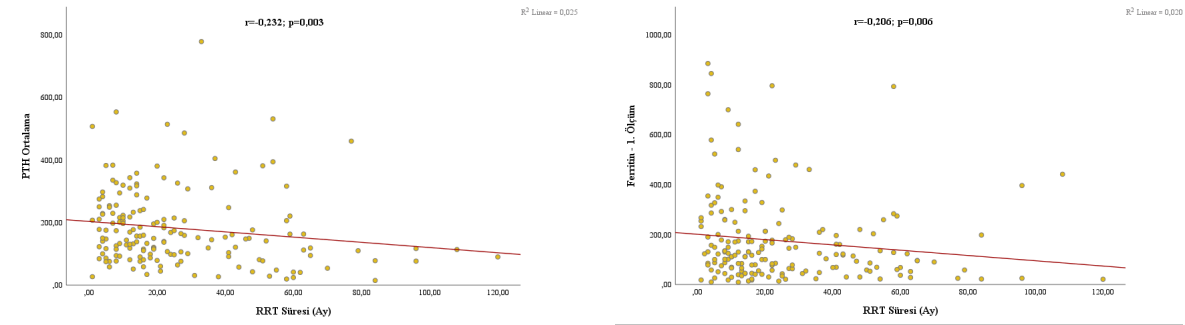
Tablo 16. RRT Başlanmasına Kadar Geçen Süre ile Bazı Parametreler Arasındaki İlişki

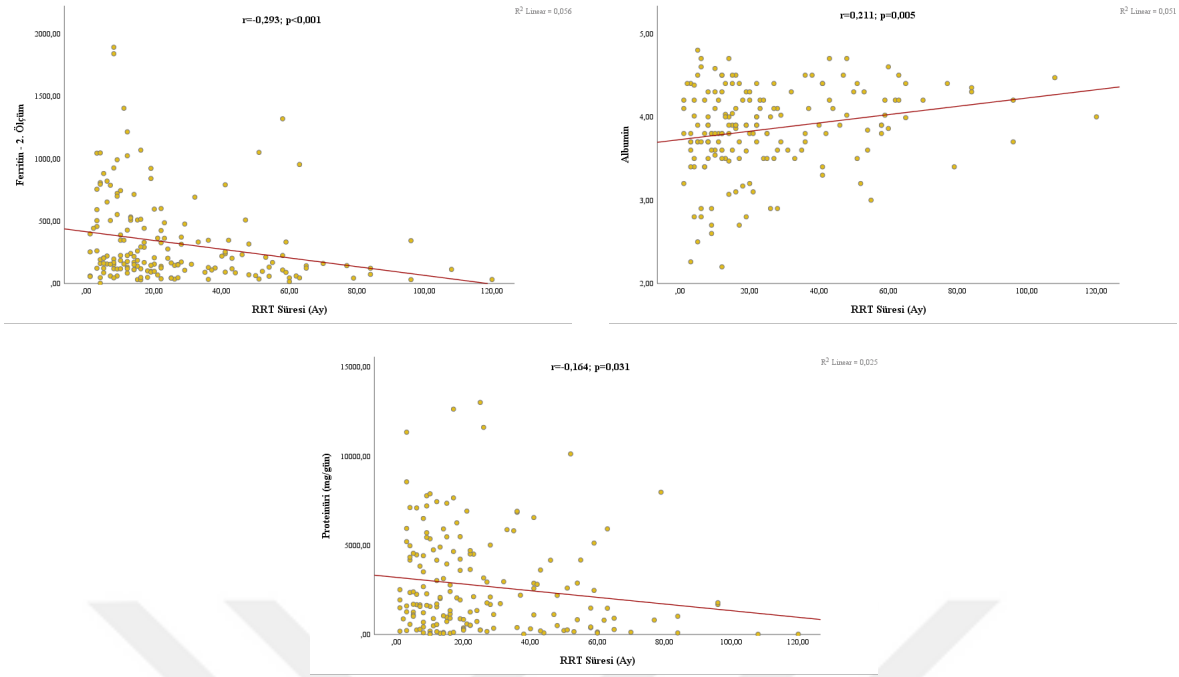
Spearman's rho		RRT Süresi
HbA1c Başlangıç	r	0,003
	p	0,969
HbA1c Ortalama	r	-0,121
	p	0,129
PTH Başlangıç	r	-0,115
	p	0,128
PTH Ortalama	r	-0,232**
	p	0,003
Ferritin - 1. Ölçüm	r	-0,206**
	p	0,006
Ferritin - 2. Ölçüm	r	-0,293**
	p	<0,001
Kalsiyum x Fosfor	r	-0,076
	p	0,314
Albumin	r	0,211**
	p	0,005
Proteinüri (mg/gün)	r	-0,164*
	p	0,031
Yaş	r	0,106
	p	0,159
GFR Başlangıç	r	0,11
	p	0,146

*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

**Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Şekil 8 . RRT Süresi ile Anlamlı İlişkisi Olan Parametrelerin Korelasyon Eğrileri





GFR Değişimini etkileyebilecek değişkenler lojistik regresyon analiziyle incelenmiş ve bulgular Tablo 17’de gösterilmiştir. Yapılan analiz sonuçlarına göre GFR değişim olasılığını 2. ölçüm Ferritin değişkenindeki 1 birimlik artış 1,006 kat (OR: 1,006; %95 CI: (1,002-1,010); $p=0,003$) ve GFR Başlangıç değişkenindeki 1 birimlik artış ise 1,086 kat (OR: 1,086; %95 CI: (1,032-1,144); $p=0,002$) artırmaktadır. Bununla birlikte, GFR değişim olasılığı erkeklere göre kadınlarda 3,464 kat (OR:3,464; %95 CI: (1,026-11,695); $p=0,045$) ve ACEİ/ARB kullanmayanlarda kullananlara göre 4,104 kat (OR: 4,104; %95 CI: (1,028-16,380); $p=0,046$) daha yüksektir.

Tablo 17. GFR Değişimine Etki Eden Faktörler

Değişkenler	β	p	OR	%95GA
HbA1c Başlangıç	0,359	0,251	1,432	,775 2,646
HbA1c Ortalama	-0,293	0,409	0,746	,372 1,495
PTH Başlangıç	0,002	0,426	1,002	,996 1,009
PTH Ortalama	-0,004	0,298	0,996	,990 1,003
Ferritin - 1. Ölçüm	0,003	0,115	1,003	,999 1,008
Ferritin - 2. Ölçüm	0,006	0,003	1,006	1,002 1,010
Kalsiyum x Fosfor	0,005	0,901	1,005	,935 1,080
Albumin	0,410	0,567	1,507	,369 6,151
Proteinüri (mg/gün)	0,000	0,067	1,000	1,000 1,001
Yaş	-0,047	0,084	0,954	,905 1,006
GFR Başlangıç	0,083	0,002	1,086	1,032 1,144
ACEİ/ARB Kullanımı	-1,412	0,046	4,104	1,028 16,380
Cinsiyet	-1,243	0,045	3,464	1,026 11,695

5. TARTIŞMA

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Kliniğinde takipli ve aynı zamanda diyabetes mellitus tanısı olan 192 kronik böbrek hastasını kapsamaktadır. Hastaların 57'si kadın (%29,7) ve 135'i (%70,3) erkekti. Hastaların %98,4 'ünde HT, %84,4'ünde HPL , %54,7 ise KAH, %19,8 PAH ve %17,2 SVH eşlik eden ek hastalıklar olarak tespit edildi. En genç hasta 35 yaşında iken en yaşlı hasta 90 yaşındaydı. Hastaların 109'u (% 56,8) çalışmamızın sonunda sağken 83 (%43,2) hastada mortalite geliştiği görüldü. Çalışma süresinin sonunda hastaların 131'inde Renal Replasman Tedavisine başlanmışken 61 hasta halen tıbbi tedavi ile takip altındaydı. RRT başlanan hastalar içerisinde HD 103 (%78,6), transplantasyon 17 (%13) ve PD 11 (%8,4) hastada seçilen tedavi modaliteleri olarak tespit edildi.

Çalışmamızda diyabeti olan kronik böbrek hastalarında progresyona, mortaliteye ve morbiditeye etki eden değişik faktörlerin araştırılması hedeflendi. Bu amaçla GFR değerinde %50den fazla azalma, RRT başlanması, KVH varlığı ve mortalite gelişen hastalarda hangi faktörlerin etkin olduğu incelendi.

KBH, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının bir sonucudur. Hiperglisemik koşullar altında böbrek gibi dokulara zarar veren aşırı Reaktif Oksijen Türleri (ROS) üretilir. Uzun süreli hiperglisemi yapısal anormalliklere ve hastalığın KBH'ye ilerlemesine neden olur(30).

Brownlee patofizyolojiyi şu şekilde açıklamaktadır, hiperglisemi glikoliz yolunu aktive eder, bu da poliol yolunu, hekzozamin yolunu aktive eder, ayrıca AGE'lerin (ileri glikatlanmış son ürünler) üretimini artırır ve protein kinaz C'yi aktive eder. Hiperglisemideki bu metabolik değişiklikler KBH gelişiminde önemli rol oynarlar (31).

Bazı çalışmalar, sıkı glisemik kontrolün (HbA1c <%7) hastalığın ilerlemesini geciktirebileceğini ve komplikasyonların gelişimini azaltabileceğini göstermiştir. KBH'de HbA1c ölçümü ile özellikle hastalığın nedeni diyabet ise sadece glisemik kontrolün takibi değil aynı zamanda hastalığın ilerlemesi, kontrol altında tutulabilmesi de hedeflenmektedir (32).

Geniş katılımlı, 597 hastaya kapsayan bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Birinci grup HbA1c >%5,7 ancak <%6,5 olan 196 hastadan 2. Grup ise

HbA1c<%5,7 olan 268 hastadan oluşmaktadır. Bu iki grup karşılaştırıldığında HbA1c yüksek olan grupta eGFR' nin anlamlı olarak daha çok azaldığı gösterilmiştir. Yazarlar bu durumun glisemik kontrolün KBH progresyonunun önlenmesinde etkin bir faktör olduğunun bir göstergesi olduğuna işaret etmişlerdir (33).

Kundu SK ve ark. (34) tarafından yapılan 125 kişiyi kapsayan bir çalışmada, HbA1c ile eGFR arasında negatif bir korelasyon ve HbA1c ile serum kreatinin arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Lee CL ve ark. (35) tarafından yapılan ve 1992 kişiyi kapsayan retrospektif bir kohort çalışması, başlangıçtaki HbA1c değeri ne kadar yüksekse, yıllık eGFR düşüşünün de o kadar fazla olduğunu göstermiştir.

Yokoyama H ve ark. (36) tarafından yapılan 729 DM tanılı hastayı kapsayan başka bir çalışmada, HbA1c 'nin yüksek başlangıç değerinin, diabetes mellituslu bireylerde eGFR düşüşünün bir öngörücüsü olduğu bulunmuştur.

Shurraw S ve ark. (37) tarafından 23.296 kişiyi kapsayan bir çalışmada hastaların ortalama HbA1c düzeyi %6,9 (aralık, %2,8-%20,0) ve bu hastaların %11'inin HbA1c değeri %9'dan yüksek tespit edilmiştir. Daha yüksek bir HbA1c düzeyiyle ilişkili SDBY riskindeki artış GFR'de düşüşler saptanmıştır. GFR 30,0 ile 59,9 mL/dak/1,73 m² olanlar arasında, HbA1c düzeyi %7'den düşük olan hastalara kıyasla HbA1c düzeyi %7 ila %9 ve %9'dan yüksek olan hastalarda SDBY riski sırasıyla %22 ve %152 oranında artış saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise HbA1c ölçümlerine bakıldığında dalgalı bir seyir görülmektedir. Başlangıç HbA1c değeri %7,28±1,59, tespit edilen en düşük HbA1c %4,3 , en yüksek değer ise HbA1c %12,8 olarak elde edilmiştir. HbA1c ortalama değeri %7,23±1,3 dir. GFR değişimi olan 157 hastanın HbA1c başlangıç değeri %6,9 (6,1-8,5), GFR değişimi olmayan 35 hastanın ise HbA1c değeri %6,5 (6-7,9) olarak tespit edilmiştir. GFR kaybı yüksek olanlarda başlangıç HbA1c değeri yüksek olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Keza benzer şekilde ortalama HbA1c değerleri açısından da anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve hastaların çoğunluğunun ileri evre böbrek hastalığı olmasının bunda etkili olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda HbA1c başlangıç ve ortalama değeri ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bulunan veri HbA1c değerinin diyabetin makrovasküler komplikasyonlarından biri olan SVH üzerindeki etkisidir. 192 hastanın 33 ünde makrovasküler komplikasyonlardan SVH gelişmiştir. SVH gelişen grupta HbA1c başlangıç ve ortalama değerleri gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir.

Diğer makrovasküler komplikasyonlardan olan PAH ve KAH açısından değerlendirildiğinde ise HbA1c başlangıç ve ortalama değerleri arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Japonya'nın Okinawa kentinde Kuntoshi Isekı ve ark. (38) tarafından yapılan 107192 katılımcıyı kapsayan bir toplu taramada 10 yıllık bir süreçte son dönem böbrek hastalığı için (SDBH) risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi yapılmıştır. %14,9 oran ile proteinüri genel popülasyonda 10 yıl içinde SDBH riskinin en güçlü belirleyicisi olarak tanımlanmıştır.

Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) çalışmasına dahil edilen diyabetik olmayan kronik nefropatileri ve klinik proteinürisi olan 274 hastada idrar protein atılımı, GFR düşüşü ve SDBY'ye ilerleme oranı ile korele olan tek başlangıç değişkeni olarak sonuçlanmıştır. Hastalar başlangıçtaki proteinüri seviyelerine göre sınıflandırıldığında, proteinüri düzeyi en düşük olan hastalar, orta ve en yüksek düzeydeki hastalarla kıyaslandığında böbrek hastalığı ilerlemesi ve SDBH gidişat oranı en düşük olmuştur (39).

Ravi Retnakaran ve ark. (40) yaptığı 23 klinik merkezden 5.102 hastanın katıldığı 'Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması 74'ten (UK Prospective Diabetes Study 74)' elde edilen sonuçlarda tip 2 diyabet tanısı konulduktan sonra 15 yıl içerisinde hastaların %40'ında albüminüri ve yaklaşık %30'unda ise böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bu bulgular albüminüri ve böbrek yetmezliğinin diyabette bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuç albüminürinin böbrek yetmezliği gelişimi için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.

1513 hastadan oluşan RENAAL çalışmasından elde edilen verilerde 341 hastada SDBH gelişmiştir. Albüminüri değeri dikkate alındığında SDBH gelişen hastalarda %80 oranında yüksek albüminüri düzeyinin olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuç ise başlangıçtaki albüminüri değeri ile SDBH ilerleme arasında anlamlı

bir ilişki olduğu yönündedir (41). Ek olarak RENAAL çalışmasına göre bazal albüminüri beyaz, siyah ve asyalı dahil olmak üzere tüm etnik gruplarda SDBY riskinin en önemli bağımsız belirleyicisi olarak gösterilmiştir (42).

Robert C. Atkins ve ark. (43) yaptıkları çalışmada böbrek yetmezliği riskinin bazal proteinüri düzeyinin her iki katına çıkışında riskin iki katına çıktığını göstermişlerdir. Yine tedavi ile başlangıç ve 12 ay arasında proteinüri seviyesinin her yarıya inmesinin böbrek yetmezliği riskini yarıdan fazla azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada elde edilen sonuç proteinüri düzeyinin böbrek yetmezliği için önemli bir risk olduğu ve proteinüri miktarını yarıya indirmenin böbrek hastalığı gelişmesi riskini yarıya indirdiği yönündedir.

Bizim çalışmamızda ise 192 hastanın ortalama proteinüri miktarı 2719,67±2720,22 mg/gün olarak tespit edilmiştir. En düşük proteinüri miktarı 13 mg/gün, en yüksek proteinüri miktarı ise 12996 mg/gün olarak hesaplanmıştır. Proteinürinin GFR üzerindeki etkisine baktığımızda ise GFR’de değişim olmayan 35 hastada 390 (90-2010) mg /gün , GFR’ de değişim olan 155 hastada 2080 (874-4548) mg /gün şeklinde sonuçlanmış olup yüksek proteinürisi olan hasta grubunda GFR ‘de anlamlı azalma saptanmıştır. Çalışmamız diğer çalışmalar ile benzer sonuçlanmıştır.

Yüksek proteinüri miktarının GFR düşüşü üzerinde etkisi anlamlı olup yaptığımız çalışmada ek olarak saptadığımız bir diğer veri ise proteinüri ile renal replasman süresi arasında olan ilişkidir. Proteinüri miktarı yüksek olan hastalarda RRT süresi daha kısa seyretmektedir. Yani proteinüri ile RRT süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup bu ilişki negatif yönlü ve düşük düzeylidir. Proteinüri ne kadar yüksekse RRT başlama süresi o kadar kısalmaktadır.

Serum albumin düzeyi 3,5 g/dl'nin altında olan hastalarda morbidite oranlarında artış görülmektedir. Serum albumin düzeyi 3,5 g/dl'den 3 g/dl'ye düştükçe morbidite ve mortalitede %15'lik bir artış görülmektedir. Serum albumin konsantrasyonu 2,0 gr/dl'nin altında olan hastalarda morbidite ve mortalite %100'e yaklaşmaktadır (44).

Bizim çalışmamızda mortalite gelişen hastalarda albümin düzeyleri mortalite gelişmeyen gruba göre daha düşük olmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta sayısının az olması ve yakın takip altında olan hastaların genel albumin ortalamalarının normale yakın olması bu duruma yol açmış olabileceği kanaatindeyiz.

William F. ve ark. (45) tarafından 28 ülke ve 250 farklı merkezden diyabetik nefropatili 1513 tip 2 diyabetik hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, serum albuminin SDBY hastalarında bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

The National kidney foundation, düşük bazal serum albumini ile GFR düşüşü arasındaki ilişkiyi ele alan sekiz çalışma olduğunu bildirmiştir. Düşük serum albumini ile daha hızlı GFR düşüşü arasındaki ilişki diyabetik hastalarla yapılan çalışmalarda daha tutarlı bulunmuştur (46).

Song ve ark. (47) tarafından 1138 KBH hastası üzerinde yailan retrospektif bir çalışmada albuminin böbrek prognozu ile negatif ilişkili olduğunu sonucu elde edilmiştir.

Majoni SW ve ark. (48) tarafından 547 hastanın %63,6'sını kadınların oluşturduğu ve ortalama yaşın 46,1 olduğu çalışmada serum albumin düzeyinin KBH hastalarında yıllık GFR düşüşü ve böbrek sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Her 1g/dl serum albumin artışının yıllık GFR düşüşünün 0,31 ml/dak/1,73m² /yıl azalmasına yol açabileceğini keşfetmişlerdir. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tong Cheng ve ark. (49) 2010-2011 yılları arasında yaptıkları çalışmada ortalama başlangıç albumin değeri 3.89 ±0.59 g/dl ve GFR ise 33.43±17.97 ml/dk/1.73 m² olarak kayıt edilmiştir. Yıllık eGFR düşüşü 2,65 mL/dak/1,73 m² /yıl olarak hesaplanmıştır. Başlangıçtaki albumin düzeyinin renal prognoz ve renal fonksiyon düşüşü ile ters ilişkili olduğu sonucu elde edilmiştir.

Bizim çalışmamız ise diğer çalışmalar ile benzer olup GFR'de değişim olmayan 35 hastanın ortalama albumin değeri 4,1(3,7-4,4) g/dl, GFR'de değişim olan 156 hastanın ortalama albumin değeri ise 3,9(3,57-4,2) g /dl hesaplanmış olup albumin değerinin GFR azalması üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda serum albumin değerinin RRT süresine etkisine baktığımızda ise albumin ile RRT süresi arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Yani serum albumin değeri yüksek olan hastalarda RRT 'sine gidiş süresi serum albumin değeri düşük olan hastalara kıyasla uzun bulunmuştur.

İdrar oluşumunun ilk adımı olan glomerüler filtrasyon, plazmanın glomerüler kılcal damarlardan geçerken kandan Bowman boşluğuna ultrafiltrasyonunun pasif

sürecidir. GFR vücut büyüklüğüne göre değiştiğinden, ortalama 1,73 m² vücut yüzey alanına göre endekslenir ve 1,73 m² başına ml/dak olarak ifade edilir. GFR'nin etkilendiği bir çok değişken olmakla birlikte bunların bazıları protein alımı, gebelik, hücre dışı sıvı durumu, aşırı kan basıncı, antihipertansif ajanların kullanımı ve böbrek hastalığının varlığı ve ciddiyetidir. Yani birçok faktöre göre değişim göstermektedir. Ortalama değer 40 yaşından genç yetişkinler için yaklaşık 120-130 ml/dak/1.73 m² 'dir ve 40 yaşında sonra yaşla birlikte azalır. GFR'nin 60 ml/dak/1.73 m² 'den düşük olması her yaştaki yetişkin için orta derecede azalmış olarak kabul edilir.

Liang Li ve ark. (50) yaptığı 846 hastayı kapsayan bir çalışmada eGFR <40 ml/dak/1.73 m² olan 208 hasta ortalama 6,9 yıl boyunca takip edildiğinde progresse olmama oranı 0,28 iken GFR ≥ 40 mL/dak/1.73m² olan 638 hasta ortalama 9,4 yıl boyunca takip edildiğinde progrese olmama oranı 0,40 olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak GFR başlangıç düzeyine göre progresyon seyri anlamlı bulunmuştur. Düşük GFR ile takibe alınan hastalarda progrese olma oranı daha yüksek seyretmektedir. Ancak bu hastaların stabil seyretme oranına bakıldığında ise GFR <40 ml/dak/1.73 m² olan hastalarda bu olasılık 0,36 iken, GFR ≥ 40 mL/dak/1.73m² olan hastalarda bu oran 0,39 olarak hesaplanmıştır. Başlangıç GFR düzeyinin hastalığın stabil seyretmesinde istatistiksel olarak anlamlılığı farklılığı bulunmamıştır. GFR stabil seyreden hasta grubunda ise başlangıç GFR düzeyi fark oluşturmamaktadır. Özetle bu çalışma başlangıç GFR düzeyine bakılarak KBH'nin acımasızca ilerleyici olması gerekmediğine dair umut vermektedir.

Bizim çalışmamıza alınan 192 hastanın 157sinde GFR değişimi olup ortalama başlangıç GFR değeri 31(23-43) ml/dak/1.73 m², GFR anlamlı değişim olmayan 35 hastanın ise ortalama başlangıç GFR değeri 22(15-33) ml/dak/1.73 m² şeklinde saptanmıştır. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı. GFR başlangıç değeri daha yüksek olan hasta grubunda GFR de azalmanın daha fazla olması, GFR de anlamlı azalma olmayan hasta grubu ile karşılaştırıldığı azalma olmayan grupta yer alan hastaların daha çok oranda erken dönemde diyaliz ile sonuçlanması ile ilişkilendirilmiştir.

Anne Lise K ve ark. (51) yaptıkları çalışmada anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibisyonunun kronik nefropatinin progresyonu üzerindeki etkisini incelemek amacıyla, glomerüler filtrasyon hızı orta ve ciddi düzeyde azalmış olan 70 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kronik nefropatisi olan ve böbrek fonksiyonları orta ile

ciddi derecede azalmış hastalarda üremesinin ilerlemesinin, geleneksel antihipertansif tedaviye kıyasla enalapril ile temel tedavi gören hastalarda daha yavaş olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamıza dahil olan 192 hasta üzerinde yapılan incelemede, ACEİ/ARB kullanımının 146 hastada olduğu tespit edilmiştir. Oran olarak % 76 gibi yüksek bir oranda ACEİ/ARB kullanımı mevcuttur. ACEİ/ARB almayan 46 hastanın 41'inde GFR'de azalma olduğu tespit edilmiştir. ACEİ/ARB tedavisi alan 146 hastanın 116'sında GFR'de azalma vardır. Oran olarak ACEİ/ARB kullanmayan grupta olumsuz sonuç daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuç hastaların tedaviye uyum sağlayıp sağlamadığı şeklinde soru işaretlerine neden olmakla birlikte hasta grubumuzun çoğunluğunun evre 4 KBH olması, ileri derecede azalmış GFR değerlerine sahip hastaların olması nedeniyle ACEİ/ARB tedavisinin etkinliğini değerlendirmek açısından tam olarak uygun bir grup olmadığı kanaatine varılmıştır.

Kardiyovasküler risk faktörleri diyabet ve KBH'de yaygındır. KVH, SDBY ve diyabette önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Epidemiyolojik kanıtlar, KBH'nin öncelikle bir kardiyovasküler hastalık olabileceğini düşündürmektedir. KBH'na ek olarak diyabetik ve diyabetik olmayan popülasyonların karşılaştırıldığı çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riskinin diyabetli erkeklerde iki katına, kadınlarda ise üç katına çıktığı gösterilmiştir (52).

Erkek hasta sayısının kadın hastalara göre belirgin şekilde fazla olduğu bizim çalışmamızda ise erkeklerde KAH görülme oranının (%64,4), kadınlarda KAH varlığına (%31,6) göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Manjunath G ve ark. (53) 15.350 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama 6,2 yıllık takip süresi boyunca hastaların 965'inde (%6,3) kardiyovasküler olaylar görülmüştür. GFR 15 ile 59 ml/dk/1.73 m² olan 444 hastanın kardiyovasküler olay açısından risk oranı 1.38 olarak hesaplanmıştır. GFR 60 ile 89 ml/dk/1.73 m² olan 7665 hastada ise bu oran 1.16 olup GFR 90 ile 150 ml/dk/1.73 m² olan hastalarla karşılaştırıldığında artmış kardiyovasküler olay riski bulunmuştur. Sonuç olarak tekrarlayan kardiyovasküler olaylar için bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

Go ve ark. (54) tarafından yapılan çalışmada 1.120.295 hasta 2.84 yıl ortalama takip süresi boyunca incelenmiş olup kardiyovasküler olaylar için tehlike oranını GFR

ile ters orantılı olarak arttığı sonucunu elde etmişlerdir. GFR 45 ile 59 ml/dak/1.73 m² arasında risk oranı 1.4 , GFR 30 ile 44 ml/dak/1.73 m² arasında risk oranı 2.0, GFR 15 ile 29 ml/dak/1.73 m² arasında risk oranı 2.8, GFR 15 ml/dak/1.73 m² dan az olan hastalarda risk oranı ise 3.4 şeklinde sonuçlanmıştır. Go ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan elde edilen sonuç eGFR'nin 60 ml/dak/1.73 m² 'nin altında olduğu durumlarda kardiyovasküler hastalık prevalansında kademeli bir artış ve daha yüksek kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski şeklinde olmuştur.

Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. KAH olan 105 hastanın başlangıç GFR düzeyi 27(20-37) ml/dk/1.73 m², KAH olmayan hastaların ise GFR düzeyi 33(24-44) ml/dk/1.73 m²'dir. GFR düzeyi daha düşük olan hastalarda KAH görülme sıklığının daha çok olduğu anlaşılmıştır. GFR Başlangıç değişkenin KAH üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Di Angelantonio ve ark. (55) tarafından Reykjavik'te 16.958 kişide yapılan prospektif bir kohort çalışmada, KBH'nin en erken aşamaları bile sonraki koroner kalp hastalığı riskiyle ilişkilendirilmiştir.

Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda 5808 hastanın bulunduğu 65 yaş üstü bireylerde yapılan toplum temelli bir kohort çalışmasında böbrek yetmezliği benzer şekilde mortalite ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilmiştir (56).

Bizim çalışmamızda ise KAH olan 105 hastanın ortalama yaş değişkeni 66,96±9,58 olup KAH olmayan hastaların ise 63,28±11,70 şeklinde sonuçlanmıştır. İleri yaşlarda KAH görülme insidansı daha çok olup KAH üzerinde yaştan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Koroner arter hastalığı öyküsü olmayan 2762 hastayı içeren bir çalışmada takip sırasında hastaların 109'unda KAH, 276'sında ölüm tespit edilmiştir. Çalışma sürecinde KAH gelişen hastaların idrar albümin atılımı kontrol hasta grubundan anlamlı olarak daha yüksek seyretmiştir. Bu durum ölen hastalarda da benzer şekilde bulunmuştur. Yüksek idrar albümin atılımı, çok düşük seviyelerde bile genel popülasyonda kardiyovasküler riskin güçlü bir belirleyicisi olarak kabul edilmiştir (57).

Çalışmamızda proteinüri açısından veriler incelendiğinde KAH olmayan 85 hastanın proteinüri düzeyi 1670 mg/gün, KAH olan 105 hastanın ise proteinüri düzeyi

1935 mg /gün olarak bulunmuştur. KAH olan grupta proteinüri miktarı olmayan gruba göre yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Bu durumun nedeni olarak hastaların tanı anından itibaren proteinüri miktarının yüksek olması düşünülmüştür.

Kalsiyum ve fosfat metabolizmasındaki anormallikler de böbrek hastalığının yüksek kardiyovasküler riskine katkıda bulunmaktadır. Kalsiyum, fosfor çarpımının yüksekliği, KBH ve DM hastalarında yaygın olarak görülen medial duvar arteriyel kalsifikasyonunun gelişiminde önemli bir faktör olması muhtemeldir. Bu durum damar sertliğini artırır ve sistolik kan basıncında ve nabız basıncında artışa neden olarak sol ventrikül hipertrofisine yol açacak şekilde vasküler kompliance azaltır. Artmış damar sertliği hemodiyaliz hastalarında yüksek ölüm oranları ve KBH'de artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (58).

Bizim çalışmamızda CaxP düzeyini incelediğimizde KAH olan grupta bu değer 36,08 iken KAH olmayan grupta ise CaxP düzeyi 36,4 şeklinde sonuç elde edilmiştir. Sonuç olarak CaxP düzeyi KAH olan ve KAH olmayan grup arasında benzer olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. Özellikle hastaların yakın takipte olması ve fosfor düzeylerinin kontrol altında tutulmasının bunda etkili olduğunu düşünüyoruz.

PTH düzeyi ile ilgili bir çalışmada yüksek serum PTH düzeyi, KBH hastalarında ve diyalize giren hastalarda yüksek kardiyovasküler olay riski ile ilişkilendirilmiştir (59).

Bizim çalışmamızda da PTH açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Koroner arter hastalığı olmayan 86 hastanın PTH düzeyi 103,5(59-148), KAH olan 105 hastanın ise PTH düzeyi 136'dır. PTH başlangıç düzeyinin koroner arter hastalığına etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmuştur. Aynı şekilde PTH ortalama düzeyi de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi.

Otuz üç prospektif çalışmanın 284672 katılımcıyı içeren bir meta-analizinde GFR 60 ml/dak/1.73 m²'nin altına düştüğünde inme riskinde artış görülürken, GFR 60 ila 90 ml/dak/1.73 m² arasında olanlarda bu risk görülmemiştir (60).

Bizim çalışmamızda da 192 hastanın 159'unda SVH öyküsü bulunmamakta iken buna karşın 33 hastada SVH öyküsü vardı. Bu iki grup arasında GFR düzeyi açısından anlamlı istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Çalışmaya alınan hastaların tamamına yakınının ileri evre kronik böbrek hastalığı olması bu sonuçta etkili görünmektedir.

KBH'nda ölüm riskinin artmasına aracılık edebileceği mekanizmalar bilinmemekle birlikte çeşitli olasılıklar bulunmaktadır. İlk olarak KBH'nda sıklıkla dislipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de birlikte bulunması (61) ve bu risk faktörlerinin genel popülasyonda mutlak mortalite riskinde önemli artışlarla ilişkili olması gelmektedir (62,63). İkinci olarak böbrek hastalığı kanıtı olan hastaların etkinliği kanıtlanmış tedavileri alma olasılığı daha düşüktür. Buna ek olarak etkinliği kanıtlanmış tedavilerin KBH ortamında daha az etkili veya daha toksik olması mümkündür (64, 65).

Bizim çalışmamızda da sağ olan 109 hastadan 82 kişi ACEİ/ARB kullanmakta olup, 27 kişi ACEİ/ARB kullanmamaktaydı. Ölen hastalara baktığımızda ise 83 kişiden sadece 19 kişi ACEİ/ARB kullanmamaktaydı. Ölen grupta ACEİ/ARB kullanımı sağ kalan hastalara göre daha düşüktü. Ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Olgu sayısının daha yüksek olması durumunda bu durumun değişebileceğini kanaatindeyiz.

Bazı çalışmalarda da albumin/kreatinin oranı (ACR) ölçümü yapılan 100.000 kişiyi ve dipstick ölçümü yapılan 1,1 milyon katılımcıyı içeren ve albüminürinin (ACR > 10 mg/g) en düşük GFR kategorileri hariç tümünde mortalitede en az iki kat artışla ilişkili olduğu büyük bir meta-analizde gösterilmiştir (66).

Bizim çalışmamızda ise sağ olan 109 hastanın proteinüri miktarı ile ölen 82 hastanın proteinüri değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Burada dikkati çeken bir durum takibe giren hastaların hemen tamamına yakınında aşikar proteinürinin varlığıdır.

Bir çok büyük popülasyon çalışmasında böbrek fonksiyonu azaldıkça ölüm riskinin katlanarak arttığını gösterilmiştir (67, 68, 56).

Go ve ark.(54) tarafından yapılan çalışmada GFR 45 ile 59 ml ml/dak/1.73 m² aralığında ölüm için ayarlanmış risk oranı 1,2 , GFR 30 ila 44 ml/dak/1.73 m²

aralığı için tahmini ölüm oranı 1,8 , GFR 30 ila 44 ml/dak/1.73 m² aralığı için tahmini ölüm oranı 3,2 olmuştur. GFR 15 ml/dak/1.73 m² e kadar azaldığı durumda ise bu oran 5,9'a kadar yükselmiştir. Bu çalışmadan elde ettikleri sonuç, GFR' nin 60 ml/dak/1.73 m²'nin altında olduğu durumların kardiyovasküler hastalık prevalansında kademeli bir artışla ve daha yüksek ölüm riski ile ilişkili olduğudur.

Bir başka 2.583.911 hasta üzerinde yapılan çalışmada takip süresinde 218.246 ölüm meydana gelmiştir. Ölüm oranlarının hem yaş arttıkça hem de GFR düştükçe artmış olduğu tespit edilmiş. Ölüm oranlarının başlangıçtaki GFR düzeyi ≥ 60 ml/dak/1.73 m² olan yaşlı hastalarda, genç hastalara kıyasla çok daha yüksek olduğu görülmüş. GFR 40 ile 59 ml/dak/1.73 m² aralığında olan yaşlı hasta grubunda ölüm oranı $GFR \geq 60$ ml/dak/1.73 m² olan yaşlı hasta grubu ile karşılaştırıldığında minimal derecede yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte tüm yaş grupları için ölüm oranları GFR düzeyleri < 40 ml/dak/1.73 m² olduğunda dramatik bir şekilde artmış ve en yüksek oranlar en yaşlı yaş gruplarında ortaya çıkmıştır (69).

Diyabetli ve GFR düzeyi 60 mL/dk/1.73 m² 'den düşük olan 23.296 kişiyi kapsayan bir çalışmada HbA1c düzeyi ile mortalite arasında U şeklinde ilişki bulunmuş ve HbA1c düzeylerinin %9'un üzerinde ve %6.5'in altında olması durumları mortalitenin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. HbA1c'nin çok düşük ve çok yüksek değerlerde mortalite üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır (70).

Bizim çalışmamızda ise hastaların HbA1c başlangıç ve HbA1c ortalama değeri üzerinden inceleme yapılmıştır. Sağ olan 109 hastanın HbA1c başlangıç değeri %6,9 (6,1-8,4), ölen 83 hastanın HbA1c değeri %6,6 (6,1-8,1) olarak elde edilmiştir. Başlangıç HbA1c bizim çalışmamızda istatistiksel olarak mortalite üzerinde etkili bulunmamıştır.

Mortalite üzerinde etkisini araştırdığımız diğer faktörler serum albümin, yaş, başlangıç GFR değeri, ACEi/ARB kullanımı ve cinsiyetten oluşmaktadır.

Çalışmamızda sağ olan 109 hastanın ortalama yaşı 64(58-71) yıl olup, ölen 83 hastanın olduğu grupta ortalama yaş 67 (61-75)yıldır. Ölen grupta yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksek bulundu. HbA1c, GFR, serum albümin, ACEi/ARB kullanımı ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır .

KBH genellikle demir eksikliği anemisi ve kardiyovasküler hastalık gibi mortaliteyi artıran komplikasyonlarla ilişkilidir (71,72). Eritropoietinin (EPO) ana kaynağı böbreklerdir. KBH sırasında EPO ve demir seviyesinde azalma olması anemi gelişimine katkı sağlamaktadır. Demir depo kapasitesinin yansıtıcısı olan ferritin demir eksikliğinde azalır. Ancak anemik KBH' larında azalması beklenen ferritin yüksek saptanır. Bu durum oksidatif stres ve inflamasyona bağlanabilir. İnflamatuvar sitokinler ferritinin hem H hem de L alt birimlerinin sentezini artırarak etki göstermektedir (73,74).

Kamyar KZ ve ark. (75) tarafından yapılan 101 hemodiyaliz hastasını kapsayan bir çalışmada 1 yıllık takip süresince serum ferritin değerindeki her 500 ng/ml'lik artış için bağımsız rölatif ölüm riski 2,71 olarak saptanmış olup ferritin değerinin başlangıç değeri için mortaliteyi öngörme rolü yok gibi görünse de ferritinde olan değişikliklerin ölüm belirteci olabileceğini sonucunu elde etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise 18 ay ara ile 2 defa ölçülen ferritin değerine bakıldığında başlangıç ferritin ortalama değeri $173,49 \pm 173,04$ ng/ml median değer 121(58-213) ng/ml olarak saptanmıştır. Başlangıçta en düşük değer 9,4 ng/ml en yüksek değer ise 884 ng/ml olarak bulunmuştur. İkinci ferritin ölçümüne bakıldığında ise ortalama $320,91 \pm 334,53$ ng/ml, median değer 184 (106-442) ng/ml, minimum değer 3,06 ng/ml, maximum değer 1890 ng/ml olarak saptanmıştır. Sağ olan 109 hastanın 1. ferritin ölçüm değeri 114(57-200) ng/ml olup ex olan hastalarda bu değer 130 (64-267) ng/ml olarak bulunmuştur. Başlangıç ferritin düzeyinin mortalite üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. İkinci bakılan ferritin düzeyi ise sağ olan hastalarda 160(101-332) ng/ml, ölen hastalarda 231 (119-504) ng/ml olarak bulunmuştur. İkinci ölçülen ferritin değerleri de çalışmamızda mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kore'de yapılan ferritin seviyesi 15 ng/mL'den yüksek olan 13.462 kişiyi (6082 erkek ve 7380 kadın) kapsayan bir çalışmada serum yüksek ferritin seviyesinin KBH'nı etkileyen diğer faktörler dışlandıktan sonra erkeklerde daha yüksek KBH riski ile ilişkili olduğu sonucu elde edilmiştir (76).

Çalışmamızda GFR'de değişim olan 157 kişiden oluşan hasta grubunun başlangıç ölçülen ferritin değeri 122 (60-213) ng/ml olup GFR değişimi olmayan 35 hastanın başlangıç ferritin düzeyi 111(54-244) ng/ml şeklinde saptanmıştır. Başlangıç ferritin

düzeyinin GFR progresyonu üzerinde etkisi anlamlı sonuçlanmamıştır. Ancak 18 ay sonra bakılan ferritin düzeyleri değerlendirildiğinde GFR değişimi olan hasta grubunun 2.ferritin düzeyi 203(111-506) ng/ml, GFR progresyonu olmayan hasta grubunun ise 126(63-261) ng/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ferritin düzeylerindeki artışın GFR progresyonu üzerinde etkisi istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır.

Elde edilen sonuç ise başlangıç ferritin düzeyinin GFR progresyonu üzerinde etkisi olmayıp ferritin seviyesindeki yükselmeler GFR progresyonuna katkı sağlamaktadır.

Yi-Chun-Tsai ve ark. (77) yaptığı 11 Kasım 2002 ile 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında 3303 evre3-5 KBH hastalarının dahil edildiği retrospektif bir çalışmadan elde edilen sonuç, yüksek ferritin düzeylerinin evre 3-5 KBH hastalarında hızlı böbrek fonksiyonu düşüşü ve RRT'ye ilerleme ile ilişkili olduğunu şeklindedir. Serum ferritin düzeyi 250 ng/ml'nin üzerinde olan KBH hastalarının geç evrelerinde daha yüksek mortalite eğilimi olduğu için, ferritin düzeyi 288 ng/ml'nin üzerinde olan KBH hastalarının olumsuz renal sonuç alma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (77,78).

Bizim çalışmamızda da ferritin seviyesi ile RRT süresi arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuç benzer olup başlangıç ve 18 ay sonra bakılan 2. ferritin düzeyinin RRT süresi ile negatif yönlü düşük düzeyde ilişkisinin olduğu yönündedir.

Kalantar-Zadeh ve ark. (79) tarafından yapılan yaşları $55,7 \pm 15,3$ yıl olan 43'ü erkeklerden oluşan 82 hemodiyaliz hastasından oluşan başka bir çalışmada da diyaliz hastalarında kötü klinik sonuçlarda merkezi bir rol oynayan malnütrisyon-inflamasyon kompleks sendromu (MICS) ile ferritin arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ferritin, diyaliz hastalarında mortalite ve hastaneye yatış için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (75) .

Çalışmamızda ferritin, KAH üzerindeki etkisi incelediğimizde ise başlangıç ferritin düzeyi KAH olan hasta grubunda 125 (68-209) ng/ml , KAH olmayan hasta grubunda ise 114 (44-220) ng/ml olarak elde edilmiştir. Çalışmamızda başlangıç ferritin düzeyi ile KAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak 18 ay sonra bakılan ferritin düzeyi KAH öyküsü olan 104 hastada 224(118,5-466) ng/ml düzeyinde iken KAH olmayan 87 hastada 155(86-362) ng/ml düzeyindedir.

Takiplerde olan ferritin düzeylerinde artışı gösteren 2. ferritin ölçümün KAH üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu bir halk sağlığı sorunu olan kronik böbrek hastalığında GFR progresyonu üzerine etki eden faktörlere baktığımızda yüksek proteinüri düzeyi , düşük serum albumin değeri ve ferritin düzeyindeki artış çalışmamızda anlamlı sonuçlanmış olup literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

HbA1c değeri, GFR başlangıç düzeyi, ACEi/ARB kullanımında anlamlı farklılık bulunmamış olup bu durum hasta sayısının az olması , hasta grubunun çoğunluğunun evre 4 KBH grubunda olması, ileri derece azalmış GFR değerlerine sahip olması nedeni ile tedavi etkinliği , HbA1c değerlerinin benzer olması ve GFR düzeyinde azalma olmayan grubun daha çok erken dönemde diyaliz tedavisi ile sonuçlanmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Kronik böbrek hastalarında mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan KAH üzerine etki eden faktörlere baktığımızda ise başlangıç GFR düzeyi düşüklüğü , ileri yaş, erkek cinsiyet ,ferritin artışı ve PTH yüksekliği KAH üzerinde anlamlı sonuçlanmış olup çalışmamız literatür ile benzer bir sonuçlanmıştır.

Ancak proteinüri miktarı ve kalsiyum x fosfor düzeyi KAH açısından anlamlı sonuçlanmamış olup bu durum takibe giren hastaların tamamına yakınında aşık bir proteinüri varlığı , tanı anından itibaren proteinüri miktarının yüksek olması ve kalsiyum x fosfor düzeyi açısından da hastaların yakın takipte olması ve tedavi ile fosfor düzeyinin sıkı bir kontrol altında tutulmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Mortalite üzerinde ileri yaş anlamlı sonuçlanmış ile literatür ile benzer sonuç elde edilmiştir.

Proteinüri , serum albumin düzeyi, HbA1c değeri , ACEi/ARB kullanımı açısından anlamlı bir farklılık oluşmamasının nedeni ise az sayıda hasta grubunu üzerinde çalışmamızın yapılmış olması kanısındayız.

Kronik böbrek hastalarında RRT süresine etki eden faktörler arasından yüksek proteinüri miktarı, düşük serum albumin düzeyi , ferritin başlangıç değeri ve ferritin düzeyindeki artışın RRT'sine gidişatı kısalttığı sonucunu elde ettik. Bu elde ettiğimiz sonuç literatür ile benzerdir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu bir halk sağlığı sorunu olan kronik böbrek hastalığında progresyona etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık. Glomerüler filtrasyon hızında azalma ve renal replasman tedavisine gidiş üzerinde etki eden faktörlerin tespiti ile önlenabilir olanların ortaya konulması, renal replasman tedavisine duyulacak ihtiyacın azaltılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık ve mortalite üzerine etki eden faktörler de araştırılmıştır.

Çalışmamızda yüksek proteinüri miktarı , düşük serum albumin düzeyi , ferritin düzeyinde artış glomerüler filtrasyon hızında azalma ,hastalık progresyonu açısından anlamlı sonuçlanmıştır.Glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ek olarak bu faktörlerin RRT süresine etkisi de anlamlı sonuçlanmıştır.

Başlangıç GFR düzeyi, ferritin artışı, PTH, ileri yaş ve erkek cinsiyetin kronik böbrek hastalığının makrovasküler komplikasyonlarından biri olan ve kronik böbrek hastalığında en önemli mortalite nedeni olan KAH'na etkisi anlamlı bulunmuştur.Bu faktörler arasında ileri yaş artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

7.ÖZET

Giriş : Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen, böbreğin fonksiyonel kapasitesinin kronik, ilerleyici ve geri dönüşsüz olarak giderek kaybedilmesi durumudur. Kronik böbrek hastalığı toplumda yaygın olarak görülen ve sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle erken evrelerde sıklıkla sessiz seyrettiğinden, KBH'nın farkındalığı ve erken tanısı düşüktür.

İlerleyici bir hastalık olan KBH'nın bugün için erişkinlerde en önemli nedeni diabetes mellitustur. Diyabetik nefropati, idrarla anormal miktarda protein atılması ile karakterize bir durum olup proteinüri miktarı aynı zamanda kronik böbrek hastalığında progresyonu gösteren faktörlerden biridir.

Diyabetik kronik böbrek hastalıklarında kardiyovasküler hastalıklar, diyabetin komorbirtelerinden biri olarak görülmektedir.

Bu çalışmada diyabetik kronik böbrek hastalarında hastalığın progresyonuna etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık. Glomerüler filtrasyon hızında azalma ve renal replasman tedavisine gidiş üzerinde etki eden faktörlerin tespiti ile önlenabilir

olanların ortaya konulması, renal replasman tedavisine duyulacak ihtiyacın azaltılması amaçladık. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık ve mortalite üzerine etki eden faktörler de araştırılmıştır.

Materyal-Metod: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Kliniğinde Ocak 2014 – Mart 2023 tarihleri arasında takip edilen diyabeti olan kronik böbrek hastalarının dosyaları ve hastane veri tabanı taranarak retrospektif bir çalışma tasarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik özellikler, ek hastalıklar (kardiyovasküler hastalık vs.), kullandığı ilaçlar, klinik ve laboratuvar verileri (glomerüler filtrasyon hızı, serum albümin, proteinüri, PTH, ferritin, kalsiyum, fosfor, HBA1c) retrospektif olarak incelenecek glomerüler filtrasyon hızındaki azalma oranları ve renal replasman tedavisi başlanması üzerinde etkili olan faktörler değerlendirilmiştir. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık ve mortalite üzerine etki eden faktörler de araştırılmıştır.

Bulgular : Çalışmaya alınan 192 hastanın yaş ortalamaları $65,29 \pm 10,72$ (35-90) yıl olup 135'i erkek 57'si kadınlardan oluşmaktadır. Kronik böbrek hastalığı tanısı ile takipli ve tamamı diyabetik olan hastalarda eşlik eden ek hastalıklara bakıldığında en sık olarak HT (%98,4) vardı. Bunu sırasıyla HPL (%84,4), KAH (%54,7), PAH (%19,8) ve SVH (%17,2) takip etmekteydi. Ayrıca hastaların %76'sının ACEİ veya ARB tedavisi almakta olduğu tespit edildi. Hastaların GFR değerleri ile ilgili veriler incelendiğinde takip süresince 157 (%81,8) hastada GFR düzeyinde ilerleyici bir azalmanın olduğu görülürken 35 (%18,2) hastada GFR değerinin korunduğu saptandı. Çalışmaya alınan 131 hastada GFR değerindeki azalmaya bağlı olarak RRT başlandığı, takip süresinde 83 (%43,2) hastanın öldüğü görüldü. RRT başlanan hastalarda tercih edilen tedavi seçenekleri sırasıyla HD (%78,6), TX (%13) ve PD (%8,4) olarak bulundu. RRT'ne başlama süresi ortalama $25,41 \pm 22,94$ ay olarak tespit edildi. GFR değerinde ortaya çıkan azalma üzerinde etki eden faktörler değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık görülen değişkenler olarak ferritin ($p=0,007$), albümin değeri ($p=0,017$), proteinüri ($p<0,001$) ve başlangıç GFR değeri ($p=0,001$) olarak bulundu. PTH Başlangıç ($p=0,007$), PTH Ortalama ($p=0,037$), 2. ölçüm Ferritin ($p=0,040$), Yaş ($p=0,005$), GFR Başlangıç ($p=0,008$) ve cinsiyet ($p<0,001$) değişkenleri KAH varlığına göre anlamlı şekilde farklılaşmaktadır. PAH görülen hastalarda ferritin değeri [291,5(128-514)], PAH görülmeyen hastalara [165(97-371)] göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,032$). Diğer değişkenlerde

PAH görülen hastalarla görülmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). SVH varlığına göre anlamlı farklılıklar gösteren değişkenler HbA1c Başlangıç ($p=0,033$), HbA1c Ortalama ($p=0,003$) ve yaş ($p=0,013$) olmuştur. Yaş ortalaması, ölen hastalarda [67(61-75) yıl], sağ kalan hastalara [64(58-71)yıl] göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,003$). Diğer parametreler açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). RRT başlanmasına kadar geçen süre ile bazı parametreler arasındaki korelasyon analizlerinin sonuçları sunulmuştur. Analiz sonuçlarında belirtilen “r” değeri korelasyon katsayısıdır. Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değer alır. Buradaki +1 pozitif tam ilişki, -1 ise negatif yönlü tam ilişkiyi işaret eder. $r=0,00$ “ilişki yok”, $r=0,01-0,29$ “düşük düzeyde ilişki”, $r=0,30-0,70$ “orta düzeyde ilişki”, $r=0,71-0,99$ “yüksek düzeyde ilişki” ve $r=1,00$ “mükemmel ilişki” olarak yorumlanır. RRT başlanmasına kadar geçen süre ile anlamlı ilişkilerin görüldüğü değişkenlerin tamamına ilişki düşük düzeyde kalmıştır. GFR değişim olasılığını 2. ölçüm Ferritin değişkenindeki 1 birimlik artış 1,006 kat (OR: 1,006; %95 CI: (1,002-1,010); $p=0,003$) ve GFR Başlangıç değişkenindeki 1 birimlik artış ise 1,086 kat (OR: 1,086; %95 CI: (1,032-1,144); $p=0,002$) artırmaktadır. Bununla birlikte, GFR değişim olasılığı erkeklere göre kadınlarda 3,464 kat (OR:3,464; %95 CI: (1,026-11,695); $p=0,045$) ve ACEİ/ARB kullanmayanlarda kullananlara göre 4,104 kat (OR: 4,104; %95 CI: (1,028-16,380); $p=0,046$) daha yüksektir.

Sonuç : Çalışmamızda yüksek proteinüri miktarı , düşük serum albumin düzeyi , ferritin düzeyinde artış glomerüler filtrasyon hızında azalma ,hastalık progresyonu açısından anlamlı sonuçlanmıştır.Glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ek olarak bu faktörlerin RRT süresine etkisi de anlamlı sonuçlanmıştır.

Başlangıç GFR düzeyi, ferritin artışı, PTH, ileri yaş ve erkek cinsiyetin kronik böbrek hastalığının makrovasküler komplikasyonlarından biri olan ve kronik böbrek hastalığında en önemli mortalite nedeni olan KAH’na etkisi anlamlı bulunmuştur.Bu faktörler arasından ileri yaş artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Kronik Böbrek Hastalığı, Diyabet, Glomerüler Filtrasyon Hızı, Progresyon , Kardiyovasküler Hastalık , Mortalite

8.ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is the chronic, progressive, and irreversible loss of the functional capacity of the kidneys, developed due to various reasons. CKD is a widespread and increasingly prevalent public health issue. Due to its often silent course, awareness and early diagnosis of CKD are low, especially in the early stages. Currently, diabetes mellitus is the leading cause of CKD in adults. Diabetic nephropathy, characterized by abnormal amounts of protein in the urine, is a factor indicating the progression of CKD. Cardiovascular diseases in diabetic CKD are considered as comorbidities of diabetes. This study aimed to investigate the factors influencing the progression of the disease in diabetic CKD patients. Identifying factors affecting the decline in glomerular filtration rate (GFR) and the initiation of renal replacement therapy (RRT), especially those that can be prevented, aimed to reduce the need for renal replacement therapy. Factors affecting cardiovascular disease and mortality were also explored.

Materials and Methods: A retrospective study was designed by examining the files and hospital database of diabetic CKD patients followed between January 2014 and March 2023 at the Nephrology Clinic of Akdeniz University Hospital. Demographic characteristics, comorbidities (cardiovascular disease, etc.), medications, clinical and laboratory data (GFR, serum albumin, proteinuria, PTH, ferritin, calcium, phosphorus, HbA1c) of the included patients were retrospectively analyzed. Factors affecting the decline in GFR and the initiation of renal replacement therapy were evaluated. Factors affecting cardiovascular disease and mortality were also investigated.

Results: The average age of the 192 included patients was 65.29 ± 10.72 years, with 135 males and 57 females. The most common comorbidity in patients with chronic kidney disease under follow-up and all diabetic was hypertension (98.4%). This was followed by hyperlipidemia (84.4%), coronary artery disease (54.7%), peripheral artery disease (19.8%), and stroke (17.2%). Additionally, 76% of the patients were found to be receiving ACE inhibitors or ARB treatment. During the follow-up period, progressive GFR decline was observed in 81.8% of the patients, while GFR was preserved in 18.2% of them. RRT was initiated in 131 patients due to a decrease in GFR, and 43.2% of the patients died during the follow-up. Among those who started

RRT, hemodialysis (78.6%) was the preferred treatment option, followed by transplantation (13%) and peritoneal dialysis (8.4%). The average time until the initiation of RRT was determined to be 25.41 ± 22.94 months. Factors influencing the decrease in GFR were found to be statistically significant for ferritin ($p=0.007$), albumin value ($p=0.017$), proteinuria ($p<0.001$), and initial GFR value ($p=0.001$). Variables such as initial PTH ($p=0.007$), average PTH ($p=0.037$), 2nd measurement of ferritin ($p=0.040$), age ($p=0.005$), initial GFR ($p=0.008$), and gender ($p<0.001$) significantly differed according to the presence of coronary artery disease. In patients with peripheral artery disease, ferritin value [291.5 (128-514)] was significantly higher compared to those without peripheral artery disease [165 (97-371)] ($p=0.032$). Other variables did not show significant differences between patients with and without peripheral artery disease ($p>0.05$). Variables showing significant differences according to the presence of stroke were HbA1c Initial ($p=0.033$), HbA1c Average ($p=0.003$), and age ($p=0.013$). The average age was statistically significantly higher in deceased patients [67 (61-75) years] compared to surviving patients [64 (58-71) years] ($p=0.003$). No statistically significant differences were detected in other parameters ($p>0.05$). Correlation analysis results between the time until the initiation of RRT and some parameters were presented. The correlation coefficient "r" mentioned in the analysis results is the correlation coefficient. The correlation coefficient takes a value between -1 and +1. Here, +1 indicates a positive perfect relationship, while -1 indicates a negative perfect relationship. $r=0.00$ is interpreted as "no relationship", $r=0.01-0.29$ as "low-level relationship", $r=0.30-0.70$ as "moderate-level relationship", $r=0.71-0.99$ as "high-level relationship", and $r=1.00$ as a "perfect relationship". Low-level relationships were observed for all variables with significant relationships with the time until the initiation of RRT. A 1-unit increase in the 2nd measurement of ferritin variable increased the probability of GFR change by 1.006 times (OR: 1.006; 95% CI: (1.002-1.010); $p=0.003$), and a 1-unit increase in the initial GFR variable increased it by 1.086 times (OR: 1.086; 95% CI: (1.032-1.144); $p=0.002$). However, the probability of GFR change was 3.464 times higher in females than in males (OR: 3.464; 95% CI: (1,026-11,695); $p=0.045$) and 4.104 times higher in non-ACE inhibitors/ARB users than in users (OR: 4.104; 95% CI: (1,028-16,380); $p=0.046$).

Conclusion: In our study, high levels of proteinuria, low serum albumin levels, and an increase in ferritin levels were found to be significant for a decrease in glomerular filtration rate and disease progression. In addition to the decrease in glomerular filtration rate, the effect of these factors on the duration of RRT was also found to be significant. Initial GFR level, increase in ferritin, PTH, advanced age, and male gender were found to significantly affect hypertension, which is one of the macrovascular complications of chronic kidney disease and the most important cause of mortality in chronic kidney disease. Among these factors, advanced age was associated with increased mortality.

Key Words: Chronic Kidney Disease, Diabetes, Glomerular Filtration Rate, Progression , Cardiovascular Disease , Mortality

9.KAYNAKLAR

1. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines [CG182]. July 2014.
2. Saran, R., et al., US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, 2016. 67(3 Suppl 1): p. A7.
3. GBD 2019 Ageing Collaborators, et al. Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study. *bmj*, 2022, 376.
4. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. Apopulation-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study.Nephrology Dialysis Transplantation. 2011 Jun 1;26(6):1862–71.
5. Liyaneg T., Ninomiya T., Jha V., et al. Worldwide access to treatment for endstage kidney disease: a systematic review. *The Lancet*, 2015, 385.9981: 1975-1982.
6. Webster AC, Nagler E v, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017 Mar;389(10075):1238–52.
7. Türk nefroloji derneği. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 08 06 2022.] <https://nefroloji.org.tr/tr/tnd-kayit-raporlari>

8. Dirkx. T.C., Woodell T.B. Kronik böbrek hastalığı. [kitap yaz.] Mcphee S.J. Papadakis M.A. Current medical diagnosis & treatment 2022. United States of America : Mc Graw Hill education, 2022.
9. Hoefield, R., et al., Associations of baseline characteristics with evolution of eGFH in a referred chronic kidney disease cohort. QJM, 2013. 106(10): p. 915- 924.
10. Vejakama, P., et al., Epidemiological study of chronic kidney disease progression: a large-scale population-based cohort study. Medicine, 2015. 94(4).
11. Pasupulatia KA, Chitra PS, Reddy GB. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. Biomol Concepts. 2016;7(5-6):293-309.
12. Pathogenesis of diabetic nephropathy Zemin Cao, Mark E Cooper , doi: 10.1111/j.2040-1124.2011.00131.x, 2011
13. Garcia-Bailo B, EL-Sohemy A, Haddad PS, Arora P, BenZaided F, Karmali M, et al. Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. Biologics: Targets & Therapy 2011;5:7-19
14. Vlassara H, Striker LJ, Teichberg S, et al. Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 11704-11708.

15 Fukami K, Yamagishi S, Kaifu K, Matsui T, Kaida Y, Ueda S, et al. Telmisartan inhibits AGE-induced podocyte damage and detachment. *Microvasc Res*. 2013;88:79-83.

16 Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8):254-8.

17 Kelly DJ, Gilbert RE, Cox AJ, Soulis T, Jerums G, Cooper ME. Aminoguanidine ameliorates overexpression of prosclerotic growth factors and collagen deposition in experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2098-107.

18. Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, Nikolic-Paterson D, McRobert A, Thallas V, et al. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest*. 2001;108:1853-63

19. Amin R, Turner C, van Aken S, et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005; 68: 1740-1749.

20. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54: 1626-1634.

21. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.

22. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Uk Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837-853.
23. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-2653.
24. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, et al. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuria type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. Diabetes Care 1997; 20: 1891- 1895.
25. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al. On behalf of the Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators: Longterm cardiac outcomes in the renal transplant recipients receiving fluvastatin: The ALERT Extension Study. Am J Transplant 2005; 5: 2929-2936. 20.
26. Polanco N, Hernández E, González E, et al. Deterioro de función renal inducido por fibratos. Nefrología 2009; 29: 208-213.
27. González E, Ortiz M, Praga M. Diabetes y riñón: predictores de nefropatía y factores de progresión. Nefrologia 2001; 23 (S3):S46-51.
28. Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. Diabetes Metab 2000; 26 (S4):S54-63.

29. Praga M, Morales E. Obesity-related renal damage: changing diet to avoid progression. *Kidney Int.* 2010 Oct;78(7):633-5.
30. Badal SS, Danesh FR. New insights into molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2):S63-S83.
31. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-20.
32. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, Nelson RG, So WY, Wanner C, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2015;87(1):20-30
33. Miranda VA, Rosa ML, Lugon JR, Filho RAC, Oliveira TS, Silva AN, et al. Correlation between MCP-1, HbA1c and glomerular filtration in nondiabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(5):381-87.
34. Kundu SK, Biswas IB, Roy N, Basu N. Correlation of HbA1c with urinary ACR, eGFR and serum creatinine in type 2 diabetes mellitus. *J Evolution Med Dent Sci.* 2017;6(29):2353-57. Available from: https://jemds.com/data_pdf/sandip%20kumar%20kundu.pdf.
35. Lee CL, Li TC, Lin SY, Wang JS, Lee IT, Tseng LN, et al. Dynamic and dual effects of glycated hemoglobin on estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetic outpatients. *Am J Nephrol.* 2013;38(1):19-26.
36. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Itoh H, Saito K, et al. Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1432- 40.

37. Shurraw S., Hemmelgarn B., Lin M., et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study, *Arch Intern Med*, 171 (2011), pp. 1920-1927
38. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996; **49**: 800–805.
39. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, Remuzzi G. Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The ‘Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia’ (GISEN). *Kidney Int Suppl* 1997; **63**: S54–57
40. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; **55**: 1832–1839.
41. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Lash JP, McGill JB, Mitch WE, Remuzzi G, Shahinfar S, Snapinn SM, Toto R, Brenner BM. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 761–767.
42. Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, Ribeiro AB, Kurokawa K, Lash JP, Chan J, Remuzzi G, Brenner BM, Shahinfar S. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int* 2006; **69**: 1675–1682
43. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis

EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 281–287

44. Kaminsky V.M., Blumeyer J.T. and Jr; in Albumin Supplementation: Starling's Law as a Guide to Therapy and Literature Review, Hypoalbuminaemia in Critical Care 1996; 143 – 157.

45. William F. Keane, Barry M. Brenner, Dick De Zeeuw et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003; 63: 1499.

46. National Kidney Foundation – K / DOQL. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1 – 266.

47 . Song H, Wei C, Hu H, Wan Q. Association of the serum albumin level with prognosis in chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(9):2421–31.

48. Majoni SW, Barzi F, Hoy W, MacIsaac RJ, Cass A, Maple-Brown L, Hughes JT. Baseline liver function tests and full blood count indices and their association with progression of chronic kidney disease and renal outcomes in Aboriginal and Torres Strait Islander people: the eGFR follow- up study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):523.

49. Tong Cheng, Xiaoyu Wang, Yong Han, Jianbing Hao, Haofei Hu & Lirong Hao , The level of serum albumin is associated with renal prognosis and renal function decline in patients with chronic kidney disease - *BMC Nephrology* volume 24, Article number: 57 , (2023)

50. Liang Li 1, Brad C Astor, Julia Lewis, Bo Hu, Lawrence J Appel, Michael S Lipkowitz, Robert D Toto, Xuelei Wang, Jackson T Wright Jr, Tom H Greene, Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD , *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):504-12. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.009. Epub 2012 Jan 26.

51. Anne-Lise Kamper, Svend Strandgaard, and Paul P. Leyssac. Effect of Enalapril on the Progression of Chronic Renal Failure A Randomized Controlled Trial *AJH* 1992, 5:423-430

52. Sowers J.R. & Epstein M. (1995). Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: an update. *Hypertension* **26**, 869–879.

53. Manjunath G., Tighiouart H., Ibrahim H. *et al* . (2003). Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *Journal of American College of Cardiology* **41**, 47–55.

54. Go, A., Chertow, G., Fan D. *et al* . (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England Journal of Medicine* **351**, 1296–1305.

55. Di Angelantonio, E., Chowdhury, R., Sarwar N. *et al* . (2010). Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non vascular mortality: prospective population based cohort study. *British Medical Journal* **341**, c3986.

56. Fried, L., Shlipak, M., Crump C. *et al* . (2003). Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *Journal of American College of Cardiology* **41**, 1364–1372.

57. Klausen, K., Borch-Johnsen, K., Feldt-Rasmussen B. *et al* . (2004). Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* **110**, 32–35
58. Safar, M.E., London, G.M. & Plante G.E. (2004). Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* **43**, 163–168.
- 59 . Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A. Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2012;44:541–547.
60. Lee, M., Saver, J., Chang K. *et al* . (2010). Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *British Medical Journal* **341**, c4249.
61. Hannedouche T, Albouze G, Chauveau P, Lacour B, Jungers P: Effects of blood pressure and antihypertensive treatment on progression of advanced chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 21: 131–137, 1993
62. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B: Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: Comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 293: 1737–1745, 2005
- 63 . Locatelli F, Manzoni C, Marcelli D: Factors affecting progression of renal insufficiency. *Miner Electrolyte Metab* 23: 301–305, 1997

64. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB: Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 137: 555–562, 2002
65. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ: Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 144: 226–232, 2002
66. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. (2010). Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet* 375, 2073–2081.
67. Coresh, J., Astor, B., Greene T. *et al* . (2003). Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases* **41**, 1–12.
68. Foley, R., Murray, A., Shuling L. *et al* . (2005). Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement and death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *Journal of American Society of Nephrology* **15**, 489–495.
69. O’Hare, A.M., Bertenthal, D., Covinsky K.E. *et al* . (2006). Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *Journal of the American Society of Nephrology* **17**, 846–853.

70. Shurraw S., Hemmelgarn B., Lin M., et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study, *Arch Intern Med*, 171 (2011), pp. 1920-1927

71. Babitt JL, and Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1631–4.

72. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, and Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389:1238–52

73. Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, et al. (1990) Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J Biol Chem* 265: 14572–14578.

74. Kalender B, Mutlu B, Ersoz M, Kalkan A, Yilmaz A (2002) The effects of acute phase proteins on serum albumin, transferrin and haemoglobin in haemodialysis patients. *Int J Clin Pract* 56: 505–508.

75. Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, Burl R. Don, MD, Rudolph A. Rodriguez, MD, and Michael H. Humphreys, MD, Serum Ferritin Is a Marker of Morbidity and Mortality in Hemodialysis Patients, 2001 by the National Kidney Foundation, Inc. 0272-6386/01/3703-doi:10.1053/ajkd.2001.22433

76. Hee-Taik-Kang, John A. Linton, Soon Kil Kwon, Byoung Jin Park, Ferritin Level Is Positively Associated with Chronic Kidney Disease in Korean Men, Based on the 2010–2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, 13(11)

77. Yi-Chun Tsai ,Chi-Chih Hung ,Mei-Chuan Kuo ,Jer-Chia Tsai , Shih-Meng yeh ,Shangy-Jyh Hwang , Yi-Wen Chiu , Hung Tien Kuo , Jer-Ming Chang , Hung-Chun Chen , Association of hsCRP, White Blood Cell Count and Ferritin with Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients, December 31,2012 .doi 10.1371

78. Kovesdy CP, Estrada W, Ahmadzadeh S, Kalantar-Zadeh K (2009) Association of markers of iron stores with outcomes in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 4: 435–441.

79. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH (2004) Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 19: 141–149.

10.EKLER

Ek-1

ETİK KURUL ONAYI

