



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



BÖBREK HASARI SAPTANAN HASTALARDA SERUM SERBEST HAFİF ZİNCİR DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER

Dr. Merve ÜNVER

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şule ŞENGÜL

ANKARA
2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BÖBREK HASARI SAPTANAN HASTALARDA SERUM SERBEST HAFİF
ZİNCİR DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER

Dr. Merve ÜNVER

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şule ŞENGÜL

ANKARA
2021

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda Serum Serbest Hafif Zincir Düzeyleri ile İlişkili Parametreler” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 26/06/2020 tarihinde İ6-363-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Merve Ünver

Tarih: 20/04/2021

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 14-Nis-2021 10:12 +03

NUMARA: 1558858788

Kelime Sayısı: 16821

Gönderildi: 1

Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda Serum Serbe... Merve
Ünver tarafından

Benzerlik Endeksi		Kaynağa göre Benzerlik	
%13		Internet Sources:	%12
		Yayınlar:	%8
		Öğrenci Ödevleri:	%6

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Merve Ünver	Sınav tarihi: 20/ 04 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Şule Şengül	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda Serum Serbest Hafif Zincir Düzeyleri ile İlişkili Parametreler	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	ile karar verilmiştir.
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof. Dr. Sim KUTLAY

Jüri Başkanı

Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Şule ŞENGÜL

Jüri Üyesi

Tez Danışmanı

Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Turan ÇOLAK

Jüri Üyesi

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince katkıları olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalının değerli öğretim üyelerine,

Bilgisi ve tecrübesiyle her zaman yol gösteren, yardımcı olan, bu çalışmayı yapmamı sağlayan danışmanım Prof. Dr. Şule Şengül'e,

Başta Uzm. Dr. Rezzan Eren Sadioğlu ve Uzm. Dr. Merve Aktar olmak üzere tüm uzmanlarıma,

Bu süreçte bana destek olan çalışma arkadaşlarım Dr. Elif Sertesene ve Dr. Esra Hanedar'a

Her zaman yanımda olan eşim Ümitcan Ünver'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Merve Ünver
Ankara 2021

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	4
3. GİRİŞ VE AMAÇ	7
4. GENEL BİLGİLER	9
4.1. Böbrek Hasarı Tanımı ve Sınıflandırması	9
4.1.1. Akut Böbrek Hasarı	9
4.1.1.1. Prerenal ABH	10
4.1.1.2. Renal ABH	10
4.1.1.3. Postrenal ABH	11
4.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı	11
4.1.2.1. Tanım ve Evreleme	11
4.1.2.2. Risk Faktörleri ve Etiyoloji	13
4.1.2.3. Patofizyoloji	13
4.1.2.4. Klinik Bulgular	14
4.1.2.5. Komplikasyonlar	15
4.1.2.5.1. Sıvı ve Elektrolit Anormallikleri	15
4.1.2.5.2. Anemi	15
4.1.2.5.3. Kemik Mineral Bozuklukları	16
4.1.2.5.4. Hipertansiyon	16
4.1.2.5.5. Dislipidemi	17
4.1.2.5.6. Kardiyovasküler Hastalık	17
4.1.2.6. KBH'da Mortalite	17
4.2. İnsanda Hafif Zincir Metabolizması	18
4.2.1. Serum Serbest Hafif Zincirlerinin Hastalıklarla İlişkisi	19
4.2.1.1. sSHZ ve Diyabet	19
4.2.1.2. sSHZ ve Akciğer Hastalıkları	19

4.2.1.3. sSHZ ve Kardiyovasküler Hastalıklar	20
4.2.1.4. sSHZ ve İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	20
5. GEREÇ VE YÖNTEM	22
5.1. Çalışma Protokolü	22
5.2. İstatistiksel Yöntem	24
6. BULGULAR	27
6.1. Hastaların Genel Özellikleri ve Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	27
6.2. Böbrek Hasarı Saptanan Hastaların sSHZ Düzeylerine Göre Çeyrekliklere Ayrılması ve Çeyreklikler Arası Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması	37
6.3. Gruplar Arası Sağkalım Analizi	45
6.4. Böbrek Hasarı Saptanan Olguların SDBH'ye İlerleme Durumlarına Göre Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması	49
6.5. Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda Mortalite ve SDBH'ye İlerleme İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Analizi	53
6.6. Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda Mortalite ve SDBH'ye İlerleme Açısından HZ Parametrelerinin Duyarlılık ve Özgüllüğünün Belirlenmesi	54
7. TARTIŞMA	56
7.1. Kontrol Grubu ile Böbrek Hasarı Saptanan Grubun Değerlendirilmesi	57
7.2. Kontrol Grubu ile Böbrek Hasarı Saptanan Hasta Grubunun Böbrek Hasarı Tipine Göre Belirlenen Alt Gruplarının Özelliklerinin Değerlendirilmesi	58
7.3. Böbrek Hasarı Saptanan Hastaların sSHZ Düzeylerine Göre Ayrıldığı Çeyrekliklere Göre Hasta Özelliklerinin Değerlendirilmesi	62
7.4. sSHZ Artışına Etkisi Olan Faktörlerin Değerlendirilmesi	64
7.5. Gruplar Arası Sağkalım Analizinin Değerlendirilmesi	65
7.6. Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda SDBH'ye İlerleyen ve İlerlemeyen Gruplardaki Hasta Özelliklerinin ve SDBH'ye İlerleme İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	67
7.7. Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda Mortalite İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	69
7.8. KBH Saptanan Hastalarda İnflamasyonun Mortalite ve Hastalık Progresyonuna Etkileri	70
7.9. Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda HZ Parametrelerinin Mortalite ve SDBH'ye İlerlemeyi Öngörmede Duyarlılık ve Özgüllüklerinin Değerlendirilmesi	72

7.10. Çalışmanın Kısıtlılıkları	73
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
9. KAYNAKÇA	75



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hasarı
ACE-İ	Anjiotensin converting enzim inhibitörü
AF	Atrial fibrilasyon
AFAS	Anti-fosfolipid antikor sendromu
AP-1	Aktivatör protein-1
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
ASKH	Aterosklerotik kalp hastalığı
ATN	Akut tübüler nekroz
BB	Beta blokör
Ca	Kalsiyum
CABG	Coronary artery by-pass grafting
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CREDIT	Chronic Renal Disease in Turkey
CRP	C-reaktif protein
DİK	Dissemine intravasküler koagülasyon
EPO	Eritropoetin
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	Hemoglobin
HD	Hemodiyaliz
HDL	High density lipoprotein
HELLP	Hemoliz, elevated liver enzyme, low platelet
hsCRP	High sensitive C-reaktif protein
HÜS	Hemolitik üremik sendrom
İBH	İnflamatuar barsak hastalığı
K	Potasyum
KBH	Kronik böbrek hasarı
KDIGO	The Kidney Disease/Improving Global Outcomes
KKB	Kalsiyum kanal blokörü
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KÜA	Kan üre azotu
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KVO	Kardiyovasküler olay
LDL	Low density lipoprotein
MAPK	Mitojen aktive protein kinaz
MDRD	Modification of Diet in Renal Diseases
NF-kB	Nükleer faktör kappa-B
NLRP-3	Nod like receptor protein-3
NSAİİ	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
P	Fosfor
PAH	Periferik arter hastalığı
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi
RES	Retiküloendotelyal sistem
RRT	Renal replasman tedavisi
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SHARP	The Study of Heart and Renal Protection
SİPKO	Spot idrar protein/kreatinin oranı
sSHZ	Serum serbest hafif zincir düzeyi
SVO	Serebrovasküler olay
TGF-beta	Transforming growth factor-beta
TNF-a	Tumor necrosis factor-alfa
TTP	Trombotik trombositopenik purpura

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 5.1. Dahil etme ve dışlama kriterlerine göre çalışma grubunun belirlenmesi	24
Şekil 6.1. Gruplar arası sSHZ düzeyinin dağılımı.....	35
Şekil 6.2. Serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranının dağılımı	36
Şekil 6.3. Kontrol grubu ve böbrek hasarı tipine göre hastaların sağkalım analizi	46
Şekil 6.4. Böbrek hasarı saptanan hastaların ayrıldığı çeyrekliklere göre sağkalım analizi	47



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 4.1. KDIGO ABH evrelemesi	9
Tablo 4.2. Prerenal ABH nedenleri.....	10
Tablo 4.3. Renal ABH nedenleri	11
Tablo 4.4. Postrenal ABH nedenleri	11
Tablo 4.5. KBH tanı kriterleri.....	12
Tablo 4.6. KBH evrelemesi	12
Tablo 4.7. Albuminüri evrelemesi	12
Tablo 4.8. KBH için risk faktörleri.....	13
Tablo 4.9. KBH’da semptom ve klinik bulgular	14
Tablo 6.1. Çalışmaya dahil edilen olguların genel özellikleri	28
Tablo 6.2. Böbrek hasarı saptanan hasta grubunun böbrek hasarı tipine göre belirlenen alt gruplarının genel özellikleri	30
Tablo 6.3. Hastaların sSHZ düzeyi çeyrekliklerine göre dağılımı ve genel özellikleri.....	38
Tablo 6.4. Böbrek hasarı saptanan olgular içerisinde sSHZ çeyrekliklerine göre olguların tanılarına ilişkin frekans dağılımları	40
Tablo 6.5. Böbrek hasarı saptanan olgularda sSHZ düzey artışı için risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tespit edilmesi	44
Tablo 6.6. Böbrek hasarı saptanan hastalarda genel sağkalım üzerine tanının, sSHZ çeyrekliklerinin ve HZ oranı çeyrekliklerinin etkilerinin incelenmesi tek değişkenli Cox’un oransal hazard regresyon analizi sonuçları.....	46
Tablo 6.7. Böbrek hasarı tipine göre her bir sSHZ çeyrekliği içinde böbrek hasarı alt gruplarına göre genel sağkalım sonuçları	48
Tablo 6.8. Böbrek hasarı saptanan olgular içerisinde izlemde SDBH’ye ilerleyen ve ilerlemeyen gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri.....	50
Tablo 6.9. Böbrek hasarı saptanan olgular içerisinde izlemde SDBH’ye ilerleyen ve ilerlemeyen gruplara göre olguların tanıları ve sSHZ çeyreklikleri açısından frekans dağılımları.....	52
Tablo 6.10. Böbrek hasarı saptanan hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörleri ileriye dönük adimsal elemeli çok değişkenli Cox’un oransal hazard regresyon analizi sonuçları	53

Tablo 6.11. Böbrek hasarı saptanan hastalarda SDBH'ye ilerleme için bağımsız risk faktörleri- çok değişkenli ileriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizi sonuçları	54
--	----



1. TÜRKÇE ÖZET

Giriş: Serum serbest hafif zincirleri (sSHZ) plazma hücreleri tarafından immunoglobulinler ile birlikte üretilir ve plazmaya salınır. sSHZ'nin monoklonal artışı plazma hücre hastalıklarında görülürken poliklonal artışı başta böbrek hastalıkları olmak üzere çeşitli durumlarda ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda kronik böbrek hasarı (KBH) hastalarında poliklonal sSHZ artışının son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleme ve mortalite için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Biz bu çalışmamızda akut böbrek hasarı (ABH) veya KBH saptanmış hastalarda sSHZ düzeyinin hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları ve böbrek hasarı göstergeleriyle olan ilişkisini ve bu hastalarda izlemde mortalite ve SDBH'ye ilerleme üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 06/01/2016-24/05/2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve/veya Nefroloji BD kliniğine yatırılarak tanı ve tedavisi yürütülen, sSHZ düzeyine bakılmış ve en az 6 ay merkezimizin izleminde kalmış 2038 hasta çalışmaya alındı. sSHZ ölçümü *Freelite* (The Binding Site Group Ltd. Birmingham, UK) ile yapıldı. Monoklonal gammopatisi olan (n=60), kantitatif olarak sSHZ düzeylerine ulaşamayan (n=34), serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı böbrek hasarındaki referans aralık olan 0,37-3,17 aralığının dışında kalan hastalar (n=37) ve 6 aydan kısa süreli izlemde kalan (n=774) hastalar çalışmadan dışlandı. Primer sonlanım noktası SDBH'ye ilerlemek ve mortalite olarak belirlendi. İzlemlerinin ilk 6 ayı içinde primer sonlanım noktasına ulaşan hastalar çalışmaya dahil edildi (n=124). Çalışmaya toplam 1268 olgu dahil edildi. Böbrek hasarı saptanmayan olgular kontrol grubu olarak ele alındı (n=171). Böbrek hasarı saptanan hastalar ABH (n=67), KBH (n=953), KBH zemininde ABH (n=77) olarak 3 gruba ayrıldı. Bu 4 grup olgunun özellikleri karşılaştırıldı. Daha sonra böbrek hasarı saptanan hastalar sSHZ düzeylerine göre çeyrekliklere ayrılarak analiz edildi. Gruplar arası sağkalım analizleri yapıldı. sSHZ düzey artışı, SDBH'ye ilerleme ve mortalite için bağımsız risk faktörleri belirlendi. HZ parametrelerinin SDBH ve mortaliteyi öngörmede duyarlılık ve özgüllük analizleri yapıldı.

İstatistiksel yöntem: Primer sonlanım noktalarından biri olan mortalite üzerine etkili olabileceği düşünülen tüm olası faktörlerin önemliliği tek değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon analizi ile değerlendirildi. Mortalite üzerine en fazla belirleyici olan faktörler ise çok değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon modeli oluşturularak araştırıldı. SDBH'ye ilerleme üzerine en fazla belirleyici olan etkenler ise çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan değişkenler regresyon modeline dahil

edildi. Ardından ileriye dönük adimsal eliminasyon yöntemi kullanılarak final model belirlendi. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı.

Bulgular: Olgular böbrek hasarı tipine göre değerlendirildiğinde sSHZ düzeyi KBH zemininde ABH grubunda en yüksek düzeydeydi. Serum serbest kappa HZ/lambda HZ ise ABH ve KBH zemininde ABH grubunda KBH grubundan daha yüksekti. Sağkalım ise ABH ve KBH gruplarında benzer izlenirken KBH zemininde ABH grubunda en düşük düzeydeydi. SDBH'ye ilerleme açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Böbrek hasarı saptanan olgular sSHZ çeyrekliklerine ayrılarak değerlendirildiğinde Ç1'den Ç4'e doğru GFH düzeyi azalmakta, serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı ve SDBH'ye ilerleme riski artmaktaydı. Mortalite ise Ç1 ve Ç2'de benzer izlendi. sSHZ 66,5 mg/L'nin üzerine çıktığında mortalitenin giderek arttığı görüldü. sSHZ artışı için bağımsız risk faktörleri; erkek cinsiyet olmak ile hemoglobin, serum albumin ve GFH düzeyinin düşüklüğü olarak belirlendi. Mortalite için bağımsız risk faktörleri; ileri yaş, serum albumin ve hemoglobin düşüklüğü, aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tanısının olması, statin kullanmamak ve sSHZ düzeyinin yüksekliği idi. sSHZ düzeyinde her 50 mg/L artış mortaliteyi 1,065 kat artırmaktaydı. SDBH'ye ilerleme için bağımsız risk faktörleri ise ileri yaş, kalsiyum yüksekliği, hemoglobin ve serum albumin düzeyinin düşüklüğü, KOAH tanısı, kalsiyum kanal blokörü (KKB) kullanımı, ACE-İ (anjiyotensin converting enzim inhibitörü) veya ARB (anjiyotensin reseptör blokörü) grubu ilaç kullanmamak, ABH veya KBH zemininde ABH olması, sSHZ düzeyine göre 3. veya 4. çeyreklikte olmak olarak belirlendi. sSHZ düzeyi 81,05 mg/L'nin üzerine çıktığında mortaliteyi öngörmeye duyarlılığı %72,7, özgüllüğü %65,1; 74,9 mg/L'nin üzerine çıktığında SDBH'yi öngörmeye duyarlılığı %91,2, özgüllüğü %68,3 idi.

Tartışma: ABH saptanan hastaların mortalitesi KBH hastaları ile benzerdi. Bu sonuç ABH hastalarındaki mortalite artışının ciddiyetini göstermektedir. KBH üzerine eklenen ABH ise bu mortalite riskini daha da artırmaktadır. sSHZ düzeyinin yüksekliği hem mortalite hem de SDBH'ye ilerleme için bağımsız bir risk faktörüdür. SDBH'ye ilerleme üzerine etkisinin bu hastalardaki mevcut inflamasyonun böbrekteki hasarı artırması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Mortalite üzerine etkisi için ise henüz nedensellik içeren bir açıklama bulunmamaktadır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı, serum serbest hafif zincirleri, mortalite, son dönem böbrek hastalığı



2. ABSTRACT

Introduction: Serum free light chains (cFLC) are produced by plasma cells with immunoglobulins and released into the plasma. While plasma cell disorders cause monoclonal increase of cFLC, polyclonal increase of cFLC occurs in various conditions. Previous studies suggest that polyclonal increase of cFLC in chronic kidney disease is a risk factor for progression to ESRD and mortality. In this study, we aim to investigate the relationship between cFLC and demographic characteristics, comorbidities and indicators of kidney damage of patients with AKI and CKD, and its effect on mortality and progression to ESRD during follow-up.

Methods: Between 06/01/2016 and 24/05/2019, 2038 patients who applied to Ankara University Faculty of Medicine Department of Nephrology outpatient clinic and/or were hospitalized in the Nephrology Department's service, whose cFLC levels were measured and followed up at our center for at least 6 months were included in the study. cFLC levels were measured using the Freelite (The Binding Site Group Ltd. Birmingham, UK) assays. Patients with monoclonal gammopathy (n=60), patients whose cFLC levels cannot be detected quantitatively (n=34), whose serum free kappa LC/lambda LC ratio was out of the reference range 0.37-3.17 in renal damage (n = 37) and patients who followed up less than 6 months (n=774) were excluded. Primary endpoints were determined to be progression to ESRD and mortality. Patients who reached primary endpoints in less than 6 months were included (n=124). Total number of participants in this study was 1268 cases. Patients without renal damage were considered as the control group (n = 171). Patients with renal damage were divided into 3 groups; AKI (n=67), CKD (n=953), AKI on CKD (n=77). The characteristics of these 4 groups were compared. After that patients with renal damage were studied in quartiles according to their cFLC levels. Survival analyses were performed between groups. We analyzed the independent risk factors which caused increase cFLC and progression to ESRD and mortality.

Statistical analyses: The significance of all possible factors thought to be effective on mortality, which is one of the primary endpoints, was evaluated with univariate Cox's proportional hazard regression analysis. The most determinant factors on mortality were investigated by creating a multivariate Cox's proportional hazard regression model. The most determinant factors on progression to ESRD were investigated by multivariate logistic

regression analysis. Variables determined as $p < 0.10$ as a result of univariate analysis were included in the regression model. Then, the final model was determined by using the forward-looking stepwise elimination method. Data analysis was performed in IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) package program.

Results: Among the groups, which were evaluated according to the type of kidney damage, the cFLC levels were the highest in the AKI on CKD group. Serum free kappa LC/lambda LC ratio was higher in AKI and AKI on CKD groups than CKD group. Survival rate was similar between AKI and CKD groups. The lowest survival rate was in the AKI on CKD group. Among these groups there was no differences at progression to ESRD. Patients with kidney damage were evaluated by dividing into cFLC quartiles; from Q1 to Q4 GFR was decreased, serum free kappa LC/lambda LC ratio and progression to ESRD risk were increased. Mortality was similar between Q1 and Q2. When cFLC increased above 66.5 mg/L, it was observed that mortality gradually increased. Independent risk factors for increased of cFLC were male gender, low hemoglobin, low GFR and low serum albumin levels. Independent risk factors for mortality were older age, low hemoglobin and low serum albumin, atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), not using statin treatment and increased cFLC levels. Every 50 mg/L increase in cFLC levels increased mortality 1,065 times. Independent risk factors for progression to ESRD were older age, elevated serum calcium level, low hemoglobin and low serum albumin level, COPD, using calcium channel blocker, not using ACE-i (angiotensin converting enzyme inhibitor) or ARB (angiotensin receptor blocker) therapy, AKI or AKI on CKD and being at Q3 or Q4. When cFLC is above 81.05 mg/L its sensitivity is %72.7 and sensitivity %65.1 for predict mortality. When cFLC is above 74.9 mg/L its sensitivity is %91.2 and sensitivity %68.3 for predict ESRD.

Conclusion: Mortality of patients with AKI was similar to CKD patients. This result shows the severity of mortality in AKI. Addition of AKI to CKD increases the risk of mortality. The high levels of cFLC were independent risk factors for both mortality and progression to ESRD. The effect of increased levels of cFLC to progression to ESRD is thought to be due to increased damage of preexisting inflammation on the kidney. There is not yet a causal explanation for its effect on mortality. More studies are needed on this subject.

Key words: Acute kidney injury, chronic kidney disease, serum free light chains, mortality, end stage renal disease



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Serum serbest hafif zincirleri (sSHZ) plazma hücreleri tarafından immünoglobulinler ile birlikte üretilir ve plazmaya salınır. Günlük yaklaşık 500 mg HZ üretilir. Bu HZ'ler 'kappa (K)' ve 'lambda (L)' olarak iki tiptir. Eliminasyonları serbestçe ultrafiltrata geçişlerinden sonra temel olarak böbrek proksimal tübül hücrelerinden reseptör aracılı endositoz yoluyla olmaktadır (1). Bu nedenle renal hasar geliştiğinde serum düzeylerinde artış gözlenir. Bu artış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile ters orantılıdır ve hemodiyaliz (HD) hastalarında en yüksek düzeydedir (2).

Plazma hücre hastalıklarında sSHZ'de monoklonal artış söz konusudur ve tanılarında serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı kullanılır. Oran için normal aralık 0,26-1,65 kabul edilirken böbrek yetmezliği durumunda referans aralık olarak 0,37-3,17 aralığı kabul edilmektedir (3). Çeşitli nedenlerle oluşmuş renal hasar durumlarında ise poliklonal bir artış görülebilir. Poliklonal artış renal hasar dışında otoimmün hastalıklar, kronik inflamasyon, kalp yetmezliği gibi çeşitli durumlarda da bildirilmiştir (4, 5).

Poliklonal sSHZ artışının renal hasardan sorumlu olduğu düşünülmektedir ancak henüz açıklanabilmiş net bir mekanizma bulunmamaktadır. Artan SHZ endositozunun renal tübülüs hücrelerinde inflamasyonu tetiklemesi, bunun sonucunda fibrozis gelişmesi ve renal hasarla birlikte proksimal tübül kitlesinde azalmaya bağlı olarak nefron distaline daha fazla SHZ ulaşmasıyla renal hasarın artması öne sürülen mekanizmalar arasındadır (6).

Poliklonal HZ artışının renal hasarlı olgularda mortalite ve son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerlemede rolünün araştırıldığı çalışmalarda sSHZ yüksekliğinin mortalite ve SDBH'ye ilerleme için bağımsız risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (1, 7).

HD hastalarında ise sSHZ ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde diğer çalışmaların aksine sSHZ yüksek olan olgularda sağkalımın daha iyi olduğu ileri sürülmüştür (8). Bunun nedeni olarak da HD ile üreminin azaltılmasıyla, ürenin kemik iliği üzerine olan toksik etkisinin azalması gösterilmiştir.

Kronik böbrek hastalığında (KBH) sSHZ yüksekliği ile laboratuvar değerleri ilişkisi incelendiğinde, sSHZ yüksekliği olanlarda daha yüksek fosfor, potasyum, parathormon (PTH)

ve üre seviyesi gözlenmiş; kolesterol, hemoglobin ve albumin ise daha düşük görülmüştür (7). Ancak bu bilgilerin doğrulanamadığı çalışmalar da mevcuttur (9).

Biz bu çalışmada çeşitli nedenlerle akut böbrek hasarı (ABH) ya da KBH saptanmış hastalarda, sSHZ düzeylerinin hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ve komorbid hastalıkları ile böbrek hasarı göstergeleri (GFH değişiklikleri, proteinüri ve mikroalbuminüri) ile olan ilişkisini ve izlem döneminde de SDBH'ye ilerleme, yeni kardiyovasküler olay (KVO) gelişimi ve hasta mortalitesi gibi sonuçları üzerine olabilecek etkilerini araştırmayı amaçladık.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Böbrek Hasarı Tanımı ve Sınıflandırması

Böbrek hastalıkları çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Klinikte GFH kaybı, hematüri, proteinüri gibi böbrek bulguları görülebileceği gibi hipertansiyon, ödem ve üremik semptomlar gibi böbrek dışı bulgular da görülebilir.

Böbrek hasarı temel olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır:

4.1.1. Akut Böbrek Hasarı

ABH, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalıktır ve dünya genelinde sıklığı giderek artmaktadır. Öncesinde erken ve etkin müdahale ile tamamen geri döndürülebilir bir klinik durum olarak tanımlansa da son zamanlarda yapılan çalışmalar ABH olan hastalarda mortalite, KBH'ya ilerleme, KVO ve inme riskinin arttığını göstermektedir (10-14).

2012 KDIGO [*The Kidney Disease/Improving Global Outcomes*, (KDIGO)] kılavuzunda ABH (15):

I. 48 saat içinde serum kreatininin 0,3 mg/dl ve üzerinde artış göstermesi veya

II. 7 gün içinde serum kreatininin 1,5 kat ve üzeri değerine çıkması veya

III. Son 6 saatlik idrar çıkışının 0,5 ml/kg/saat'ten daha az olması şeklinde tanımlanmıştır.

Tablo 4.1. KDIGO ABH evrelemesi

Evre	Serum Kreatinin Düzeyi	İdrar Miktarı
1	Bazal değerden 1,5-1,9 kat veya $\geq 0,3$ mg/dl artış	6-12 saat süresince $<0,5$ ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2-2,9 kat artış	≥ 12 saat süresince $<0,5$ ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış veya serum kreatinin $>4,0$ mg/dl veya RRT başlanması	≥ 12 saat anüri veya 24 saat süresince $<0,3$ ml/kg/saat

ABH: Akut böbrek hasarı, RRT: Renal replasman tedavisi

ABH etiyojisine göre prerenal, renal ve postrenal olmak üzere 3'e ayrılır:

4.1.1.1. Prerenal ABH

Genel popölasyonda ABH'nın en sık nedeni prerenal nedenlerdir. Toplumda saptanan ABH'nın %60-70'ini, hastanede yatan hastalardaki ABH'nın ise %40'ını oluşturur (16). Ana problem böbrek hipoperfüzyonudur. Hipoperfüzyonun erken döneminde genellikle renal parankimal hasar bulunmaz. Nörohumoral düzenleme ile afferent arteriolde vazodilatasyon, efferent arteriolde vazokonstriksiyon oluşturulur. Bu sayede glomerüler basınç ve glomerüler filtrasyon hızı korunur. Erken dönemde nedenin ortadan kaldırılmasıyla sıklıkla geri dönüşlüdür. Ancak hipoperfüzyonun uzaması durumunda tübüler hasar ve akut tübüler nekroz (ATN) gelişir ve geri dönüşümsüz hasar başlar.

Prerenal ABH nedenleri tablo.4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Prerenal ABH nedenleri

Mekanizma	Klinik durum
Hipovolemi, hipotansiyon	Kanama, ishal, kusma, diüretik kullanımı, dermal kayıplar
Efektif arteriyel volüm azalması	Karaciğer sirozu, kalp yetmezliği, sepsis
Renovasküler hastalıklar	Renal arter stenozu/ trombozu/embolisi
İlaçlar	ACE-İ, ARB, NSAİİ

ACE-İ: Anjiotensin converting enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, NSAİİ: non steroid anti inflamatuvar ilaçla

4.1.1.2. Renal ABH

Böbrek parankiminin etkilendiği ABH tipidir. Renal ABH etkilenen bölgeye göre 4'e ayrılır: Vasküler, mikrovasküler, tübülointerstisyel, glomerüler.

Renal ABH nedenleri tablo.4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Renal ABH nedenleri (17)

Etkilenen bölge	Etiyoloji
Vasküler	Renal arter stenozu, intraoperatif renal arter veya ven klemplenmesi
Mikrovasküler	Mikroanjiopatik hemolitik anemiler (TTP, HÜS, aHÜS, DİK, AFAS, skleroderma renal krizi, HELLP sendromu)
Tübülointerstisyel	İskemi, ilaçlar, enfeksiyon, pigment nefropati (hemoglobinüri, miyoglobinüri), miyelom cast nefropati
Glomerüler	Glomerülonefritler

TTP: Trombotik trombositopenik purpura, HÜS: Hemolitik üremik sendrom, aHÜS: Atipik Hemolitik üremik sendrom DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu, HELLP sendromu: Hemoliz, elevated liver enzyme, low platelet

4.1.1.3. Postrenal ABH

ABH'nın en nadir rastlanan nedenidir. Tüm ABH'ların yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Üriner sistemin herhangi bir noktasında meydana gelen tıkanıklığa bağlı olarak gelişir. Tıkanıklıkla birlikte intratübüler basınç artmaya başlar ve zamanla GFH'de azalma meydana gelir (16).

Postrenal ABH nedenleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Postrenal ABH nedenleri

Böbrek	Nefrolitiazis, travma, renal hücreli kanser, papilla nekrozu
Üreter	Ürotelyal kanserler, intraoperatif üreterlerin bağlanması, üreterde taş/pıhtı oluşumu, retroperitoneal fibrozis, pelvik eksternal malignite basısı, papilla nekrozu, enfeksiyonlar, travma
Mesane	Mesane kanseri, nörojenik mesane, kan pıhtısı, ödem, inflamasyon, posterior üretral valv
Üretra	Bening prostat hiperplazisi, prostat kanseri, üriner taş

4.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı

4.1.2.1. Tanım ve Evreleme

KBH, nedenine bakılmaksızın, üç ay veya daha uzun süreyle fonksiyonel veya yapısal böbrek hasarı saptanması olarak tanımlanır. Birçok hastalığa sekonder olarak gelişebilen ilerleyici nefron kaybıyla seyreden bir hastalıktır. Tanı kriterleri tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Aşağıdaki kriterlerden birinin 3 aydan uzun süreyle bulunması KBH tanısı koydurur:

Tablo 4.5. KBH tanı kriterleri (18)

Böbrek hasarı bulguları	Günlük albumin atılımının 30 mg'ın üzerinde olması İdrar sediment anormalliklerinin olması Elektrolit anormallikleri ve tübüler hasara bağlı diğer anormal bulgular Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntülemelerde saptanan böbrek patolojileri Böbrek nakli yapılmış olması
GFH azalması	GFH<60 ml/dk/1,73m ²

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

KBH'nın evrelendirmesi, hastaların progresyon ve komplikasyon açısından değerlendirilmesi ve komplikasyonların yönetimi açısından önemlidir. Evreleme GFH'ye ve albuminüriye göre yapılır. KDIGO kriterlerine göre KBH evrelemesi tablo 4.6 ve tablo 4.7'de gösterilmiştir (18).

Tablo 4.6. KBH evrelemesi

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73m ²)
1	Artmış veya normal GFH ile böbrek hasarı	≥90
2	Hafif derecede azalmış GFH	60-89
3a	Hafif-orta derecede azalmış GFH	45-59
3b	Orta-ağır derecede azalmış GFH	30-44
4	Ağır derecede azalmış GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

Tablo 4.7. Albuminüri evrelemesi

Evre	Tanım	Albuminüri (mg/gün)	Proteinüri (mg/gün)
A1	Normal-hafif artmış	<30	<150
A2	Orta derecede artmış	30-300	150-500
A3	Ciddi derecede artmış	>300	>500

KBH'nın son evrelere kadar asemptomatik olması ve düzenli tarama programının olmaması nedeniyle insidans ve prevalansını belirlemek oldukça güçtür.

CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışması verilerine göre ülkemizde KBH prevalansı %15,7'dir (19). Bu da yaklaşık 7 milyondan fazla kişinin böbrek hastalığı olduğu anlamına gelmektedir.

4.1.2.2. Risk Faktörleri ve Etiyoloji

KBH için risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Bu sayede risk gruplarının erken tanınması ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması ve komplikasyonlara zamanında ve uygun müdahalenin yapılabilmesi sağlanabilir.

KBH için risk faktörleri tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. KBH için risk faktörleri (20)

Ailede böbrek hastalığı	Diyabet	Proteinüri
Böbrek kitlesinde azalma	Hipertansiyon	Üriner enfeksiyon
Düşük doğum ağırlığı	Obezite	Dislipidemi
İleri yaş	Otoimmün hastalıklar	Sigara
İrk	Sistemik hastalıklar	Üriner taş/obstrüksiyon

Etiyoloji ülke, ırk, cinsiyet ve yaş özelliklerine göre değişkenlik gösterir. Tüm dünyada ve ülkemizde en sık görülen 2 neden diyabet ve hipertansiyondur (20, 21).

Türk Nefroloji Derneği 2017 verilerine göre ülkemizde HD tedavisi başlanan KBH hastalarının nedenleri sıklığa göre diyabet (%38), hipertansiyon (%28), kronik glomerülonefritler (%7), otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (%3), tübülointerstisyel nefrit (%1), amiloidoz (%1), renal vasküler hastalık (%1) olarak sıralanmaktadır. Etiyolojisi bilinmeyenler ve diğer nedenler ise sırasıyla %15 ve %7 olarak belirtilmiştir.

4.1.2.3. Patofizyoloji

KBH patofizyolojisi iki temel mekanizma ile olmaktadır: Altta yatan spesifik nedene bağlı nefronlarda hasarın başlaması ve geriye kalan nefronların hipertrofi ve hiperfiltrasyonu ile nefronlarda işlev kaybının hızlanması.

Nefron sayısının azalmasıyla birlikte vazoaktif hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri sentezlenir. Bu durum kalan nefronlarda glomerüler filtrasyonun kısa vadede sürdürülmesini sağlar. Ancak glomerüler basıncın artması uzun vadede renal hasarı artırır, filtrasyon bariyeri bozulur ve nefronlarda skleroz gelişir (22).

KBH erken dönemde kapiller geçirgenlik artışı da söz konusudur. İnterstisyel alana geçen plazma proteinleri de inflamatuvar yanıt başlatır. İnterstisyel kalınlaşmayla birlikte kapiller yüzey alanında azalma ve hipoksi meydana gelir. Hipoksi ile inflamasyon da şiddetlenir ve oluşan hasar fibroze ilerler (23).

4.1.2.4. Klinik Bulgular

Hastalar genellikle evre 4 ve 5'e kadar asemptomatiktir. KBH genellikle rutin yapılan tetkiklerde tesadüfen saptanır.

Semptom ve klinik bulgular tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Tablo 4.9. KBH'da semptom ve klinik bulgular

Konstitusyonel	Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık
Cilt	Anemiye bağlı solukluk, üremik koyu cilt, üremik frost, kaşıntı
Nörolojik	Kognitif disfonksiyon, polinöropati, uyku bozuklukları, letarji, stupor, koma, tremor
Kas-iskelet sistemi	Kramplar, renal osteodistrofi, sekonder hiperparatiroidizm, amiloidoz, D-vitami eksikliği
Solunum sistemi	Pulmoner ödem, plevral efüzyon
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, ödem, aritmi, perikardit, kardiyomiyopati
Gastrointestinal	Bulantı, kusma, gastrit, ülser, gastrointestinal kanama
Hematolojik	Anemi, kanama (trombosit fonksiyonlarında azalmaya bağlı), enfeksiyonlara yatkınlık
Endokrin	Sekonder hiperparatiroidizm, hipogonadizm, glikoz regülasyonunda bozulma, hiperlipidemi
Sıvı elektrolit	Hipervolemi, hiponatremi, hipernatremi, hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hipermagnezemi, metabolik asidoz
Diğer	Malnutrisyon, kilo kaybı, akkiz renal kistik hastalık, yumuşak doku kalsifikasyonu, noktüri

4.1.2.5. Komplikasyonlar

Böbrekler hem vücutta sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve toksinlerin uzaklaştırılması fonksiyonu hem de endokrin fonksiyonları nedeniyle homeostaz sağlanmasında oldukça önemli bir yere sahiptir. KBH gelişimiyle birlikte giderek artan nefron kaybı böbrek fonksiyonlarını azaltmakta ve çeşitli komplikasyonlara yol açmaktadır:

4.1.2.5.1. Sıvı ve Elektrolit Anormallikleri

GFH'nin azalmasıyla birlikte vücuttan yeterli sıvı atılamaması nedeniyle vücutta sıvı birikimi, hipertansiyon, periferik ödem ve akciğer ödemine bağlı olarak solunum problemleri ortaya çıkabilir. Artan su tutulumuyla birlikte sıklıkla hiponatremi karşımıza çıkar ancak hipernatremi de görülebilmektedir.

Hem potasyum atılımında azalmaya hem de KBH'da ve komorbid durumlarda kullanılan özellikle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) inhibe eden ilaç grubunun kullanılmasına bağlı olarak bu hastalarda hiperpotasemi görülebilmektedir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarındaki azalmayla birlikte asit-baz dengesi de bozulmaktadır. Bu hastalarda gelişen metabolik asidoz da potasyumun hücre içine alımını engelleyerek hiperpotasemiye katkıda bulunmaktadır.

Metabolik asidoz genellikle $GFH < 40-50 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olduğunda görülmekte olup kemik mineral dansitesinin bozulmasına ve rabdomiyolize neden olur. Ayrıca KBH progresyonunda da rolü mevcuttur (24).

4.1.2.5.2. Anemi

KBH'da anemi gelişimi birkaç farklı mekanizma üzerinden olmaktadır. Böbreklerden eritropoetin (EPO) salgılanmasında azalma, üremiye bağlı eritrosit ömründe azalma, hepsidin aracılığıyla intestinal demir emiliminde azalma ve diyalize giren hastalarda diyaliz ilişkili kan kaybı anemi nedenleridir (25).

Sıklıkla normokrom normositer anemi görülür.

4.1.2.5.3. Kemik Mineral Bozuklukları

KDIGO, KBH ilişkili metabolik kemik hastalığını kemik patolojilerinin dahil olduğu ama bunlarla sınırlı kalmayan, birden fazla anormallik içeren sistemik bir bozukluk olarak tanımlamıştır (26).

KBH hastalarında evre 2'den itibaren D-vitamini sentezi azalmaya başlar. Zamanla gelişen nefron kaybıyla birlikte fosfor atılımının azalmasıyla hiperfosfatemide gelişimi ise evre 4'te başlar. Serumda artan fosfor böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimini baskılayarak D-vitamini sentezini baskılar. Hem D-vitamini sentezinin azalması hem de fosfor yüksekliği hipokalsemiye neden olur. Tüm bunların sonucunda sekonder hiperparatiroidi gelişir (27).

PTH'nin kemik üzerine olan etkilerinin yanında KBH hastalarında kardiyovasküler sistem ve lenfositler üzerine de etkileri gösterilmiştir.

Artan fosfor ve PTH düzeyi vasküler duvar kaslarda osteoblastik transformasyonu uyarır ve vasküler duvarda kalsifikasyon oluşur. Bu durum arteriyel elastikiyet kaybına, nabız basıncında artışa ve sol ventrikül hipertrofisine neden olur (28). Hem vasküler kalsifikasyon hem de artmış fosfor düzeyi, KBH hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbidite için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (29, 30).

B lenfositler üzerindeki etkisi ise sitozolik kalsiyum miktarı ve cAMP (siklik adenosin mono fosfat) düzeyini artırarak immunoglobulin üretimini baskılamasıdır. Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda bu etki daha az görülmüştür. Bu durumun uzun süreli yüksek doz PTH'a maruziyetin B lenfosit üzerindeki PTH reseptörünün duyarlılığını azaltması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (31).

4.1.2.5.4. Hipertansiyon

KBH hastalarının yaklaşık %80-85'inde hipertansiyon mevcuttur (32).

KBH'da hipertansiyon gelişimi çeşitli mekanizmalar ile olmaktadır. Bunlar; artan volüm yükü, RAAS aktivasyonu, artan PTH etkisiyle oluşan kalsiyum yüksekliği (33) ve EPO tedavisidir (34). Kan basıncı kontrolünün sağlanması hem renal hasarın ilerlemesinin

yavaşlatılmasında hem de artan kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin azaltılmasında büyük önem taşımaktadır (35).

4.1.2.5.5. Dislipidemi

KBH hastalarında dislipidemi oldukça sık görülmektedir. Trigliserid yüksekliği, HDL (high density lipoprotein) düşüşü, LDL (low density lipoprotein) ve lipoprotein (a) artışı görülür. Tüm bunlar KVH gelişim riskini artırmaktadır (36).

4.1.2.5.6. Kardiyovasküler Hastalık

KBH'da sıklığı artan hipertansiyon, hiperürisemi, dislipidemi, kan şekeri regülasyon bozukluğu nedeniyle KVO riski oldukça yüksektir. Bu hastalarda hem volüm yüklenmesine bağlı kalp boşluklarında genişleme, hem de hipertansiyona sekonder olarak sol ventrikül hipertrofisi görülme olasılığı artmıştır. Hem sistolik hem diyastolik fonksiyon bozukluğu görülebilir (37). Diyalize girmeyen KBH hastalarının KVO riski, koroner arter hastalığı olanlara eşdeğer bulunmuştur (38). Diyaliz ise direkt olarak miyokard üzerine negatif etkilidir.

4.1.2.6. KBH'da Mortalite

KBH hastalarında mortalite normal popülasyona göre oldukça yüksektir (39). GFH azaldıkça ve albuminüri arttıkça mortalite artmaktadır. Diyaliz tedavisi başlanan KBH hastalarında 5 yıllık sağkalım %40-50 saptanmış olup hemodiyaliz ve periton diyalizinde mortalite benzer bulunmuştur (40, 41). En sık ölüm nedeni ise KVH'dır (42).

KBH hastalarında mortalite için çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır ve bunlar değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak ikiye ayrılabilir. Yaş, cinsiyet, ırk, aile öyküsü değiştirilemez nedenler iken anemi, diyabet, KVH öyküsü, hipoalbuminemi, ferritin ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği değiştirilebilir nedenlerdir (43).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu geleneksel risk faktörleri dışında çeşitli inflamatuvar göstergeler de KBH'da mortalite ile ilişkilidir. Sistemik inflamasyon göstergesi olan CRP ve sitokinlerle ilgili çalışmalar yapılmış ve özellikle IL-6, SDBH olanlarda güçlü bir mortalite prediktörü olarak değerlendirilmiştir (44). Klasik inflamatuvar

belirteçlerin yanında subklinik inflamasyon ile de ilişkisini değerlendirmek üzere farklı biyobelirteçler üzerine araştırmaya gidilmiştir. Bunlardan biri de sSHZ'lerdir:

4.2. İnsanda Hafif Zincir Metabolizması

sSHZ'ler B-lenfositler tarafından immunoglobulinler ile birlikte üretilerek plazmaya salınır. Günlük yaklaşık 500 mg poliklonal HZ üretilir. Bu HZ'ler 'kappa (K)' ve 'lambda (L)' olarak iki tiptir. Enfeksiyon, inflamasyon, B-hücre maligniteleri ve diğer maligniteler gibi bağışıklık sisteminin aktivasyonunda kan düzeylerinde artış gözlenir (45). Eliminasyonları büyük oranda böbrek proksimal tübül hücrelerinden, daha az olarak da retiküloendotelial sistemden (RES) olmaktadır. Bu nedenle renal hasar durumunda eliminasyonun azalmasına bağlı olarak kan düzeyi artış göstermektedir (1, 4). Bu artış renal hasarın ilerlemesine de katkıda bulunur. Böbrek proksimal tübül hücrelerine endositoz yoluyla alınan HZ'ler burada mitojen aktive protein kinaz (MAPK), nükleer faktör kappa B (NF-kB) ve aktivatör protein-1 (AP-1) üzerinden inflamasyonu tetikler (46, 47). Bu da renal hasarı artırır.

KBH hastalarında sistemik inflamasyonun KVO gelişimine katkıda bulunduğu ve genel mortaliteyi artırdığı hipotezinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda sSHZ düzeyinin KBH hastalarında mortalite için bağımsız bir prediktör faktör olabileceği ileri sürülmüştür (1, 6, 7, 9). Genel popülasyonda sSHZ ile mortalite ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada da sSHZ mortalite için bağımsız prediktör olarak değerlendirilmiştir (4, 48). Bu durumda bahsedilen sSHZ artışı poliklonaldır. Bilindiği üzere monoklonal artış plazma hücre hastalıklarında görülür. Bu hastalık grubunun tanısında serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı kullanılır. Oran için normal aralık 0,26-1,65 kabul edilirken böbrek yetmezliği durumunda referans aralık olarak 0,37-3,17 aralığı kabul edilmektedir (3).

sSHZ'nin KBH progresyonuna etkisinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında KBH hastalarında SHZ ile SDBH'ye ilerleme hızı arasında pozitif korelasyon saptandığı görülmektedir (6, 7).

4.2.1. Serum Serbest Hafif Zincirlerinin Hastalıklarla İlişkisi

4.2.1.1. sSHZ ve Diyabet

Diyabet, dünyada ve ülkemizde KBH'nın en sık nedenidir. Diyabetik hastalarda nefropati gelişiminin önlenmesi amacıyla tarama programları planlanmıştır. Tip 1 diyabeti olanlarda tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabeti olanlarda tanı anında başlanacak şekilde yıllık albuminüri açısından kontrol önerilmektedir (49). Albumin dışında nefropatinin erken tanınmasına yönelik biyobelirteç arayışı devam etmektedir. Bu amaçla üzerinde çalışılan maddelerden biri de sSHZ'lerdir.

Hutchison ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada (50) diyabetik hastalarda sSHZ ve idrar SHZ sağlıklı kişilerden daha yüksek bulunmuş ve bu yükseklik artmış kreatinin, azalmış GFH, artmış idrar albumin/kreatinin oranı ile korele bulunmuştur. Serumdaki yükseklik $GFH > 90 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olan diyabetiklerde de görülmüştür. Bunun diyabetin oluşturduğu kronik inflamasyonun da bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Serumdaki bu artış renal proksimal epitel hücrelerinin endositoz kapasitesinin aşılmasıyla idrara da yansımaktadır. Albuminüriden daha önce düzeyinin artmasının molekül ağırlığının daha düşük olmasıyla da ilişkili olduğu düşünülmektedir (51).

Diyabetik hastalarda albuminüri gelişimi KVH gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür (52). İdrarda SHZ atılımı da albuminüri ile korele bulunduğu KVO ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

4.2.1.2. sSHZ ve Akciğer Hastalıkları

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sigara, biyomas maruziyeti ve toksik gazların etkisiyle oluşan akciğer havalanmasını geri dönüşümsüz olarak bozan anormal inflamatuvar yanıtla karakterize bir hastalıktır (53). Patogeneizde asıl sorumlu hücre grubu nötrofillerdir. sSHZ'lerin nötrofillerin apoptozunu önlediği bilinmektedir (54). Bu nedenle de KOAH patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda da KOAH hastalarında sSHZ düzeyi normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuş ve sSHZ seviyesi ile KOAH şiddeti korelasyon göstermiştir (55). sSHZ artışı yaş ve renal hasarın ciddiyetinden bağımsız olarak mortalite ile de ilişkili bulunmuştur (56).

Astım, aralıklı nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi semptomlarıyla ortaya çıkan havayolu aşırı duyarlılığı ve inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (57).

sSHZ'lerinin IgE aracılı olmadan mast hücre aktivasyonu yapabilmesi, sSHZ etkisini inhibe eden F991 adlı madde ile fare deneylerinde atopik olmayan astımın etkilerinin antagonize edilmesi nedeniyle astım hastalığı patogeneziindeki rolü de sorgulanmıştır (58). Bu konuda yapılan çalışmalar henüz hayvan deneyi aşamasındadır.

4.2.1.3. sSHZ ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı birçok ülkede ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Henüz patogenezi kesin olarak açıklanamamış olsa da doğal ve kazanılmış bağışıklık ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir (59).

KVH'lar ile sSHZ ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar kalp yetmezliği olan hastalarda sSHZ'nin sağlıklı popülasyondan daha yüksek olduğunu ve düzeyinin diğer etkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (60, 61). Ayrıca kalp yetmezliği ile serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranının düşüklüğü arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (62, 63).

Kalp yetmezliği ile ilişkisinin birçok çalışmada gösterilmesine rağmen akut koroner sendromda ve iskemik kalp hastalığında kontrol gruplarına göre sSHZ düzeyinde anlamlı farklılık bulunmamış, prognoz üzerine bir etkisi gösterilememiştir (63).

4.2.1.4. sSHZ ve İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemin kronik, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalık grubudur. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olarak iki tiptir. Karın ağrısı, kramp, ishal, gastrointestinal sistem kanaması gibi çeşitli şekillerde klinik bulgu veren bu hastalık grubunun etiyolojisi henüz bilinmemektedir. Genetik, çevresel ve immünolojik etkenlerin neden olduğu düşünülmektedir.

Kronik inflamatuvar hastalıklarda sSHZ yüksekliğinin gösterilmesi nedeniyle İBH patogenezindeki rolü de sorgulanmıştır. Bu amaçla İBH oluşturulan fareler üzerinde yapılan çalışmada İBH olan farelerde hem serumda hem de kolonik biyopsi materyalinde kontrol grubuna göre daha yüksek HZ varlığı gösterilmiştir (64). Bu alışmada İBH olan farelerde F991 verilmesiyle hastalık aktivitesinde azalma olduğunun da gösterilmesi sSHZ'lerin İBH patogenezinde de yer aldığını dűřündürmektedir.

sSHZ'lerin İBH üzerine etkisini insanlarda deđerlendiren yapılmıř henűz tek çalıřma bulunmaktadır. Bu çalıřmada űlseratif kolit hastalarının sSHZ dűzeylerine ulařılamamıř ancak Crohn hastaları deđerlendirildiđinde normal popűlasyondan daha yüksek sSHZ'ye sahip oldukları gűrűlműřtűr. İBH ve kontrol grubunun gastrointestinal sistemden alınan biyopsi materyalleri incelendiđinde İBH grubunda HZ boyanması izlenirken kontrol grubunda izlenmemiřtir. Bu da patogeneizde rol aldıđını destekleyen bir veridir (65).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Protokolü

Bu çalışmada 06/01/2016-24/05/2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve/veya Nefroloji BD kliniğinde yatırılarak tanı ve tedavisi yürütülen, renal hasar saptanarak renal hasar ayırıcı tanısına yönelik ya da başka nedenlerle serumda sSHZ düzeylerine bakılmış ve en az 6 ay merkezimizin izleminde kalmış hastalar değerlendirildi. Etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.06.2020 tarihinde İ6-363-20 sayı numaralı raporu ile alındı.

Tüm hastaların dosyalarından demografik özellikleri, ek hastalıkları (diyabet, hipertansiyon, otoimmün tiroid hastalıkları, romatolojik hastalıklar, İBH, KOAH, astım, malignite), kullandığı ilaçlar [ACE-İ (Aniotensin Converting Enzim İnhibitörü), ARB (anjiotensin reseptör blokörü), KKB (kalsiyum kanal blokörü), BB (beta blokör), statin grubu antihiperlipidemikler ve kortikosteroidler], KVH öyküsü [ASKH (aterosklerotik kalp hastalığı), kalp yetmezliği, SVO (serebrovasküler olay) öyküsü, PAH (periferik arter hastalığı)], izlem süresinde yeni KVO gelişimi, böbrek hastalığı etiyolojisi, varsa böbrek biyopsisi sonuçları, sSHZ düzeyinin değerlendirildiği tarihte bakılan biyokimyasal test sonuçları [serum kreatinin, KÜA (kan üre azotu), tahmini GFH, potasyum, kalsiyum, fosfor, albumin, total kolesterol, LDL, hemoglobin, HbA1c (glikozile hemoglobin), PTH düzeyleri ve SİPKO (spot idrar protein/kreatinin oranı)], 6 aylık periyotlarla bakılan kreatinin ve tahmini GFH değerleri ve başlangıçta bakılmış sSHZ düzeyleri kayıt altına alındı.

Olguların kalsiyum değerlendirmeleri hesaplanan düzeltilmiş kalsiyum değerleri üzerinden yapıldı.

Otoimmün tiroid hastalığı, hastaların Graves veya primer hipotiroidi tanısının olması olarak tanımlandı.

İzlem süresinde yeni KVO gelişimi; ASKH saptanması, perkütan veya cerrahi olarak koroner revaskülarizasyon yapılması, SVO geçirme, PAH saptanması olarak tanımlandı.

Serum SHZ, *Freelite* (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK) yöntemi ile ölçülen serum serbest kappa ve lambda düzeyinin toplamı olarak belirlendi.

Hastaların HZ oranı, serum serbest kappa HZ düzeyi lambda HZ'den büyükse kappa HZ/lambda HZ; serum serbest lambda HZ düzeyi kappa HZ'den büyükse lambda HZ/kappa HZ olarak belirlendi.

Tahmini GFH MDRD (*Modification of Diet in Renal Diseases*) [GFH = $186 \times (\text{serum kreatinin}^{-1.154}) \times (\text{Yaş}^{-0.203}) \times (\text{kadın cinsiyet için } 0,742) \times (\text{siyah ırk için } 1,2)$] ve CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [GFH= $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1) \alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{ yaş} \times (\text{kadın cinsiyet için } 1,018) \times (\text{siyah ırk için } 1,159)$] yöntemlerinin her ikisi ile de hesaplandı (66, 67). Çalışma grubunun çoğunluğunu KBH hastalarının oluşturması nedeniyle SDBH'ye ilerleme MDRD yöntemi ile hesaplanan GFH üzerinden değerlendirildi.

Olgulardan plazma hücre hastalığı olduğu bilinen ve plazma hücre hastalığı saptananlar, kantitatif olarak serum serbest kappa veya lambda düzeyine ulaşamayanlar, serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı böbrek hasarında belirtilen aralık olan 0,37-3,17 aralığının dışında kalanlar, 6 aydan kısa süreli izlemde kalanlar çalışma dışı bırakıldı. İzlemlerinin ilk 6 aylık dönemi içinde sonlanım noktalarından birisine ulaşmış hastalar ise çalışmaya dahil edildi. Tetkikler sonucunda böbrek hasarı saptanmayan olgular kontrol grubu olarak değerlendirmeye alındı. Hastaların dahil etme ve dışlama kriterlerine göre seçimi şekil 5.1'de gösterilmiştir.

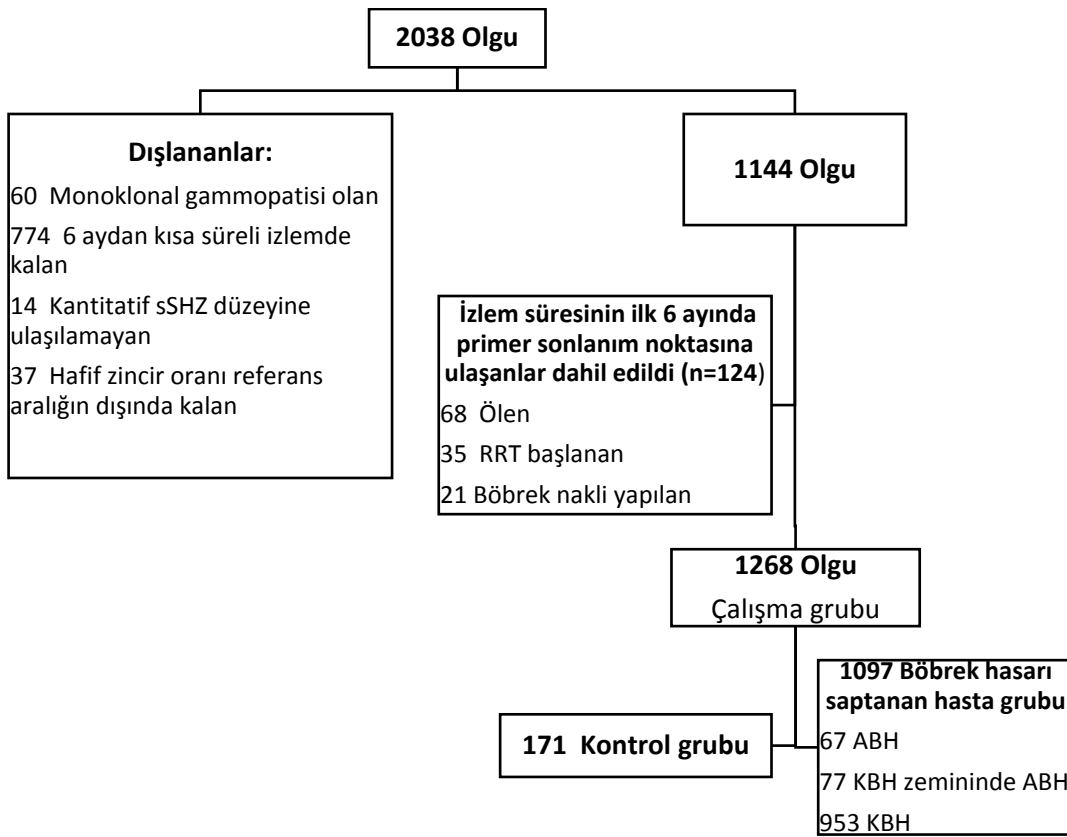
Primer sonlanım noktası mortalite ve SDBH'ye ilerlemek olarak belirlendi. Haziran 2020 tarihine kadar olan ölümler geriye dönük olarak ölüm bildirim sistemi üzerinden ve böbrek hasarında ilerleme (SDBH gelişimi, diyalize başlama, böbrek nakli olma) hastane elektronik veri tabanından elde edilerek kaydedildi. SDBH'ye ilerlemiş olmak; hastalara HD veya periton diyalizi tedavisi başlanması, böbrek nakli yapılması veya hastaların GFH değerinin 15 ml/dk/1,73m^2 'nin altına düşmesi olarak tanımlandı.

Hastalar kontrol grubu, ABH, KBH ve KBH zemininde ABH grubu olarak 4 gruba ayrıldı ve hastaların verileri bu gruplar arasında karşılaştırıldı. Daha sonra böbrek hasarı saptanan

grupta hastalar sSHZ düzeyine göre çeyrekliklere ayrılarak çeyreklikler arası karşılaştırmalar yapıldı. Hastaların sSHZ düzeyinin artışına etkisi olabilecek faktörler belirlendi.

Çalışma grubunun sağkalım analizi hem böbrek hasarı tipine hem de sSHZ'ye göre ayrılan çeyrekliklere göre yapıldı.

Böbrek hasarı saptanan hastalarda mortalite ve SDBH'ye ilerleme üzerine etkisi olabilecek faktörler belirlendi ve son olarak sSHZ düzeylerine göre mortalite ve SDBH gelişimine yönelik duyarlılık ve özgüllük analizleri yapıldı.



Şekil 5.1. Dahil etme ve dışlama kriterlerine göre çalışma grubunun belirlenmesi

5.2. İstatistiksel Yöntem

Sürekli sayısal değişkenlerin normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Varyansların homojenliği, varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (1.çeyrek – 3.çeyrek) biçiminde ifade edildi. Kategorik değişkenler ise

olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Ayrıca, böbrek hasarı olan olgular, sSHZ toplamı düzeyleri açısından ağırlıklandırılmış ortalamalar üzerinden çeyrekliklere ayrıldı.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda, parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği, bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile; ikiden fazla olduğunda ise tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi.

Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği, bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile; ikiden fazla olduğunda ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde post-hoc Tukey HSD veya Dunn-Bonferroni testi kullanılarak söz konusu farka neden olan durum(lar) tespit edildi.

2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az ¼'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirildi. Beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda ise süreklilik düzeltmeli χ^2 testi kullanılırken aksi durumlarda Pearson'un χ^2 testiyle inceleme yapıldı. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarda gözelerin en az ¼'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Olabilirlik Oran testi ile incelenirken aksi durumlarda yine Pearson'un χ^2 testiyle değerlendirildi.

Olgular sSHZ düzeyine göre ağırlıklandırılmış ortalamalar dikkate alınarak çeyrekliklere ayrıldı. sSHZ düzeylerinin artışına etkisi olan faktörler çoklu terimli (multinomial) lojistik regresyon analizi ile incelendi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan değişkenler aday etkenler olarak regresyon modeline dahil edildi. Ardından ileriye dönük adımsal eliminasyon (Forward LR) yöntemi kullanılarak final modele erişildi. Her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralığı ve Wald istatistikleri hesaplandı.

Genel sağkalım düzeyinin böbrek hasarı gruplarına ve sSHZ düzeyine göre ayrılan çeyrekliklere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği Log-Rank testi kullanılarak Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Kaba sağkalım oranları, 1 ve 3

yıllık sağkalım hızları ile birlikte ortalama beklenen yaşam süreleri ve bu sürelerle ilişkin %95 güven aralıkları ayrıca hesaplandı.

Böbrek hasarı saptanan olgular içerisinde genel sağkalım üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin önemliliği tek değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon analizi ile değerlendirildi. Genel sağkalım üzerinde en fazla belirleyici olan faktör(ler) ise çok değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon modeli oluşturularak araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan değişkenler aday etkenler olarak regresyon modeline dahil edildi. Her bir değişkene ait hazard oranı, %95 güven aralığı ve Wald istatistikleri hesaplandı.

Böbrek hasarı saptanan olgular içerisinde SDBH'ye ilerleyen ve ilerlemeyen grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan etken(ler) ise çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan değişkenler aday etkenler olarak regresyon modeline dahil edildiler. Ardından ileriye dönük adımsal eliminasyon (Forward LR) yöntemi kullanılarak final modele erişildi. Her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralığı ve Wald istatistikleri hesaplandı.

Mortalite ve SDBH'ye ilerleme riskini öngörmede sSHZ, serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı ve HZ oranının istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olup olmadığı ROC analizi ile araştırıldı. ROC eğrisi altında kalan alanların önemli bulunması durumunda her bir değişken için duyarlılık ve özgüllük düzeyleri toplamının maksimuma ulaştığı değer en iyi kesim noktası olarak belirlendi. Ardından söz konusu en iyi kesim noktalarındaki en iyi duyarlılık ve özgüllük düzeyleri tespit edildi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

6. BULGULAR

6.1. Hastaların Genel Özellikleri ve Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen olguların kontrol grubu ve böbrek hasarı saptanan hasta grubunun genel özellikleri tablo 6.1’de ve böbrek hasarı saptanan hasta grubunun böbrek hasarı nedenine göre belirlenen alt gruplarının genel özellikleri tablo 6.2’de sunulmuştur.



Tablo 6.1. Çalışmaya dahil edilen olguların genel özellikleri

	Kontrol grubu (n=171)	Böbrek hasarı saptanan hasta grubu (n=1097)	p-değeri
Yaş (ortanca, IQR)	60,0 (51,0-70,0)	64,0 (55,0-73,0)	<0,001†
Cinsiyet (Erkek) (n, %)	89 (%52,0)	600 (%54,7)	0,518‡
İzlem süresi (ay) (ortanca, IQR)	20,2 (14,37-27,0)	22,13 (14,87-31,83)	0,094†
Serum kreatinin (mg/dl) (ortanca, IQR)	0,9 (0,76-1,07)	1,60 (1,16-2,77)	<0,001†
GFH (ml/dk/1,73m ²) (MDRD) (ortanca, IQR)	77,5 (68,19-95,64)	40,17 (22,04-57,04)	<0,001†
GFH (ml/dk/1,73m ²) (CKD-EPI) (ortanca, IQR)	77,0 (68,0-100,0)	39,0 (21,0-56,0)	<0,001†
KÜA (mg/dl) (ortanca, IQR)	15,0 (12,0-18,0)	30,0 (21,0-48,0)	<0,001†
K (mmol/L) (ortanca, IQR)	4,30 (4,1-4,6)	4,5 (4,2-4,9)	<0,001†
Ca (mg/dl) (ortanca, IQR)	9,52 (9,3-9,73)	9,44 (9,08-9,72)	0,002†
P (mg/dl) (ortanca, IQR)	3,5 (3,1-3,8)	3,89 (3,36-4,5)	<0,001†
Alb (g/L) (ortanca, IQR)	4,3 (4,2-4,5)	4,0 (3,4-4,3)	<0,001†
Total kolesterol (mg/dl) (ortanca, IQR)	207,5 (165,75-239,0)	199,0 (161,0-241,0)	0,511†
LDL (mg/dl) (ortanca, IQR)	124,0 (97,5-157,0)	122,0 (93,0-154,0)	0,602†
Hb (g/dl) (ort±SD)	13,97±1,77	12,03±2,29	<0,001¶
HbA1c (%) (ortanca, IQR)	6,95 (6,1-7,5)	7,3 (6,5-8,4)	0,122†
PTH (pg/ml) (ortanca, IQR)	50,9 (38,73-67,25)	117,9 (62,7-247,7)	<0,001†
SİPKO (mg/gün) (ortanca, IQR)	90,0 (69,5-130,0)	990,0 (260,0-3690,0)	<0,001†
CRP (mg/L) (ortanca, IQR)	2,7 (1,05-7,75)	6,1 (2,4-17,57)	<0,001†
Diabetes mellitus (n, %)	34 (%20,1)	461 (%42,1)	<0,001‡
Hipertansiyon (n, %)	86 (%50,9)	803 (%73,3)	<0,001‡
Tiroid hastalığı (n, %)	14 (%8,3)	88 (%8,0)	>0,999¥
Romatolojik hastalık (n, %)	14 (%8,3)	117 (%10,7)	0,414¥
İBH (n, %)	2 (%1,2)	8 (%0,7)	0,632§
ASKH (n, %)	25 (%14,8)	288 (%26,3)	<0,001‡
Stent öyküsü (n, %)	13 (%7,7)	151 (%13,8)	0,038¥
Kalp yetmezliği (n, %)	3 (%1,8)	102 (%9,3)	0,002¥
CABG öyküsü (n, %)	5 (%3,0)	99 (%9,0)	0,011¥
SVO öyküsü (n, %)	3 (%1,8)	52 (%4,7)	0,118¥
PAH (n, %)	0 (%0,0)	28 (%2,6)	0,025§
KOAH (n, %)	6 (%3,5)	60 (%5,5)	0,380¥
Astım (n, %)	4 (%2,4)	23 (%2,1)	0,776§
AF (n, %)	3 (%1,8)	36 (%3,3)	0,406¥
Statin kullanımı (n, %)	16 (%9,9)	210 (%19,5)	0,003‡

ACE-İ kullanımı (n, %)	13 (%8,0)	182 (%16,9)	0,004‡
ARB kullanımı (n, %)	46 (%28,4)	297 (%27,6)	0,839‡
KKB kullanımı (n, %)	31 (%19,1)	425 (%39,5)	<0,001‡
BB kullanımı (n, %)	37 (%22,8)	396 (%36,8)	<0,001‡
Kortikosteroid kullanımı (n, %)	3 (%1,9)	48 (%4,5)	0,178¥
İzlem süresinde yeni KVO gelişimi (n, %)	2 (%1,2)	20 (%1,8)	0,757§
Serum serbest kappa (mg/L) (ortanca, IQR)	13,3 (10,5-17,5)	32,1 (19,1-61,8)	<0,001†
Serum serbest lambda (mg/L) (ortanca, IQR)	16,3 (13,6-21,3)	34,4 (22,8-58,55)	<0,001†
Serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı (ortanca, IQR)	0,80 (0,64-0,97)	0,96 (0,73-1,23)	<0,001†
Serum serbest hafif zincir toplamı (mg/L) (ortanca, IQR)	29,6 (24,3-39,1)	66,5 (42,75-120,5)	<0,001†
Ölüm (n, %)	6 (%3,5)	165 (%15,0)	<0,001¥
SBDH'ye ilerleme	-	227/1079 (%21,0)	-
İzlemde kreatinin değerinin iki katına çıkması (n, %)	2/96 (%2,1)	60/998 (%6,0)	0,174¥

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortanca (25.-75.) yüzdelik ya da ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. † Mann Whitney U testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Student's t testi, ¥ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, § Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, KÜA: Kan üre azotu, K: Potasyum, Ca: Düzeltilmiş kalsiyum, P: Fosfor, Alb: Albumin, LDL: Low Density Lipoprotein, Hb: Hemoglobin, HbA1c: Glikozile hemoglobin, PTH: Parathormon, SİPKO: Spot idrar protein/kreatinin oranı, CRP: C-reaktif protein, İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, SVO: Serebrovasküler olay, PAH: Periferik arter hastalığı KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, AF: Atrial fibrilasyon, ACE-İ: Anjiyotensin Converting Enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü, BB: Beta Blokör, KVO: Kardiyovasküler olay, SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Tablo 6.2. Böbrek hasarı saptanan hasta grubunun böbrek hasarı tipine göre belirlenen alt gruplarının genel özellikleri

	Kontrol grubu (n=171)	ABH (n=67)	KBH zemininde ABH (n=77)	KBH (n=953)	p-değeri
Yaş (ortanca, IQR)	60,0 (51,0-70,0) ^{b,c}	62,0 (55,0-71,0) ^d	72,0 (65,0-76,0) ^{b,d,f}	64,0 (54,0-73,0) ^{c,f}	<0,001†
Cinsiyet (Erkek) (n, %)	89 (%52,0) ^a	25 (%37,3) ^{a,d,e}	43 (%55,8) ^d	532 (%55,8) ^e	0,028‡
İzlem süresi (ay) (ortanca, IQR)	20,2 (14,37-27,0)	24,23 (15,03-37,43) ^d	19,23 (12,38-32,1) ^d	22,13 (15,03-31,42)	0,038†
Kreatinin (mg/dl) (ortanca, IQR)	0,9 (0,76-1,07) ^{a,b,c}	2,49 (1,43-4,54) ^{a,e}	2,67 (1,96-4,83) ^{b,f}	1,51 (1,13-2,56) ^{c,e,f}	<0,001†
GFH (ml/dk/1,73m ²) (MDRD) (ortanca, IQR)	77,5 (68,19-95,64) ^{a,b,c}	23,97 (10,88-42,33) ^{a,e}	21,97 (11,18-33,75) ^{b,f}	43,69 (25,67-59,58) ^{c,e,f}	<0,001†
GFH (ml/dk/1,73m ²) (CKD-EPI) (ortanca, IQR)	77,0 (68,0-100,0) ^{a,b,c}	23,5 (11,0-45,0) ^{a,e}	21,0 (9,5-31,0) ^{b,f}	42,0 (24,0-58,0) ^{c,e,f}	<0,001†
KÜA (mg/dl) (ortanca, IQR)	15,0 (12,0-18,0) ^{a,b,c}	40,0 (30,0-74,0) ^{a,e}	55,0 (36,0-76,0) ^{b,f}	28,0 (20,0-44,0) ^{c,e,f}	<0,001†
K (mmol/L) (ortanca, IQR)	4,30 (4,1-4,6) ^{b,c}	4,5 (4,0-4,73)	4,6 (4,05-5,1) ^b	4,5 (4,2-4,9) ^c	<0,001†
Ca (mg/dl) (ortanca, IQR)	9,52 (9,3-9,73) ^{a,b}	9,26 (9,0-9,64) ^a	9,25 (8,69-9,64) ^{b,f}	9,46 (9,1-9,74) ^f	<0,001†
P (mg/dl) (ortanca, IQR)	3,5 (3,1-3,8) ^{a,b,c}	4,09 (3,5-5,23) ^a	4,1 (3,37-5,25) ^b	3,82 (3,3-4,4) ^c	<0,001†
Alb (g/L) (ortanca, IQR)	4,3 (4,2-4,5) ^{a,b,c}	3,7 (2,9-4,1) ^{a,e}	3,65 (3,03-4,2) ^{b,f}	4,0 (3,5-4,3) ^{c,e,f}	<0,001†
Total kolesterol (mg/dl) (ortanca, IQR)	207,5 (165,75-239,0) ^b	194,0 (160,0-251,0)	176,5 (142,75-218,75) ^{b,f}	201,0 (163,0-242,0) ^f	0,008†
LDL (mg/dl) (ortanca, IQR)	124,0 (97,5-157,0)	123,0 (94,25-170,0)	110,0 (80,0-137,75)	123,0 (94,0-155,75)	0,057†
Hb (g/dl) (ort±SD)	13,97±1,77 ^{a,b,c}	10,75±1,76 ^{a,e}	10,56±1,80 ^{b,f}	12,24±2,28 ^{c,e,f}	<0,001¶
HbA1c (%) (ortanca, IQR)	6,95 (6,1-7,5)	7,4 (6,05-8,3)	7,5 (6,6-8,6)	7,3 (6,5-8,4)	0,371†
PTH (pg/ml) (ortanca, IQR)	50,9 (38,73-67,25) ^{a,b,c}	125,3 (75,2-247,35) ^a	154,4 (91,95-251,2) ^b	108,1 (61,03-248,05) ^c	<0,001†
SİPKO (mg/gün) (ortanca, IQR)	90,0 (69,5-130,0) ^{a,b,c}	1320,0 (285,0-2785,0) ^a	871,0 (260,0-2740,0) ^b	990,0 (259,0-3885,0) ^c	<0,001†
CRP (mg/L) (ortanca, IQR)	2,7 (1,05-7,75) ^{a,b,c}	21,2 (4,2-59,8) ^{a,e}	18,0 (6,5-50,2) ^{b,f}	5,3 (2,2-13,7) ^{c,e,f}	<0,001†
Diabetes mellitus (n, %)	34 (%20,1) ^{a,b,c}	24 (%35,8) ^a	40 (%51,9) ^b	397 (%41,7) ^c	<0,001‡
Hipertansiyon (n, %)	86 (%50,9) ^{b,c}	39 (%58,2) ^{d,e}	62 (%80,5) ^{b,d}	702 (%73,8) ^{c,e}	<0,001‡
Tiroid hastalığı (n, %)	14 (%8,3)	3 (%4,5)	4 (%5,2)	81 (%8,5)	0,514‡
Romatolojik hastalık (n, %)	14 (%8,3)	6 (%9,0)	7 (%9,1)	104 (%10,9)	0,706‡
İBH (n, %)	2 (%1,2)	1 (%1,5)	0 (%0,0)	7 (%0,7)	0,597¥
ASKH (n, %)	25 (%14,8) ^{b,c}	15 (%22,4) ^d	35 (%45,5) ^{b,d,f}	238 (%25,0) ^{c,f}	<0,001‡
Stent öyküsü (n, %)	13 (%7,7) ^b	5 (%7,5) ^d	21 (%27,3) ^{b,d,f}	125 (%13,1) ^f	<0,001‡
Kalp yetmezliği (n, %)	3 (%1,8) ^{b,c}	4 (%6,0) ^d	20 (%26,0) ^{b,d,f}	78 (%8,2) ^{c,f}	<0,001‡
CABG öyküsü (n, %)	5 (%3,0) ^{b,c}	4 (%6,0) ^d	16 (%20,8) ^{b,d,f}	79 (%8,3) ^{c,f}	<0,001‡
SVO öyküsü (n, %)	3 (%1,8)	2 (%3,0)	7 (%9,1)	43 (%4,5)	0,070¥
PAH (n, %)	0 (%0,0) ^b	2 (%3,0)	5 (%6,5) ^{b,f}	21 (%2,2) ^f	0,007¥
KOAH (n, %)	6 (%3,5)	5 (%7,5)	4 (%5,2)	51 (%5,4)	0,627¥

Astım (n, %)	4 (%2,4)	1 (%1,5)	1 (%1,3)	21 (%2,2)	0,917¥
AF (n, %)	3 (%1,8)	0 (%0,0)	5 (%6,5)	31 (%3,3)	0,051¥
Statin kullanımı (n, %)	16 (%9,9) ^{b,c}	4 (%6,2) ^{d,e}	16 (%20,8) ^{b,d}	190 (%20,4) ^{c,e}	<0,001‡
ACE-İ kullanımı (n, %)	13 (%8,0) ^c	10 (%15,4)	10 (%13,0)	162 (%17,4) ^c	0,023‡
ARB kullanımı (n, %)	46 (%28,4)	16 (%24,6)	21 (%27,3)	260 (%27,9)	0,947‡
KKB kullanımı (n, %)	31 (%19,1) ^{b,c}	18 (%27,7) ^e	25 (%32,5) ^b	382 (%40,9) ^{c,e}	<0,001‡
BB kullanımı (n, %)	37 (%22,8) ^{b,c}	13 (%20,0) ^{d,e}	44 (%57,1) ^{b,d,f}	339 (%36,3) ^{c,e,f}	<0,001‡
Kortikosteroid kullanımı (n, %)	3 (%1,9)	2 (%3,1)	3 (%3,9)	43 (%4,6)	0,337¥
İzlem süresinde yeni KVO gelişimi (n, %)	2 (%1,2)	1 (%1,5)	3 (%3,9)	16 (%1,7)	0,585¥
Serum serbest kappa (mg/L) (ortanca, IQR)	13,3 (10,5-17,5) ^{a,b,c}	41,3 (23,9-68,1) ^{a,e}	65,1 (35,85-100,95) ^{b,f}	29,7 (18,15-57,9) ^{c,e,f}	<0,001†
Serum serbest lambda (mg/L) (ortanca, IQR)	16,3 (13,6-21,3) ^{a,b,c}	35,4 (24,3-62,4) ^{a,d}	56,4 (34,6-83,3) ^{b,d,f}	33,2 (21,65-55,55) ^{c,f}	<0,001†
Serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı (ortanca, IQR)	0,80 (0,64-0,97) ^{a,b,c}	1,14 (0,83-1,48) ^{a,e}	1,17 (0,97-1,49) ^{b,f}	0,93 (0,72-1,19) ^{c,e,f}	<0,001†
Serum serbest hafif zincir toplamı (mg/L) (ortanca, IQR)	29,6 (24,3-39,1) ^{a,b,c}	84,1 (49,4-127,4) ^{a,d}	120,0 (74,5-199,05) ^{b,d,f}	62,9 (41,1-113,5) ^{c,f}	<0,001†
Ölüm (n, %)	6 (%3,5) ^{a,b,c}	13 (%19,4) ^{a,d}	28 (%36,4) ^{b,d,f}	124 (%13,0) ^{c,f}	<0,001‡
SBDY'ye ilerleme	-	7/66 (%10,6)	17/76 (%22,4)	203/937 (%21,7)	0,099‡
İzlemde kreatinin değerinin iki katına çıkması (n, %)	2/96 (%2,1)	3/62 (%4,8)	2/64 (%3,1)	55/872 (%6,3)	0,199¥

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama (25.-75.) yüzdeler ya da ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. † Kruskal Wallis testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ¥ Olabilirlik oran testi, a: Kontrol grubu ile ABH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), b: Kontrol grubu ile KBH zemininde ABH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), c: Kontrol grubu ile KBH grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), d: ABH grubu ile KBH zemininde ABH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), e: ABH grubu ile KBH grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), f: KBH zemininde ABH grubu ile KBH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

ABH: Akut böbrek hasarı, KBH: Kronik böbrek hasarı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, KÜA: Kan üre azotu, K: Potasyum, Ca: Düzeltilmiş kalsiyum, P: Fosfor, Alb: Albumin, LDL: Low Density Lipoprotein, Hb: Hemoglobin, HbA1c: Glikozile hemoglobin, PTH: Parathormon, SİPKO: Spot idrar protein/kreatinin oranı, CRP: C-reaktif protein, İBH: İnflamatuar barsak hastalığı, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, SVO: Serebrovasküler olay, PAH: Periferik arter hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, AF: Atrial fibrilasyon, ACE-İ: Anjiyotensin Konverting Enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü, BB: Beta Blokör, KVO: Kardiyovasküler olay, SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Çalışmaya dahil edilen hastaların 67'si (%5,3) ABH, 77'si (%6,1) KBH zemininde ABH, 953'ü (%75,2) KBH idi. Böbrek hasarı saptanmayan 171 kişi (%13,5) kontrol grubu olarak ele alındı. KBH grubunda 292 hastada (%30,6) GFH <30 ml/dk/1,73m², 661 hastada (%69,4) ise GFH ≥ 30 ml/dk/1,73m² saptandı. 18 hasta sSHZ ölçümü sırasında diyaliz tedavisi altındaydı.

Gruplar arası yaş için ortanca değer kontrol grubunda 60 (IQR, 51-70), ABH grubunda 62 (IQR, 55-71), KBH zemininde ABH grubunda 72 (IQR, 65-76), KBH grubunda 64 (IQR, 54-73) sahipti. KBH grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti. KBH zemininde ABH grubunun yaş ortalaması ise diğer tüm gruplardan daha yüksekti (p=0,028).

Çalışma grubunun 579'u (%45,7) kadın, 689'u (%54,3) erkekti. Gruplar arası dağılıma bakıldığında kontrol grubunun 82'si (%48) kadın, 89'u (%52) erkek; ABH alt grubunun 42'si (%62,7) kadın, 25'i (%37,3) erkek; KBH zemininde ABH alt grubunun 34'ü (%44,2) kadın, 43'ü (%55,8) erkek; KBH alt grubunun 421'i (%44,2) kadın, 532'si (%55,8) erkekti. ABH grubunda erkek hasta oranı diğer tüm gruplardan daha düşüktü (p=0,028).

Ortanca izlem süresi kontrol grubunda 20,2 ay (IQR, 14,37-27,0), ABH grubunda 24,23 ay (IQR, 15,03-37,43), KBH zemininde ABH grubunda 19,23 ay (IQR, 12,38-32,1), KBH grubunda 22,13 ay (IQR, 15,03-31,42) saptandı.

Ortanca serum kreatinin düzeyi kontrol grubunda 0,9 mg/dl (IQR, 0,76-1,07), ABH grubunda 2,49 mg/dl (IQR, 1,43-4,54), KBH zemininde ABH grubunda 2,67 mg/dl (IQR, 1,96-4,83), KBH grubunda ise 1,51 mg/dl (IQR, 1,13-2,56) olarak bulundu. ABH ve KBH zemininde ABH grubunda ortanca serum kreatinin düzeyi KBH grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,001). Ayrıca böbrek hasarı saptanan her 3 grupta da kontrol grubuna göre daha yüksekti (p=0,001). ABH ve KBH zemininde ABH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). MDRD yöntemiyle hesaplanan GFH, gruplar arasında sırasıyla, 77,5 ml/dk/1,73m² (IQR, 68,19-95,64), 23,97 ml/dk/1,73m² (IQR, 10,88-42,33), 21,97 ml/dk/1,73m² (IQR, 11,18-33,75), 43,69 ml/dk/1,73m² (IQR, 25,67-59,58) olarak bulundu. KÜA için bakıldığında gruplar arasında sırasıyla 15 mg/dl (IQR, 12-18), 40 mg/dl (IQR, 30-74), 55 mg/dl (IQR, 36-76), 28 mg/dl (IQR, 20-44) idi. GFH ve KÜA için gruplar arası dağılım ve istatistiksel anlamlılık kreatinin ile aynıydı.

Serum potasyum düzeyi, KBH ve KBH zemininde ABH gruplarında kontrol grubundan daha yüksek izlenirken ($p<0,001$) diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Düzeltilmiş kalsiyum değeri, ABH ve KBH zemininde ABH gruplarında kontrol grubundan daha düşük; KBH grubunda ise KBH zemininde ABH grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Serum fosfor düzeyi, her 3 böbrek hasarı olan grupta da kontrol grubundan yüksek gözlenirken ($p<0,001$) böbrek hasarı saptanan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Serum albumin düzeyi de her 3 böbrek hasarı olan grupta da kontrol grubundan daha düşüktü. Böbrek hasarı olan gruplar karşılaştırıldığında ABH ve KBH zemininde ABH gruplarında KBH grubundan daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$).

Serum total kolesterol düzeyi KBH zemininde ABH grubunda hem kontrol grubundan hem de KBH grubundan daha düşüktü ($p=0,008$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. LDL düzeyi ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,057$).

Hemoglobin düzeyi, her 3 böbrek hasarı olan grupta da kontrol grubundan daha düşüktü. Böbrek hasarı olan gruplar karşılaştırıldığında KBH grubunda, ABH ve KBH zemininde ABH gruplarından daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$).

Gruplar arasında diyabet tanısı olanların HbA1c düzeylerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,371$).

PTH düzeyi ve SiPKO her 3 böbrek hasarı olan grupta da kontrol grubundan yüksek bulundu ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

CRP düzeyi böbrek hasarı saptanan tüm gruplarda kontrol grubundan daha yüksekti. ABH ve KBH zemininde ABH grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmezken her iki grupta da KBH grubundan daha yüksekti ($p<0,001$).

Diyabet sıklığı, her 3 böbrek hasarı saptanan grupta kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0,01$); ancak hasta alt grupları kendi içinde kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hipertansiyon, KBH ve KBH zemininde ABH grubunda hem kontrol grubundan hem ABH grubundan daha yüksek oranda görüldü ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

ASKH, koroner stent öyküsü, kalp yetmezliği ve CABG öyküsü, KBH zemininde ABH grubunda diğer tüm gruplardan daha yüksek oranda görüldü ($p<0,001$). ASKH ve kalp yetmezliği ayrıca KBH grubunda, kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0,001$). PAH, KBH zemininde ABH grubunda hem KBH grubundan hem de kontrol grubundan daha yüksek saptandı ($p=0,007$).

Tiroid hastalığı, romatolojik hastalık, İBH, SVO öyküsü, KOAH, astım ve AF tanısı olan hastaların gruplar arasında dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

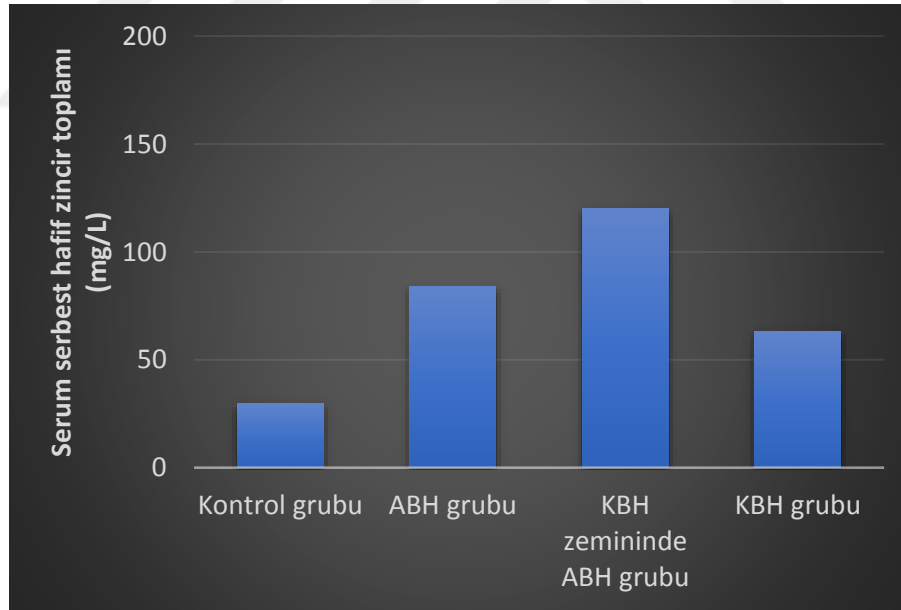
Gruplar arası ilaç kullanımı açısından yapılan analizlerde statin kullanımı KBH ve KBH zemininde ABH gruplarında, kontrol ve ABH grubuna göre daha yüksekti. ACE-İ kullanımı KBH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0,023$). KKB ve BB kullanımı KBH ve KBH zemininde ABH grubunda kontrol grubundan daha yüksek, KBH grubunda da ABH grubundan daha yüksekti ($p<0,001$). Ek olarak BB kullanımı KBH zemininde ABH grubunda, diğer tüm gruplardan daha yüksekti ($p<0,001$). ARB ve kortikosteroid kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,947$ ve $p=0,337$).

İzlem süresi içinde yeni KVO geçiren hastaların gruplar arasında dağılımına bakıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,585$). Toplamda çalışma grubunda 22 hastada yeni gelişen KVO saptandı. Bu hastaların 12'sinde çalışmaya dahil edildiğinde en az 1 KVO öyküsü mevcuttu.

Serum serbest kappa düzeyi kontrol grubunda 13,3 mg/dl (IQR, 10,5-17,5), ABH grubunda 41,3 mg/dl (IQR, 23,9-68,1), KBH zemininde ABH grubunda 65,1 mg/dl (IQR, 35,85-100,95), KBH grubunda 29,7 mg/dl (IQR, 18,15-57,9) saptandı. Serum serbest lambda düzeyi

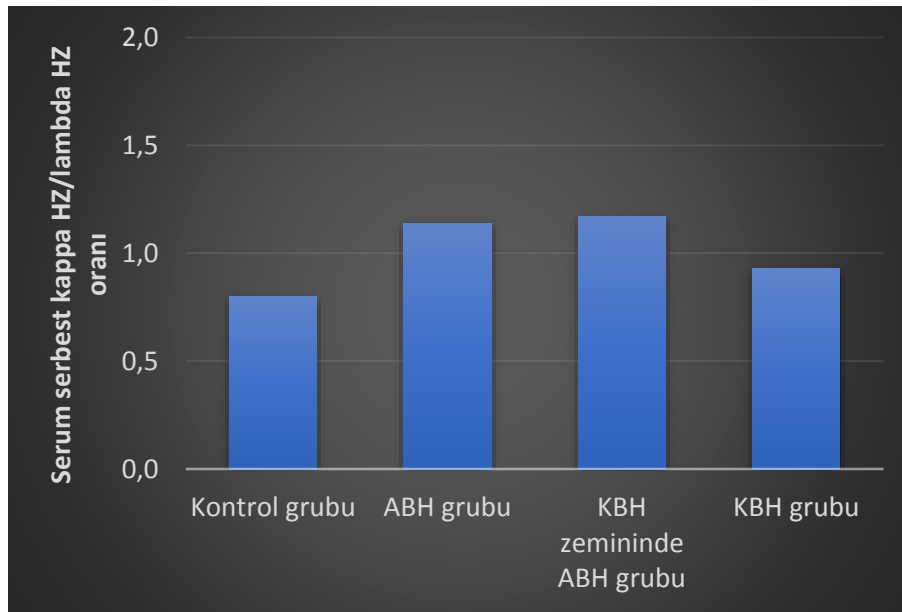
gruplar arasında sırasıyla, 16,3 mg/dl (IQR, 13,6-21,3), 35,4 mg/dl (IQR, 24,3-62,4), 56,4 mg/dl (IQR, 34,6-83,3), 33,2 mg/dl (IQR, 21,65-55,55) şeklindeydi. Serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı ise kontrol grubunda 0,8 (IQR,0,64-0,97), ABH grubunda 1,14 (IQR, 0,83-1,48), KBH zemininde ABH grubunda 1,17 (IQR, 0,97-1,49), KBH grubunda 0,93 (IQR, 0,72-1,19) saptandı. sSHZ düzeyi ise gruplar arasında sırasıyla 29,6 mg/dl (IQR, 24,3-39,1), 84,1 mg/dl (IQR, 49,4-127,4), 120 mg/dl (IQR, 74,5-199,05), 62,9 mg/dl (IQR, 41,1-113,5) saptandı.

Serum serbest kappa ve lambda düzeyi, sSHZ ve serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı her 3 hasta grubunda da kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0,001$). Serum serbest kappa düzeyi ve serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı, ABH ve KBH zemininde ABH gruplarında KBH grubuna göre daha yüksek bulundu. Serum serbest lambda düzeyi ve sSHZ ise KBH zemininde ABH grubunda KBH ve ABH gruplarından daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Her iki HZ düzeyi için diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arası sSHZ düzeyinin dağılımı şekil 6.1’de ve serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranının dağılımı şekil 6.2’de gösterilmiştir.



Şekil 6.1. Gruplar arası sSHZ düzeyinin dağılımı

ABH: Akut Böbrek Hasarı, KBH: Kronik Böbrek Hasarı



Şekil 6.2. Serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranının dağılımı

ABH: Akut Böbrek Hasarı, KBH: Kronik Böbrek Hasarı

Çalışma grubunda 24.06.2020 tarihine kadar 171 (%13,5) kişinin öldüğü görüldü. Kontrol grubunda ölen 6 (%3,5) kişi, ABH grubunda 13 (%19,4), KBH zemininde ABH grubunda 28 (%36,4), KBH grubunda 124 (%13) kişiydi. Mortalite açısından gruplar arası yapılan analizlerde her 3 böbrek hasarı saptanan grupta mortalite oranının kontrol grubundan daha yüksek olduğu ve en yüksek mortalite oranının KBH zemininde ABH grubunda olduğu saptandı ($p<0,001$). ABH ve KBH grupları arasında mortalite benzerdi.

İzlem süresince SDBH'ye ilerleyen hastalar ABH grubunda 7 (%10,6), KBH zemininde ABH grubunda 17 (%22,4), KBH grubunda ise 203 (%21,7) kişiydi. Kontrol grubunda ise SDBH'ye ilerleyen kişi yoktu. SDBH'ye ilerleme açısından böbrek hasarı saptanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,099$).

Hastaların değerlendirildiği tarihte saptanan kreatinin değerinin ikiye katlanması açısından yapılan analizlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,199$).

6.2. Böbrek Hasarı Saptanan Hastaların sSHZ Düzeylerine Göre Çeyrekliklere Ayrılması ve Çeyreklikler Arası Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışma grubundan 171 kişilik kontrol grubu çıkarıldı ve kalan 1097 hasta sSHZ düzeyine göre çeyrekliklere ayrıldı. Hastaların çeyrekliklere göre dağılımı tablo 6.3'te, böbrek hasarı gözlenen olgular içerisinde sSHZ çeyrekliklerine göre olguların tanılarına ilişkin frekans dağılımları tablo 6.4'te gösterilmiştir.



Tablo 6.3. Hastaların sSHZ düzeyi çeyrekliklerine göre dağılımı ve genel özellikleri

	Ç1 <42,75 mg/L (n=274)	Ç2 42,75-66,49 mg/L (n=274)	Ç3 66,50-120,50 mg/L (n=275)	Ç4 >120,50 mg/L (n=274)	p-değeri
Yaş (ortanca, IQR)	60,5 (51,0-71,0) ^{a,b}	66,0 (58,0-74,0) ^a	66,0 (56,0-75,0) ^b	64,0 (55,0-73,0)	<0,001†
Cinsiyet (Erkek) (n, %)	130 (%47,4) ^{b,c}	144 (%52,6) ^e	157 (%57,1) ^b	169 (%61,7) ^{c,e}	0,006‡
İzlem süresi (ay) (ortanca, IQR)	22,88 (15,21-28,9)	22,07 (14,87-30,83)	24,47 (15,57-36,1)	19,72 (13,43-34,14)	0,082†
Kreatinin (mg/dl) (ortanca, IQR)	1,09 (0,78-1,35) ^{a,b,c}	1,4 (1,17-1,76) ^{a,d,e}	1,9 (1,44-2,66) ^{b,d,f}	4,12 (2,62-6,09) ^{c,e,f}	<0,001†
GFH (ml/dk/1,73m ²) (MDRD) (ortanca, IQR)	60,51 (50,7-93,55) ^{a,b,c}	46,62 (37,23-57,05) ^{a,d,e}	34,15 (23,15-46,29) ^{b,d,f}	14,2 (9,17-24,73) ^{c,e,f}	<0,001†
GFH (ml/dk/1,73m ²) (CKD-EPI) (ortanca, IQR)	59,0 (49,0-100,0) ^{a,b,c}	45,0 (35,0-56,0) ^{a,d,e}	32,0 (22,0-45,0) ^{b,d,f}	13,0 (8,0-23,0) ^{c,e,f}	<0,001†
KÜA (mg/dl) (ortanca, IQR)	19,0 (14,0-24,0) ^{a,b,c}	25,0 (21,0-33,0) ^{a,d,e}	35,0 (26,0-48,0) ^{b,d,f}	58,0 (40,0-80,0) ^{c,e,f}	<0,001†
K (mmol/L) (ortanca, IQR)	4,4 (4,2-4,8) ^c	4,6 (4,2-4,9)	4,5 (4,1-4,93)	4,6 (4,2-5,0) ^c	0,004†
Ca (mg/dl) (ortanca, IQR)	9,52 (9,32-9,82) ^{b,c}	9,52 (9,22-9,8) ^e	9,41 (9,11-9,72) ^{b,f}	9,14 (8,7-9,6) ^{c,e,f}	<0,001†
P (mg/dl) (ortanca, IQR)	3,5 (3,1-4,0) ^{b,c}	3,61 (3,22-4,1) ^{d,e}	3,89 (3,5-4,4) ^{b,d,f}	4,7 (3,9-5,6) ^{c,e,f}	<0,001†
Alb (g/L) (ortanca, IQR)	4,2 (3,9-4,5) ^{b,c}	4,1 (3,8-4,3) ^{d,e}	3,9 (3,5-4,2) ^{b,d,f}	3,4 (2,9-3,9) ^{c,e,f}	<0,001†
Total kolesterol (mg/dl) (ortanca, IQR)	209,0 (176,0-254,0) ^c	208,0 (172,5-246,0) ^e	198,5 (160,25-239,0) ^f	172,0 (141,0-215,0) ^{c,e,f}	<0,001†
LDL (mg/dl) (ortanca, IQR)	128,0 (100,0-160,75) ^c	129,0 (98,0-160,0) ^e	121,0 (93,25-153,75) ^f	106,0(79,5-136,0) ^{c,e,f}	<0,001†
Hb (g/dl) (ort±SD)	13,48±1,84 ^{a,b,c}	12,76±2,09 ^{a,d,e}	11,76±1,92 ^{b,d,f}	10,17±1,84 ^{c,e,f}	<0,001¶
HbA1c (%) (ortanca, IQR)	7,2 (6,5-8,35)	7,3 (6,5-7,97)	7,4 (6,5-8,75)	7,4 (6,45-8,6)	0,582†
PTH (pg/ml) (ortanca, IQR)	61,1 (35,08-89,2) ^{a,b,c}	84,4 (53,03-143,25) ^{a,d,e}	125,8 (66,05-250,73) ^{b,d,f}	224,0 (111,55-378,25) ^{c,e,f}	<0,001†
SİPKO (mg/gün) (ortanca, IQR)	350,0 (150,0-1246,0) ^{b,c}	380,0 (160,0-1966,0) ^{d,e}	1481,0 (325,5-5115,0) ^{b,d,f}	2970,0 (1135,0-6005,0) ^{c,e,f}	<0,001†
CRP (mg/L) (ortanca, IQR)	3,1 (1,5-7,52) ^{a,b,c}	4,4 (2,4-9,9) ^{a,d,e}	6,9 (2,9-17,1) ^{b,d,f}	17,7 (5,5-50,2) ^{c,e,f}	<0,001†
Diabetes mellitus (n, %)	96 (%35,0) ^{a,b,c}	119 (%43,6) ^a	127 (%46,4) ^b	119 (%43,4) ^c	0,044‡
Hipertansiyon (n, %)	175 (%63,9) ^{a,b,c}	213 (%78,0) ^a	215 (%78,5) ^b	200 (%73,0) ^c	<0,001‡
Tiroid hastalığı (n, %)	24 (%8,8)	25 (%9,2)	19 (%6,9)	20 (%7,3)	0,727‡
Romatolojik hastalık (n, %)	32 (%11,7)	34 (%12,5)	28 (%10,2)	23 (%8,4)	0,432‡
İBH (n, %)	1 (%0,4)	3 (%1,1)	1 (%0,4)	3 (%1,1)	0,549¥
ASKH (n, %)	48 (%17,5) ^{a,b,c}	76 (%27,8) ^a	84 (%30,7) ^b	80 (%29,2) ^c	0,002‡
Stent öyküsü (n, %)	26 (%9,5) ^b	39 (%14,3)	49 (%17,9) ^b	37 (%13,5)	0,042‡
Kalp yetmezliği (n, %)	9 (%3,3) ^{b,c}	16 (%5,9) ^{d,e}	31 (%11,3) ^{b,d}	46 (%16,8) ^{c,e}	<0,001‡
CABG öyküsü (n, %)	16 (%5,8) ^{b,c}	19 (%7,0) ^e	31 (%11,3) ^b	33 (%12,0) ^{c,e}	0,023‡
SVO öyküsü (n, %)	13 (%4,7)	11 (%4,0)	15 (%5,5)	13 (%4,7)	0,889‡
PAH (n, %)	1 (%0,4)	8 (%2,9)	10 (%3,6)	9 (%3,3)	0,062‡

KOAH (n, %)	4 (%1,5) ^{b,c}	12 (%4,4) ^d	28 (%10,2) ^{b,d}	16 (%5,8) ^c	<0,001†
Astım (n, %)	7 (%2,6)	5 (%1,8)	6 (%2,2)	5 (%1,8)	0,923‡
AF (n, %)	9 (%3,3)	5 (%1,8)	15 (%5,5)	7 (%2,6)	0,094‡
Statin kullanımı (n, %)	46 (%17,1) ^a	69 (%25,6) ^{a,e}	61 (%22,6) ^f	34 (%12,8) ^{e,f}	<0,001‡
ACE-i kullanımı (n, %)	62 (%23,0) ^{b,c}	51 (%18,9) ^e	42 (%15,6) ^b	27 (%10,2) ^{c,e}	<0,001‡
ARB kullanımı (n, %)	89 (%33,1) ^c	92 (%34,1) ^e	74 (%27,4) ^f	42 (%15,8) ^{c,e,f}	<0,001‡
KKB kullanımı (n, %)	79 (%29,4) ^{a,b,c}	106 (%39,3) ^a	124 (%45,9) ^b	116 (%43,6) ^c	<0,001‡
BB kullanımı (n, %)	83 (%30,9)	97 (%35,9)	106 (%39,3)	110 (%41,4)	0,064‡
Kortikosteroid kullanımı (n, %)	19 (%7,1)	12 (%4,4)	11 (%4,1)	6 (%2,3)	0,060‡
İzlem süresinde yeni KVO gelişimi (n, %)	1 (%0,4)	8 (%2,9)	7 (%2,6)	4 (%1,5)	0,105‡
Serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı (ortanca, IQR)	0,79 (0,66-0,95) ^{a,b,c}	0,89 (0,71-1,09) ^{a,d,e}	1,01 (0,74-1,25) ^{b,d,f}	1,31 (1,00-1,78) ^{c,e,f}	<0,001†
Ölüm (n, %)	17 (%6,2) ^{b,c}	22 (%8,0) ^{d,e}	45 (%16,4) ^{b,d,f}	81 (%29,6) ^{c,e,f}	<0,001‡
SBDH'ye ilerleme	3/274 (%1,1) ^{a,b,c}	13/274 (%4,7) ^{a,d,e}	65/275 (%23,6) ^{b,d,f}	146/256 (%57,0) ^{c,e,f}	<0,001‡
İzlemde kreatinin değerinin iki katına çıkması (n, %)	3/268 (%1,1) ^{b,c}	9/264 (%3,4) ^{d,e}	30/253 (%11,9) ^{b,d}	18/213 (%8,5) ^{c,e}	<0,001‡

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortanca (25.-75.) yüzdelik ya da ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. † Kruskal Wallis testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ¥ Olabilirlik oran testi, a: Ç1 ile Ç2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: Ç1 ile Ç3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: Ç1 ile Ç4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), d: Ç2 ile Ç3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), e: Ç2 ile Ç4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), f: Ç3 ile Ç4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, KÜA: Kan üre azotu, K: Potasyum, Ca: Düzeltilmiş kalsiyum, P: Fosfor, Alb: Albumin, LDL: Low Density Lipoprotein, Hb: Hemoglobin, HbA1c: Glikozile hemoglobin, PTH: Parathormon, SİPKO: Spot idrar protein/kreatinin oranı, CRP: C-reaktif protein, İBH: İnflamatuar barsak hastalığı, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, SVO: Serebrovasküler olay, PAH: Periferik arter hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, AF: Atrial fibrilasyon, ACE-i: Anjiyotensin Converting Enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü, BB: Beta Blokör, KVO: Kardiyovasküler olay, SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Tablo 6.4. Böbrek hasarı saptanan olgular içerisinde sSHZ çeyrekliklerine göre olguların tanılarına ilişkin frekans dağılımları

	Ç1 <42,75 mg/L (n=274)	Ç2 42,75-66,49 mg/L (n=274)	Ç3 66,50-120,50 mg/L (n=275)	Ç4 >120,50 mg/L (n=274)	p-değeri
Tanı					<0,001[†]
ABH (n, %)	9 (%3,3)	20 (%7,3)	20 (%7,3)	18 (%6,6)	
KBH zemininde ABH (n, %)	2 (%0,7) ^{a,b,c}	12 (%4,4) ^{a,d,e}	25 (%9,1) ^{b,d}	38 (%13,9) ^{c,e}	
KBH (n, %)	263 (%96,0) ^{a,b,c}	242 (%88,3) ^{a,e}	230 (%83,6) ^b	218 (%79,6) ^{c,e}	

Tanımlayıcı istatistikler; olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. † Pearson'un χ^2 testi, a: Ç1 ile Ç2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: Ç1 ile Ç3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), c: Ç1 ile Ç4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), d: Ç2 ile Ç3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,042$), e: Ç2 ile Ç4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$).

ABH: Akut böbrek hasarı, KBH: Kronik böbrek hasarı

Hastaların çeyreklikler arası yaş dağılımına bakıldığında ortalanca yaş Ç1'de 60,5 (IQR, 51-71), Ç2'de 66 (IQR, 58-74), Ç3'te 66 (IQR, 56-75), Ç4'te 64 (55-73) saptandı. Ç2 ve Ç3 grubunun yaş ortalaması Ç1'den büyüktü ($p<0,001$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ç1'in 144'ü (%52,6) kadın, 130'u (%47,4) erkek; Ç2'nin 130'u (%47,4) kadın, 144'ü (%52,6) erkek; Ç3'ün 118'i (%42,9) kadın, 157'si (%57,1) erkek, Ç4'ün 105'i (%38,3) kadın, 169'u (%61,7) erkekti. Erkek hasta sayısı Ç3 ve Ç4 grubunda Ç1 grubundan; Ç4 grubunda Ç2 grubundan daha yüksekti ($p=0,006$).

Ortanca izlem süresi gruplar arasında benzerdi ($p=0,082$).

Gruplar arası ortalanca kreatinin değeri Ç1'den Ç4'e doğru sırasıyla 1,09 mg/dl (IQR, 0,78-1,35), 1,4 mg/dl (IQR, 1,17-1,76), 1,9 mg/dl (IQR, 1,44-2,66), 4,12 mg/dl (IQR, 2,62-6,09) şeklindeydi ve Ç1'den Ç4'e doğru anlamlı olarak artmaktaydı ($p<0,001$). Serum kreatinin değerine bağlı olarak MDRD yöntemi ile hesaplanan GFH, Ç1'den Ç4'e doğru sırasıyla, 60,51 ml/dk/1,73m² (IQR, 50,7-93,55), 46,62 ml/dk/1,73m² (IQR, 37,23-57,05), 34,15 ml/dk/1,73m² (IQR, 23,15-46,29), 14,2 ml/dk/1,73m² (IQR, 9,17-24,73) şeklinde istatistiksel anlamlı olarak azalış göstermekteydi ($p<0,001$). KÜA ise Ç1'den Ç4'e doğru 19 mg/dl (IQR, 14-24), 25 mg/dl (IQR, 21-33), 35 mg/dl (IQR, 26-48), 58 mg/dl (IQR, 40-80) şeklinde seyretmekte de Ç1'den Ç4'e gidildikçe anlamlı olarak artmaktaydı ($p<0,001$).

Serum potasyum düzeyi Ç4'te Ç1'den daha yüksekti ($p=0,004$) ve diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Düzeltilmiş kalsiyum düzeyi Ç1 ve Ç2'de benzer izlenirken Ç3 ve Ç4'te, Ç1'den daha düşük görüldü. Tüm gruplar içinde en düşük düzey ise Ç4 grubundaydı ($p<0,001$).

Serum fosfor, albumin düzeyi ve SİPKO, Ç1 ve Ç2 de benzerdi ve Ç4'e gidildikçe düzeyi artmaktaydı ($p<0,001$).

Serum total kolesterol ve LDL düzeyi, Ç4'te, diğer gruplardan anlamlı ölçüde daha düşüktü ($p<0,001$), diğer gruplar arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Ç1'den Ç4'e gidildikçe hemoglobin düzeyi azalmakta, PTH düzeyi artmaktaydı ($p<0,001$).

Gruplar içinde diyabeti olan hastalarda bakılan HbA1c düzeyleri gruplar arasında benzer düzeydeydi ($p=0,582$).

Gruplar arasında CRP düzeylerine bakıldığında Ç1'den Ç4'e doğru istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmekteydi ($p<0,001$).

Diyabet, hipertansiyon ve ASKH tanısı olan hastalar Ç1'de, diğer 3 gruptan daha düşük orandaydı ($p=0,044$, $p<0,001$ ve $p=0,002$) ve diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Koroner stent öyküsü olanlar Ç3'te Ç1'den daha yüksek orandaydı ($p=0,042$). Kalp yetmezliği olan hastalar Ç3 ve Ç4'te ayrı ayrı Ç1 ve Ç2'den yüksekti ($p<0,001$). Ç3 ve Ç4 arasında ve Ç1 ve Ç2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). CABG öyküsü olanlara bakıldığında Ç3 ve Ç4'te Ç1'den daha yüksek ve Ç4'te de Ç2'den daha yüksek bulundu ($p=0,023$).

Tiroid hastalığı, romatolojik hastalıklar, İBH, SVO öyküsü, PAH, astım ve AF açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hastaların ilaç kullanımları Ç1'den Ç4'e doğru dağılımı sırasıyla: statin kullanan 46 (%17,1), 69 (%25,6), 61 (%22,6), 34 (%12,8); ACE-i kullanan 62 (%23), 51 (%18,9), 42 (%15,6), 27 (%10,2); ARB kullanan 89 (%33,1), 92 (%34,1), 74 (%27,4), 42 (%15,8); KKB kullanan 79 (%29,4), 106 (%39,3), 124 (%45,9), 116 (%43,6); BB kullanan 83 (%30,9), 97 (%35,9), 106 (%39,3), 110 (%41,4), kortikosteroid kullanan 19 (%7,1), 12 (%4,4), 11 (%4,1), 6 (%2,3) kişiydi.

Statin kullanımı, Ç2'de Ç1 ve Ç4'ten, Ç3'te de Ç4'ten daha fazla ($p<0,001$); ACE-i kullanımı, Ç1'de Ç3 ve Ç4'ten, Ç2'de Ç4'ten daha fazla ($p<0,001$); KKB kullanımı Ç1'de diğer 3 gruptan daha düşük ($p<0,001$) saptandı. BB ve kortikosteroid kullanımı gruplar arasında benzerdi ($p=0,064$ ve $p=0,060$).

İzlem süresi içinde yeni KVO geçiren hastaların gruplar arasında dağılımına bakıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,105$).

Serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı ortanca değeri Ç1’de 0,79 (IQR, 0,66-0,95), Ç2’de 0,89 (IQR, 0,71-1,09), Ç3’te 1,01 (IQR, 0,74-1,25), Ç4’te 1,31 (IQR, 1,00-1,78) idi. Oranın Ç1’den Ç4’e gidildikçe artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Mortalite açısından bakıldığında Ç1’de 17 (%6,2), Ç2’de 22 (%8), Ç3’te 45 (%16,4), Ç4’te 81 (%29,6) hastanın öldüğü görüldü. Gruplar arasında yapılan analizlerde mortalitenin Ç1 ve Ç2 grupları arasında benzer olduğu ve Ç4’e gidildikçe istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p<0,001$).

SDBH’ye ilerleyen hastalar Ç1’de 3 (%1,1), Ç2’de 13 (%4,7), Ç3’te 65 (%23,6), Ç4’te 146 (%57,0) kişiydi. Ç1’den Ç4’e gidildikçe anlamlı olarak artmaktaydı ($p<0,001$).

Hastaların değerlendirildiği tarihte saptanan kreatinin değerinin ikiye katlanması açısından yapılan analizlerde Ç3 ve Ç4’te ayrı ayrı Ç1 ve Ç2’den daha fazla hastada kreatinin değerinin ikiye katlandığı görüldü ($p<0,001$). Ç1 ile Ç2 arasında ve Ç3 ile Ç4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

ABH olan hastalar Ç1’de 9 (%3,3), Ç2’de 20 (%7,3), Ç3’te 20 (%7,3), Ç4’te 18 (%6,6) kişiydi ve gruplar arası dağılımda anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). KBH zemininde ABH olan hastalar Ç1’de 2 (%0,7), Ç2’de 12 (%4,4), Ç3’te 25 (%9,1), Ç4’te 38 (%13,9) kişiydi. KBH zemininde ABH tanısı olan hasta sayısı Ç1’den Ç3’e doğru anlamlı olarak artmaktaydı ($p<0,001$). Ç4 grubunda Ç1 ve Ç2’den daha yüksekti ($p<0,001$) ancak Ç3 ve Ç4 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). KBH tanısı olan hastaların dağılımı Ç1’den Ç4’e doğru sırasıyla, 263 (%96), 242 (%88,3), 230 (%83,6), 218 (%79,6) kişiydi. KBH tanılı hasta oranı Ç1’de en yüksekti, Ç2’de de Ç4’ten daha yüksekti ($p<0,001$).

Böbrek hasarı gözlenen olgularda sSHZ düzey artışı için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre risk faktörleri; GFH, serum albumin düzeyi ve hemoglobin düzeyinin düşüklüğü, erkek cinsiyet, KOAH öyküsünün olması olarak bulundu. Böbrek hasarı tipi ele alındığında ise ABH tanısının olması Ç4 grubunda olmak ile negatif korelasyon göstermekteydi. Sonuçlar tablo 6.5’te gösterilmiştir.

Olguların Ç1 grubuna göre Ç2’de yer alması üzerine etkili risk faktörleri erkek cinsiyet ve GFH, albumin ve hemoglobin düzeylerinin düşük olması olarak belirlendi ($p<0,05$). Böbrek

hasarı tipinin ise bu duruma etkisi yoktu ($p>0,05$). Erkek cinsiyet riski 2,1 kat artırırken GFH’de her 10 birimlik düşüş 1,3 kat, albuminde 1 birimlik düşüş 2,03 kat, hemoglobinde 1 birimlik düşüş ise 1,1 kat artırmaktaydı.

Olguların Ç1 grubuna göre Ç3’te yer alması üzerine etkili risk faktörleri erkek cinsiyet olmak, KOAH tanısının olması ve GFH, albumin ve hemoglobin düzeylerinin düşük olması olarak belirlendi ($p<0,001$). Böbrek hasarı tipinin etkisi görülmedi ($p>0,05$). Diğer faktörlerin etkileri sabit tutulduğunda KBH olanlara göre KBH zemininde ABH olanların Ç3’te bulunma riski 3,835 kat (%95 Güven Aralığı: 0,832-17,667) artmış olmasına rağmen söz konusu etki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,085$). Riski erkek cinsiyet 3,7 kat, KOAH tanısı 5,1 kat, GFH’deki her 10 birimlik düşüş 1,7 kat, albüminde her 1 birimlik düşüş 3,2 kat, hemoglobinde her bir birimlik düşüş ise 1,4 kat artırmaktaydı.

Tablo 6.5. Böbrek hasarı saptanan olgularda sSHZ düzey artışı için risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tespit edilmesi

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
42,75-66,49 mg/L					
Erkek cinsiyet	2,138	1,383	3,305	11,696	<0,001
KOAH öyküsü	2,964	0,805	10,914	2,669	0,102
ABH tanısı	1,142	0,464	2,814	0,083	0,773
KBH zemininde ABH tanısı	3,163	0,677	14,792	2,141	0,143
GFH (MDRD) *	1,370	1,262	1,489	53,378	<0,001
Alb **	2,037	1,418	2,924	14,897	<0,001
Hb **	1,153	1,026	1,297	5,674	0,017
66,50-120,5 mg/L					
Erkek cinsiyet	3,735	2,318	6,018	29,320	<0,001
KOAH öyküsü	5,125	1,360	19,312	5,830	<0,001
ABH tanısı	0,625	0,237	1,643	0,909	0,340
KBH zemininde ABH tanısı	3,835	0,832	17,667	2,974	0,085
GFH (MDRD) *	1,742	1,552	1,937	98,118	<0,001
Alb **	3,215	2,169	4,762	33,688	<0,001
Hb **	1,422	1,248	1,618	28,325	<0,001
>120,5 mg/L					
Erkek cinsiyet	5,837	3,311	10,289	37,211	<0,001
KOAH öyküsü	1,686	0,382	7,436	0,476	0,490
ABH tanısı	0,220	0,072	0,677	6,970	<0,001
KBH zemininde ABH tanısı	3,256	0,672	15,786	2,149	0,143
GFH (MDRD) *	3,136	2,654	3,715	179,613	<0,001
Alb **	6,993	4,405	11,111	67,126	<0,001
Hb **	1,724	1,468	2,024	44,232	<0,001

sSHZ düzeyi <42,75 mg/L olanlar (Ç1) referans olarak alınmıştır. * Her 10 birimlik azalışın etkisi, ** Her 1 birimlik azalışı etkisi
 KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, ABH: Akut böbrek hasarı, KBH: Kronik böbrek hasarı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, Alb: Albumin, Hb: Hemoglobin

Olguların Ç1 grubuna göre Ç4'te yer alması üzerine etkili risk faktörleri erkek cinsiyet olmak, ABH tanısının olması ve GFH, albumin ve hemoglobin düzeylerinin düşük olması olarak belirlendi ($p<0,001$). Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında ABH tanısına sahip olmanın Ç4'te bulunma durumu ile ters yönlü birliktelik gösterdiği görüldü (Odds oranı=0,220; %95 Güven Aralığı: 0,072-0,677 ve $p<0,001$). Ayrıca diğer faktörlerin etkileri sabit tutulduğunda KBH'ya göre KBH zemininde ABH tanısı olanların Ç4'te bulunma riski 3,256 kat (%95 Güven Aralığı: 0,672-15,786) artmış olmasına rağmen söz konusu etki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,143$). Riski erkek cinsiyet 5,8 kat, GFH'deki her 10 birimlik düşüş 3,1 kat, albüminde her 1 birimlik düşüş 6,9 kat, hemoglobinde her bir birimlik düşüş ise 1,7 kat artırmaktaydı.

6.3. Gruplar Arası Sağkalım Analizi

Tüm çalışma grubu için yapılan Kaplan-Meier sağkalım analizinde genel sağkalım %86,5 olarak görüldü.

Alt gruplar arasında yapılan analizlerde gruplar arası ortalama yaşam sürelerinin istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ($p<0,001$). Sağkalım oranı kontrol grubunda en yüksek, KBH zemininde ABH grubunda ise en düşüktü ($p<0,05$). ABH ve KBH grupları arasında ise sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,211$) (Şekil 6.3). KBH zemininde ABH tanısı, KBH'ya göre mortalite riskini 3,1 kat artırmaktaydı ($p<0,001$).

HZ çeyreklikleri açısından bakıldığında Ç1 referans alındığında Ç3'te olmak mortaliteyi 2,5 kat, Ç4'te olmak ise 4,9 kat artırıyordu ($p<0,001$). Ç1 ile Ç2 gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 6.4).

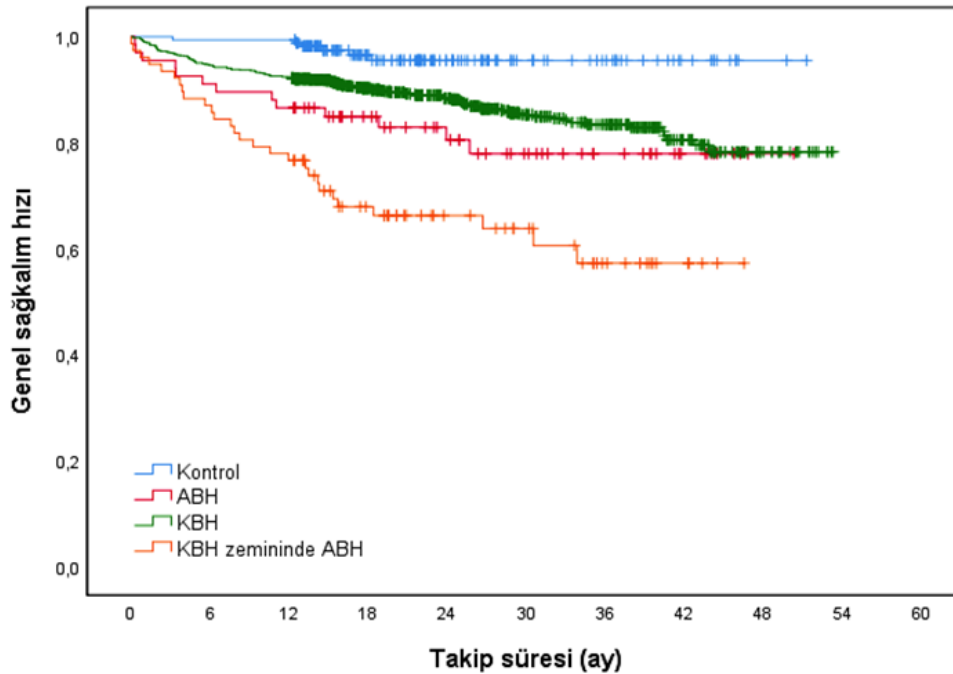
Hastalar HZ oranına göre çeyrekliklere ayrıldığında ise hasta grubumuzda HZ oranının mortalite üzerine bir etkisi olmadığı görüldü.

Böbrek hasarı saptanan hastalarda genel sağkalım üzerine tanının, sSHZ çeyrekliklerinin ve HZ çeyrekliklerinin etkileri tablo 6.6'da gösterilmektedir.

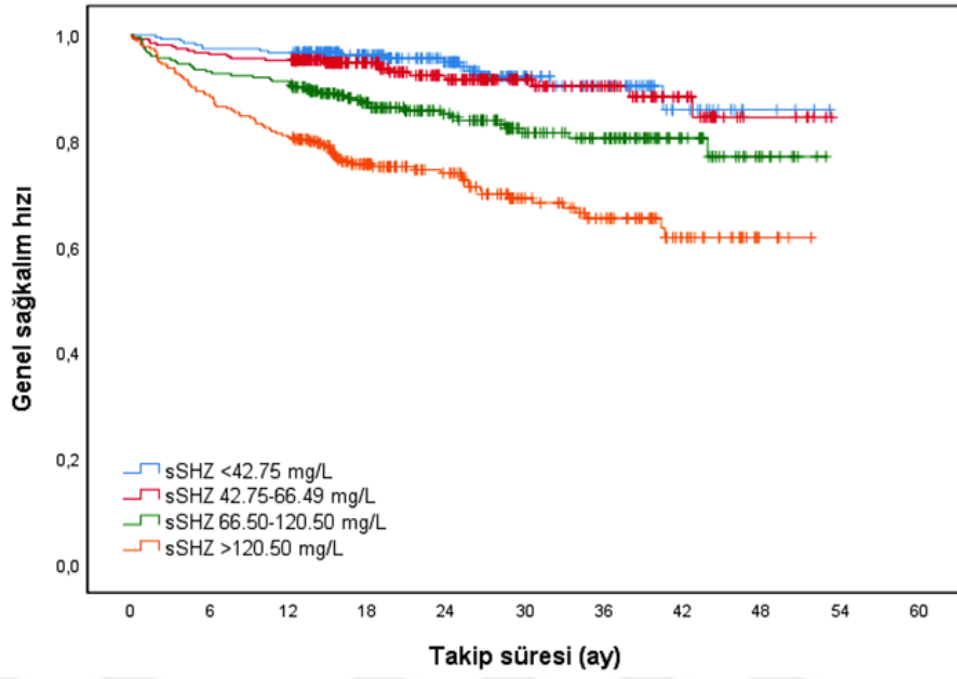
Tablo 6.6. Böbrek hasarı saptanan hastalarda genel sağkalım üzerine tanının, sSHZ çeyrekliklerinin ve HZ oranı çeyrekliklerinin etkilerinin incelenmesi- tek değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon analizi sonuçları

	Hazard oranı	%95 Güven aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
Tanı					
KBH	Referans	-	-	-	-
ABH	1,444	0,815	2,557	1,585	0,208
KBH zemininde ABH	3,142	2,085	4,737	29,901	<0,001
sSHZ çeyreklikleri					
Ç1 <42,75 mg/L	Referans	-	-	-	-
Ç2 42,75-66,49 mg/L	1,287	0,683	2,423	0,608	0,435
Ç3 66,50-120,50 mg/L	2,541	1,454	4,441	10,709	<0,001
Ç4 >120,50 mg/L	4,978	2,950	8,401	36,135	<0,001
HZ oranı çeyreklikleri					
<1,13 mg/L	Referans	-	-	-	-
1,14-1,31 mg/L	0,721	0,462	1,125	2,077	0,150
1,32-1,61 mg/L	0,726	0,467	1,129	2,017	0,156
>1,61 mg/L	1,099	0,736	1,642	0,214	0,643

KBH: Kronik böbrek hasarı, ABH: Akut böbrek hasarı, sSHZ: Serum serbest hafif zincir düzeyleri, HZ: Hafif zincir



Şekil 6.3. Kontrol grubu ve böbrek hasarı tipine göre hastaların sağkalım analizi



Şekil 6.4. Böbrek hasarı saptanan hastaların ayrıldığı çeyrekliklere göre sağkalım analizi

Çeyreklikler içinde böbrek hasarı tipine göre hastaların sağkalım analizleri tablo 6.7’de gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre Ç1 ve Ç2 gruplarında, KBH zemininde ABH tanısı olanların sağkalım oranı KBH tanısı olanlara göre daha düşük izlenirken ($p<0,001$), Ç3 ve Ç4 gruplarında böbrek hasarı tipinin sağkalım sonuçlarına anlamlı bir etkisi saptanmadı.

Tablo 6.7. Böbrek hasarı tipine göre her bir sSHZ çeyrekliği içinde böbrek hasarı alt gruplarına göre genel sağkalım sonuçları

N		Sağkalım hızları			Beklenen yaşam süresi	Log-Rank	p-değeri †
		Kaba	1-yıllık	3-yıllık			
sSHZ <42,75 mg/L						22,254	<0,001
ABH	9	%77,8	%88,9	U/D	26,7 (21,1-32,3)		
KBH zemininde ABH	2	%50,0	%50,0	U/D	10,0 (1,7-18,3) ^A		
KBH	263	%94,7	%97,3	%91,7	49,8 (47,9-51,6) ^{A,a,b}		
Genel	274	%93,8	%96,7	%90,4	49,3 (47,4-51,2) ^{a,b}		
sSHZ 42,75-66,49 mg/L						10,019	0,007
ABH	20	%80,0	%95,0	%75,0	37,1 (31,1-43,2)		
KBH zemininde ABH	12	%75,0	%83,3	%41,7	32,0 (21,3-42,7) ^A		
KBH	242	%93,8	%95,9	%93,7	49,7 (47,9-51,5) ^{A,c,d}		
Genel	274	%92,0	%95,3	%90,3	48,7 (46,9-50,6) ^{c,d}		
sSHZ 66,50-120,50 mg/L						1,613	0,446
ABH	20	%85,0	%85,0	%85,0	43,5 (36,4-50,6)		
KBH zemininde ABH	25	%76,0	%84,0	%75,2	34,5 (28,2-40,7)		
KBH	230	%84,3	%92,6	%80,4	45,1 (42,8-47,4) ^{a,c,e}		
Genel	275	%83,6	%91,3	%80,5	44,9 (42,8-47,0) ^{a,c,e}		
sSHZ >120,50 mg/L						6,038	0,049
ABH	18	%77,8	%77,8	%77,8	37,4 (29,2-45,6)		
KBH zemininde ABH	38	%52,6	%71,1	%47,4	28,9 (23,0-34,9)		
KBH	218	%72,9	%82,6	%67,8	39,1 (36,3-41,8) ^{b,d,e}		
Genel	274	%70,4	%80,7	%65,3	38,0 (35,5-40,5) ^{b,d,e}		

Beklenen yaşam süresi; ortalama ve (%95 Güven Aralığı) olarak verilmiştir. † Her bir sSHZ çeyrekliği içerisinde böbrek hasarı grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. A: KBH zemininde ABH grubu ile KBH grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$), a: Ç1 ile Ç3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), b: Ç1 ile Ç4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), c: Ç2 ile Ç3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$), d: Ç2 ile Ç4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), e: Ç3 ile Ç4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$)

ABH: Akut böbrek hasarı, KBH: Kronik böbrek hasarı, sSHZ: Serum serbest hafif zincir düzeyi

6.4. Böbrek Hasarı Saptanan Olguların SDBH'ye İlerleme Durumlarına Göre Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

Böbrek hasarı saptanan olgular izlemde SDBH'ye ilerleyen ve ilerlemeyen olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların genel özellikleri tablo 6.8'de sunulmuştur.



Tablo 6.8. Böbrek hasarı saptanan olgular içerisinde izlemde SDBH'ye ilerleyen ve ilerlemeyen gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	SDBH'ye ilerleme yok (n=852)	SDBH'ye ilerleme var (n=227)	p-değeri
Yaş (ortanca, IQR)	65,0 (55,0-73,0)	62,0 (52,0-71,0)	0,011[†]
Cinsiyet (Erkek) (n, %)	450 (%52,8)	140 (%61,7)	0,017[‡]
İzlem süresi (ay) (ortanca, IQR)	21,8 (14,8-30,5)	25,7 (15,7-37,7)	0,005[†]
Kreatinin (mg/dl) (ortanca, IQR)	1,4 (1,1-1,9)	4,2 (2,9-6,1)	<0,001[†]
GFR (ml/dk/1,73 m ²) (CKD-EPI) (ortanca, IQR)	46,0 (32,0-61,0)	13,0 (9,0-19,5)	<0,001[†]
GFH (ml/dk/1,73 m ²) (MDRD) (ortanca, IQR)	48,0 (33,4-62,6)	13,5 (9,3-20,3)	<0,001[†]
KÜA (mg/dl) (ortanca, IQR)	26,0 (19,0-37,0)	60,0 (41,0-81,0)	<0,001[†]
K (mmol/L) (ortanca, IQR)	4,5 (4,2-4,8)	4,6 (4,2-5,1)	0,046[†]
Ca (mg/dl) (ortanca, IQR)	9,5 (9,0-9,9)	8,6 (7,8-9,1)	<0,001[†]
P (mg/dl) (ortanca, IQR)	3,7 (3,2-4,2)	4,9 (4,2-5,7)	<0,001[†]
Alb (g/L) (ortanca, IQR)	4,1 (3,6-4,3)	3,5 (3,0-3,9)	<0,001[†]
Total kolesterol (mg/dl) (ortanca, IQR)	201,0 (163,0-242,0)	190,5 (158,0-239,0)	0,149 [†]
LDL (mg/dl) (ortanca, IQR)	123,0 (93,0-155,0)	120,0 (93,0-152,0)	0,424 [†]
Hemoglobin (g/dl) (ort±SD)	12,53±2,12	10,33±2,04	<0,001[¶]
HbA1c (%) (ortanca, IQR)	6,6 (6,1-7,7)	7,0 (6,1-8,2)	0,298 [†]
CRP (mg/L) (ortanca, IQR)	5,2 (2,3-12,9)	11,5 (3,6-42,1)	<0,001[†]
PTH (pg/ml) (ortanca, IQR)	85,8 (51,8-154,5)	268,5 (133,6-439,2)	<0,001[†]
SİPKO (mg/gün) (ortanca, IQR)	540,0 (200,0-2100,0)	4054,5 (1815,0-7387,5)	<0,001[†]
Diabetes mellitus (n, %)	355 (%41,8)	101 (%44,5)	0,460 [‡]
Hipertansiyon (n, %)	617 (%72,6)	172 (%75,8)	0,336 [‡]
Tiroid hastalığı (n, %)	72 (%8,5)	13 (%5,7)	0,221 [¥]
Romatolojik hastalık (n, %)	102 (%12,0)	14 (%6,2)	0,016[¥]
İBH (n, %)	7 (%0,8)	1 (%0,4)	>0,999 [§]
ASKH (n, %)	224 (%26,4)	60 (%26,4)	0,981 [‡]
Stent öyküsü (n, %)	120 (%14,1)	29 (%12,8)	0,603 [‡]
Kalp yetmezliği (n, %)	69 (%8,1)	28 (%12,3)	0,066 [¥]
CABG öyküsü (n, %)	74 (%8,7)	23 (%10,1)	0,592 [¥]
SVO öyküsü (n, %)	46 (%5,4)	5 (%2,2)	0,065 [¥]
PAH (n, %)	19 (%2,2)	8 (%3,5)	0,387 [¥]
KOAH (n, %)	37 (%4,4)	22 (%9,7)	0,003[¥]
Astım (n, %)	20 (%2,4)	3 (%1,3)	0,444 [§]

AF (n, %)	29 (%3,4)	7 (%3,1)	0,971¥
Statin kullanımı (n, %)	179 (%21,4)	30 (%13,7)	0,011‡
ACE-İ kullanımı (n, %)	158 (%18,9)	23 (%10,5)	0,003‡
ARB kullanımı (n, %)	262 (%31,3)	34 (%15,5)	<0,001‡
KKB kullanımı (n, %)	307 (%36,6)	111 (%50,7)	<0,001‡
BB kullanımı (n, %)	302 (%36,0)	88 (%40,2)	0,258‡
Kortikosteroid kullanımı (n, %)	42 (%5,0)	6 (%2,7)	0,210¥
İzlem süresinde yeni KVO gelişimi (n, %)	13 (%1,5)	7 (%3,1)	0,161§
Serum serbest kappa (mg/L) (ortanca, IQR)	26,1 (16,6-42,1)	80,8 (51,0-142,0)	<0,001†
Serum serbest lambda (mg/L) (ortanca, IQR)	29,2 (20,5-43,2)	65,3 (48,5-104,0)	<0,001†
Serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı (ortanca, IQR)	0,9 (0,7-1,1)	1,2 (0,9-1,6)	<0,001†
Serum serbest hafif zincir toplamı (mg/L) (ortanca, IQR)	56,4 (38,6-85,9)	149,3 (100,7-242,7)	<0,001†
Hafif zincir oranı (ortanca, IQR)	1,29 (1,12-1,57)	1,34 (1,13-1,75)	0,037†

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için medyan (25.-75.) yüzdeler ya da ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. † Mann Whitney U testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Student's t testi, ¥ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, § Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, KÜA: Kan üre azotu, K: Potasyum, Ca: Düzeltilmiş kalsiyum, P: Fosfor, Alb: Albumin, LDL: Low Density Lipoprotein, Hb: Hemoglobin, HbA1c: Glikozile hemoglobin, PTH: Parathormon, SİPKO: Spot idrar protein/kreatinin oranı, CRP:C-reaktif protein, İBH: İnflamatuar barsak hastalığı, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, SVO: Serebrovasküler olay, PAH: Periferik arter hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, AF: Atrial fibrilasyon, ACE-İ: Anjiyotensin Converting Enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü, BB: Beta Blokör KVO: Kardiyovasküler olay

Böbrek hasarı saptanan hastalarda SDBH'ye ilerleme gösterenler, SDBH'ye ilerlemeyenlere göre daha genç, daha kötü böbrek fonksiyonlarına sahip, daha düşük kalsiyum, albumin ve hemoglobin ile daha yüksek fosfor, CRP, PTH ve SİPKO düzeyine sahip olguları. Erkek cinsiyetteki olgular da SDBH'ye ilerleyen grupta daha yüksek orandaydı. Ek hastalıklar açısından bakıldığında SDBH'ye ilerleyen grupta KOAH tanılı olguların daha fazla olduğu görüldü ($p=0,003$). Ayrıca bu grupta statin, ACE-i ve ARB kullanımı daha düşük, KKB kullanımı daha yüksek orandaydı. HZ düzeyleri için bakıldığında SDBH'ye ilerleyen grupta serum serbest kappa ve lambda HZ düzeyi ile bu düzeylerin toplamı ve hem serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı hem de HZ oranı SDBH'ye ilerlemeyen gruptan daha yüksekti. Her iki grupta da diyabet, hipertansiyon ve KVH öyküsü benzerdi.

Böbrek hasarı saptanan olgular içerisinde izlemde SDBH'ye ilerleyen ve ilerlemeyen gruplara göre olguların tanıları ve sSHZ çeyreklikleri açısından frekans dağılımları tablo 6.9'da gösterilmiştir.

Tablo 6.9. Böbrek hasarı saptanan olgular içerisinde izlemde SDBH'ye ilerleyen ve ilerlemeyen gruplara göre olguların tanıları ve sSHZ çeyreklikleri açısından frekans dağılımları

	SDBH'ye ilerleme yok (n=852)	SDBH'ye ilerleme var(n=227)	p-değeri †
Tanı			0,099
ABH	59 (%6,9)	7 (%3,1)	
KBH zemininde ABH	59 (%6,9)	17 (%7,5)	
KBH	734 (%86,2)	203 (%89,4)	
sSHZ çeyreklikleri			<0,001
Ç1 <42,75 mg/L	271 (%31,8)	3 (%1,3)	
Ç2 42,75-66,49 mg/L	261 (%30,6)	13 (%5,7)	
Ç3 66,50-120,50 mg/L	210 (%24,7)	65 (%28,7)	
Ç4 >120,50 mg/L	110 (%12,9)	146 (%64,3)	

Tanımlayıcı istatistikler; olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. † Pearson'un χ^2 testi.

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı, ABH: Akut böbrek hasarı, KBH: Kronik böbrek hasarı, sSHZ: Serum serbest hafif zincir düzeyi

6.5. Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda Mortalite ve SDBH'ye İlerleme İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Analizi

Böbrek hasarı saptanan hastalarda mortalite için yapılan risk faktörü analizinde mortaliteyi yaştaki her 10 yıllık artış 1,3 kat (%95 Güven Aralığı: 1,203-1,588) ($p<0,001$), albümindeki her 1 birimlik düşüş 1,7 kat (%95 Güven Aralığı: 1,357-2,151) ($p<0,001$), hemoglobinde her 1 birimlik düşüş 1,1 kat (%95 Güven Aralığı: 1,067-1,267) ($p<0,001$), ASKH tanısının olması 1,7 kat (%95 Güven Aralığı: 1,251-2,545) ($p<0,001$), KOAH tanısı 1,7 kat (%95 Güven Aralığı: 1,083-2,906) ($p=0,023$), statin kullanmıyor olmak 1,8 kat (%95 Güven Aralığı: 1,103-2,994) ($p=0,019$), sSHZ düzeyinde her 50 mg/L artış ise 1,06 kat (%95 Güven Aralığı: 1,009-1,125) ($p=0,022$) artırmaktaydı. Analiz sonuçları tablo 6.10'da gösterilmektedir.

Tablo 6.10. Böbrek hasarı saptanan hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörleri- ileriye dönük adimsal elemeli çok değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon analizi sonuçları

	Hazard oranı	%95 Güven aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
Yaş *	1,382	1,203	1,588	20,789	<0,001
Alb **	1,706	1,357	2,151	20,786	<0,001
Hb **	1,163	1,067	1,267	11,825	<0,001
ASKH	1,784	1,251	2,545	10,217	<0,001
KOAH	1,774	1,083	2,906	5,176	0,023
Statin kullanmamak	1,815	1,103	2,994	5,483	0,019
sSHZ ***	1,065	1,009	1,125	5,234	0,022

* Her 10 yıllık artışın etkisi, ** 1 birimlik azalışın etkisi *** sSHZ düzeyindeki her 50 mg/L artışın etkisi

Hb: Hemoglobin, Alb: Albumin, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, sSHZ: Serum serbest hafif zincir düzeyi

Böbrek hasarı saptanan hastalarda SDBH'ye ilerleme için yapılan risk faktörü analizinde SDBH'ye ilerleme riskini yaştaki her 10 yıllık %20 azaltmakta (Odds oranı=0,817, %95 Güven Aralığı: 0,700-0,951) ($p=0,009$); serum düzeltilmiş kalsiyum düzeyinde her 1 birimlik azalış 2,7 kat (%95 Güven Aralığı: 2,000-3,802) ($p<0,001$), albumin düzeyinde her 1 birimlik artış 1,6 kat (%95 Güven Aralığı: 1,143-2,470) ($p=0,008$), hemoglobinde her 1 birimlik düşüş 1,2 kat (%95 Güven Aralığı: 1,088-1,366) ($p<0,001$), KOAH tanısı 2,2 kat (%95 Güven Aralığı: 1,108-4,770) ($p=0,025$), KKB kullanımı 1,7 kat (%95 Güven Aralığı: 1,161-2,650) ($p=0,008$), ACE-i veya ARB kullanmıyor olmak 1,5 kat (%95 Güven Aralığı: 1,033-2,433) ($p=0,035$) artırmaktaydı. KBH tanısı referans alındığında ABH tanısı (Odds oranı=0,150, Güven

Aralığı: 0,055-0,413) ve KBH zemininde ABH tanısı (Odds oranı=0,294, Güven Aralığı: 0,143-0,606) azaltmaktaydı ($p<0,001$). sSHZ düzeyine göre ayrılan çeyrekliklere bakıldığında Ç1'e göre Ç2'de olmak SDBH'ye ilerleme riskini 3,4 kat artırırken (%95 Güven Aralığı: 0,927-12,547) bu risk Ç3'te 14,3 kat (%95 Güven Aralığı: 4,281-48,078), Ç4'te ise 43 kat (%95 Güven Aralığı: 12,705-146,074) artmaktaydı ($p<0,001$). Analiz sonuçları tablo 6.11'de gösterilmektedir.

Tablo 6.11. Böbrek hasarı saptanan hastalarda SDBH'ye ilerleme için bağımsız risk faktörleri çok değişkenli ileriye dönük adimsal elemeli lojistik regresyon analizi sonuçları

	Odds oranı	%95 Güven aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
Yaş *	0,817	0,700	0,951	6,817	0,009
Ca **	2,755	2,000	3,802	38,417	<0,001
Alb **	1,680	1,143	2,470	6,969	0,008
Hb **	1,220	1,088	1,366	11,717	<0,001
KOAH öyküsü	2,299	1,108	4,770	5,002	0,025
KKB kullanımı	1,754	1,161	2,650	7,118	0,008
ACE-İ / ARB kullanmamak	1,587	1,033	2,433	4,446	0,035
KBH tanısı	Referans	-	-	-	-
ABH tanısı	0,150	0,055	0,413	13,534	<0,001
KBH zemininde ABH tanısı	0,294	0,143	0,606	11,037	<0,001
sSHZ Ç1	Referans	-	-	-	-
sSHZ Ç2	3,409	0,927	12,547	3,405	0,065
sSHZ Ç3	14,347	4,281	48,078	18,637	<0,001
sSHZ Ç4	43,079	12,705	146,074	36,483	<0,001

* Yaştaki her 10 yıllık artışın etkisi ** Her 1 birimlik azalışın etkisi

Ca: Düzeltilmiş kalsiyum, Alb: Albumin, Hb: Hemogloblin, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KKB: Kalsiyum kanal blokörü, ACE-İ: Anjiyotensin Converting Enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ABH: Akut Böbrek Hasarı, sSHZ: Serum serbest hafif zincir düzeyi

6.6. Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda Mortalite ve SDBH'ye İlerleme Açısından HZ Parametrelerinin Duyarlılık ve Özgüllüğünün Belirlenmesi

HZ parametrelerinin mortalite ve SDBH'ye ilerleme durumunu öngörmede duyarlılık ve özgüllüklerini de değerlendirdik. Mortaliteyi öngörmede sSHZ düzeyi 81,05 mg/L'nin üzerine çıktığında duyarlılığını %72,7, özgüllüğünü %65,1; serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı 0,8559'un üzerine çıktığında duyarlılığını %72,7, özgüllüğünü %42; HZ oranı 1,4844'ün üzerine çıktığında duyarlılığını %39,4, özgüllüğünü ise %69,7 olarak saptadık.

SDBH'ye ilerlemeyi öngörmeye sSHZ düzeyi 74,9 mg/L'nin üzerine çıktığında duyarlılığını %91,2, özgüllüğünü %68,3; serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı 1,009'un üzerine çıktığında duyarlılığını %67, özgüllüğünü %62,7; HZ oranı 1,7923'ün üzerine çıktığında duyarlılığını %22,9, özgüllüğünü ise %87,2 olarak saptadık.



7. TARTIŞMA

Çalışmamızda böbrek hasarı tipini ABH, KBH, KBH zemininde ABH grubu olarak sınıfladık ve herhangi bir böbrek hasarı saptanmayan hastaları kontrol grubu olarak ele alarak gruplar arasında hasta özelliklerini karşılaştırdık. Bu analizlerde sSHZ düzeyi beklendiği gibi kontrol grubunda en düşük düzeydeydi. En yüksek düzey ise KBH zemininde ABH grubundaydı. Serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı ise yine kontrol grubunda en düşük düzeyde izlenirken böbrek hasarı saptanan olgular içerisinde ABH ve KBH zemininde ABH gruplarında KBH grubundan daha yüksek düzeydeydi.

Böbrek hasarı saptanan hastaları sSHZ düzeylerine göre çeyrekliklere ayırarak değerlendirdiğimizde sSHZ düzeyi arttıkça serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranının, mortalitenin ve SDBH'ye ilerleme riskinin arttığını saptadık. Ayrıca sSHZ düzeyinin artışı ile ilişkili risk faktörlerini erkek cinsiyet, GFH düşüklüğü, albumin ve hemoglobin değerlerinde düşüklük olarak belirledik.

Çalışmamızda oluşturduğumuz grupları sağkalım açısından değerlendirdiğimizde ABH ve KBH tanılı hastaların sağkalım oranlarının benzer olduğunu, KBH zemininde ABH saptanan hastaların ise en düşük sağkalım oranına sahip olduğunu bulduk.

Çalışmamızın primer sonlanım noktası olan mortalite ve SDBH'ye ilerleme için bağımsız risk faktörlerini belirledik. Mortalite için bağımsız risk faktörlerini ileri yaş, hemoglobin ve serum albumin düzeylerinin düşüklüğü, ASKH veya KOAH tanısının olması, statin grubu ilaç kullanmamak ve sSHZ yüksekliği olarak saptadık. SDBH'ye ilerleme için bağımsız risk faktörleri ise ileri yaş, serum kalsiyum ve hemoglobin düşüklüğü, serum albumin yüksekliği, KOAH tanısının olması, KKB kullanmak, ACE-İ veya ARB kullanmıyor olmak, KBH referans alındığında ABH veya KBH zemininde ABH tanısının olması ve sSHZ düzeyinin 66,5 mg/L'nin üzerinde olmasıydı.

sSHZ düzeyi 66,5 mg/L'nin üzerine çıktığında hem mortalitenin hem de SDBH'ye ilerleme riskinin arttığını saptadık.

sSHZ düzeyi 81,05 mg/L'nin üzerine çıktığında mortaliteyi öngörmede duyarlılığı %72,7, özgüllüğü %65,1 idi.

7.1. Kontrol Grubu ile Böbrek Hasarı Saptanan Grubun Değerlendirilmesi

Böbrek hasarı saptanmış olan 1097 hastadan oluşan grupta yaş ortalaması kontrol grubundan daha yüksekti.

Böbrek hasarı saptanan gruptaki olgular kontrol grubundan daha kötü böbrek fonksiyonlarına sahipti (GFH 40,17 ve 77,5 ml/dk/1,73m²) ve bunun sonucu olarak da serum potasyum, fosfor, PTH düzeyleri ve SİPKO daha yüksek izlenirken kalsiyum, albumin ve hemoglobin düzeyleri daha düşüktü. Böbrek hasarı saptanan grupta 953 kişi KBH tanılıydı. KBH hastalarında GFH'nin azalmasına ikincil olarak bu değişikliklerin gözlenmesi beklenen bir bulguydu (37). CRP düzeyi böbrek hasarı olan grupta daha yüksek saptandı. Bu daha önce KBH'da inflamatuvar göstergelerin sağlıklı popülasyondan yüksek olduğunu gösteren çalışmaları desteklemektedir (68). Üremik durumun bağışıklık sistemini baskılayıcı etkisi nedeniyle KBH hastalarının enfeksiyonlara yatkınlığı artmaktadır (69). Hastalarımızın bir kısmı hastanede yatırılarak tanı ve tedavisi yürütülen ve akut enfeksiyon nedeniyle antibiyoterapi almakta olan hastalar olduğundan bu durum böbrek hasarı olan grupta kontrol grubundan daha yüksek CRP düzeylerine neden olmuş olabilir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre böbrek hasarı saptanan grupta diyabet, hipertansiyon, ASKH ve kalp yetmezliği daha sık görülmekteydi. Böbrek hasarı saptanan grubun çoğunluğunu KBH hastaları oluşturmaktaydı. Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre ülkemizde KBH'nın en sık nedenlerini diyabet ve hipertansiyon oluşturmaktadır (20). Diyabet ve hipertansiyon aynı zamanda KVK riskini de artırmakta, KBH tanısının da olması bu riski daha da artırmaktadır (21). Bu açıdan sonuçlarımız literatür ile uyumlu sonuçlanmıştır. Ancak çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastaların büyük bir kısmının KBH etiyolojisine ulaşamamış bu nedenle analiz edilememiştir.

Böbrek hasarı saptanan grupta ek hastalık yoğunluğunun fazla olmasına ikincil statin, ACE-İ, KKB ve BB grubu ilaç kullanımı da kontrol grubundan daha yüksekti.

2012'de yayınlanan 15.859 kişilik genel popülasyonun ele alındığı ve sSHZ ile mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada ortalanca sSHZ düzeyi 28 mg/L ve serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı 0,8 saptanmış (48). Bu çalışmaya dahil edilen hastaların 597'sinde serum kreatinini 1,5 mg/dl'nin üzerinde saptanmış. Biz de çalışmamızda böbrek

hasarı saptanmayan hastaları tanımladığımız kontrol grubumuzda bu değerler ile benzer şekilde sSHZ'yi 29,6 mg/L ve HZ oranını 0,8 olarak saptadık.

Her iki grupta da benzer olan ortalama 20 ve 22 aylık izlem süresinde mortalite; böbrek fonksiyonlarında azalma, eşlik eden ek hastalıkların yoğunluğu, ileri yaş, KVH oranının yüksek olması gibi nedenlerden dolayı böbrek hasarı saptanan grupta kontrol grubundan daha yüksekti.

SDBH'ye ilerleme açısından bakıldığında izlem süresinde kontrol grubundan SDBH'ye ilerleyen hiç olgu saptanmadı ancak böbrek hasarı saptanan hastalardan 227 olgunun SDBH'ye ilerlediği görüldü. Bir grupta hiç olgu saptanmaması ve saptanmasının da beklenen bir durum olmaması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

7.2. Kontrol Grubu ile Böbrek Hasarı Saptanan Hasta Grubunun Böbrek Hasarı Tipine Göre Belirlenen Alt Gruplarının Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Böbrek hasarı saptanan grubu hasar tipine göre ABH, KBH zemininde ABH ve KBH olarak sınıflandırarak yaptığımız karşılaştırmalarda yaş ortalaması en yüksek KBH zemininde ABH grubundaydı. İleri yaş hem ABH hem KBH için risk faktörüdür (15, 18). İlerleyen yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarındaki fizyolojik azalış, artan komorbiditeler, çoklu ilaç kullanımı, hemodinamik değişikliklere adaptasyon zorlukları gibi nedenler ileri yaşta ABH riski artmaktadır (70). Cinsiyet açısından bakıldığında ABH grubunda kadın hasta yoğunluğu göze çarpmaktadır ancak ABH saptanan hastaların cinsiyet özelliklerinin değerlendirdiği çalışmalar literatürde farklılık göstermekte olup KDIGO ABH kılavuzunda cinsiyet ile ilgili farklılık belirtilmemiştir (15).

Böbrek fonksiyonları böbrek hasarı saptanan olgular içinde KBH grubunda en iyi düzeyde iken ABH ve KBH zemininde ABH gruplarında GFH daha düşük düzeyde izlenmiştir. ABH durumunda akut GFH kaybı daha ciddi düzeylere ulaşabilmekte ancak KBH'da GFH düşüşü daha yavaş olmaktadır. KBH grubumuzda tüm evrelerden hastaların bulunması ve %69,4'ünün GFH düzeyinin 30 ml/dk/1,73m²'nin üstünde olması da KBH grubunda daha iyi böbrek fonksiyonlarını açıklamaktadır.

Potasyum ve fosfor düzeyi böbrek hasarı saptanan gruplar içinde anlamlı farklılık göstermezken serum kalsiyumu KBH grubunda KBH zemininde ABH grubundan daha yüksek düzeydeydi. Albumin düzeyinin ABH ve KBH zemininde ABH grubunda KBH grubundan daha düşük olması albuminin negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle bu hastalardaki akut durumun başlattığı inflamasyona cevap olarak düştüğünü gösterebilir. CRP düzeyinin de aynı şekilde ABH ve KBH zemininde ABH gruplarında KBH grubundan yüksek olması bu durumu desteklemektedir.

LDL gruplar arasında farklılık göstermezken total kolesterol düzeyi KBH ve KBH zemininde ABH gruplarında kontrol grubundan daha düşüktü. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında KBH hastalarında total kolesterol ve LDL düzeyinin normal aralıkta veya azalmış olduğu ve karaciğerde lipid üretiminin azaldığı gösterilmiştir (71). KBH hastalarında kolesterol düzeyleri ile KVVH riski normal popülasyonda olduğu gibi bir korelasyon göstermez. Bu hasta grubunda 'ters epidemiyoloji fenomeni' söz konusudur (72). GFH düştükçe LDL'nin KVVH için belirleyiciliği azalır ve LDL düştükçe mortalite artar (73). Bu hastalarda lipid moleküllerinin nicelik değil niteliksel değişimi önemli olmaktadır. Kolesterol düzeyi artışı belirgin olmasa da aterosjenik özellikleri artar. Lipid moleküllerinin yapısındaki bu değişim lipid düzeyi ile orantılı olmayan bir KVVH risk artışına neden olur. Bu duruma KBH'da aterosklerozdan koruyucu özellikteki HDL üretiminin azalması da katkıda bulunur (72). Çok merkezli bir çalışmada evre 3 ve 4 KBH hastalarında hiperlipidemi ile kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, tüm nedenlere bağlı ölüm ve KBH progresyonu arasında bir ilişki saptanmaması da bu bulguları desteklemektedir (74).

KBH'da anemi GFH 60 ml/dk/1,73m²'nin altına düştüğünde görülmeye başlar. Hemoglobin düzeyinin KBH grubunda ABH ve KBH zemininde ABH gruplarından daha yüksek olması KBH grubundaki hastaların çoğunluğunun evre 1-3 KBH olması ve düzenli kontrollerle hastaların bakımının iyileştirilmesinden dolayı olabilir. Ayrıca KBH zemininde ABH olan hastaların bazal böbrek fonksiyonları bilinmemektedir. Mevcut değerlendirmelerde bu grubun GFH'si KBH grubundan daha düşüktür. KBH grubumuzun çoğunluğunu da evre 1-3 hastalar oluşturmaktadır. KBH zemininde ABH grubunda bazal böbrek fonksiyonu KBH grubundan daha düşük seviyede olabilir, aneminin derinliği bu durumdan kaynaklanmış olabilir.

Hipertansiyon tanısı KBH ve KBH zemininde ABH grubunda daha yüksek oranda görülürken ABH grubu ile kontrol grubu arasında fark yoktu. Bu durum hipertansiyonun KBH için önemli bir risk faktörü olması ve aynı zamanda KBH'nın da hipertansiyon riskini artırmasıyla ilişkilidir. Ancak böbrek hasarı için önemli bir risk faktörü olan diyabet tanısı böbrek hasarı saptanan gruplar arasında benzer sıklıkta idi ve bu olguların HbA1c düzeyleri de benzerdi. KBH zemininde ABH grubunda KVH diğer gruplardan belirgin olarak daha yüksek orandaydı. KBH zemininde ABH grubu daha ileri yaşta, daha kötü böbrek fonksiyonlarına sahip ve daha fazla hipertansiyon tanısına sahip gruptu. Tüm bunların ASKH için risk faktörü olduğu göz önüne alındığında ASKH sıklığının bu grupta fazla görülmesi beklenen bir durumdu.

KBH ve KBH zemininde ABH tanılı hastalarda statin kullanımı diğer gruplardan daha yüksek orandaydı. Bunun nedeni KBH'da dislipideminin sık görülmesi ve bu hastalarda artan KVH riski nedeniyle hem primer hem sekonder korumada statinlerin yoğun olarak kullanılmasıdır. KDIGO KBH kılavuzunda da diyalize girmeyen 50 yaş üstü KBH hastalarına LDL düzeylerine bakılmaksızın statin tedavisi önerilmektedir (18). ACE-İ kullanımı KBH grubunda kontrol grubundan daha yüksekti. KBH grubunda hipertansiyon ve KVH sıklığının daha fazla olması, bu hasta grubunda renal ve kardiyak koruyucu etkileri ile mortalite azaltıcı etkileri nedeniyle ACE-İ grubunun bu hastalarda ilk tercih olarak önerilmesi KBH hastalarında ACE-İ kullanımını artırmıştır (75). KKB kullanımının KBH hastalarında %40,9 gibi yüksek bir oranda olması bu hastaların GFH düşüklüğü nedeniyle özellikle ACE-İ veya ARB kullanılamayan hastalarda KKB grubunun anti-hipertansif olarak ilk tercih olmasından kaynaklanıyor olabilir. Özellikle böbrek fonksiyonlarının azalması, sıvı yükünün artması, damarlarda elastikiyet kaybı gibi nedenlerden dolayı kan basıncını tek ajan ile kontrol etmenin zorluğu nedeniyle ikinci ajan olarak sıklıkla tercih edilmesi KKB kullanımında artışa neden olmuş olabilir. BB kullanımı da KBH ve KBH zemininde ABH grubunda diğer gruplardan daha yüksek görülmektedir. Özellikle KBH zemininde ABH grubunda artan KVH öyküsü ile birlikte BB grubu ilaç kullanımının da artmış olduğu göze çarpmaktadır (75).

ABH grubunda kontrol grubundan, KBH zemininde ABH grubunda ise KBH grubundan daha yüksek sSHZ düzeyi saptanması, sSHZ'nin yarı ömrünün kısa olması ve majör eliminasyon yerinin böbrek proksimal tübül hücreleri olması nedeniyle akut GFH kaybından hızlı etkilendiğini göstermektedir.

ABH ile böbrek tübül hücrelerinin hasarlanması doğal bağışıklığın uyarılmasına neden olur. Salgılanan proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler ile adaptif immun sistem de sürece katılır (76). Yapılan hayvan deneyi çalışmalarında böbrek iskemi ve reperfüzyon hasarının inflamasyonu tetiklediği, böbrekte inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (77, 78). Baskın hücre grubu makrofajlar ve nötrofiller olarak belirtilmektedir. Bir hayvan deneyinde B lenfositlerin inhibe edilmesinin de ABH'da oluşan böbrek hasarını azalttığı gösterilmiştir (79). Bu da doğal bağışıklığın yanında kazanılmış bağışıklığın da ABH patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda ABH hastalarında sSHZ düzeyinin kontrol grubundan yüksek olması, ABH patogenezinde kazanılmış bağışıklığın da yer aldığını desteklemektedir. Bizim çalışmamız ABH hastalarında sSHZ düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İngiltere'de KBH tanılı, monoklonal gammopatisi olmayan 527 hastanın incelendiği bir çalışmada ise ortalama serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı 0,9, sSHZ için ortalama değer 39 mg/L bulunmuştu (4). Biz ise çalışmamızda bu değerleri sırasıyla 0,93 ve 62,9 mg/L olarak saptadık. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında GFH değerleri arasındaki farklılık göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızda KBH grubunda ortalama GFH değeri 43,69 ml/dk/1,73m² iken referans çalışmada 78,7 ml/dk/1,73m²'dir. sSHZ'nin GFH ile negatif korelasyon göstermesi bu farklılığın nedeni olabilir.

Hutchison ve arkadaşlarının diyalize girmeyen 848 KBH hastasında sSHZ ile mortalite ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada (1) ortalama serum serbest kappa HZ 27 mg/L, lambda HZ 28 mg/L, sSHZ 56 mg/L bulunmuştu. Bizim çalışmamızda ise bu değerler sırasıyla 29,7 mg/L, 33,2 mg/L, 62,9 mg/L şeklindeydi. Her iki çalışmada da ortalama GFH benzer düzeydeydi. Benzer GFH düzeylerinde de görülen bu farklılık sSHZ'nin yalnızca GFH ile değil, hastaların diğer özellikleri ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hutchison ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise (50), evre 1-5 KBH olup diyalize girmeyen 688 KBH hastasında sSHZ değerlendirilmiş ve ortalama serum serbest kappa HZ 43,8 mg/L, lambda HZ 38 mg/L, serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı 1,2 olarak bulunmuştu. Çalışma grubunun ortalama GFH düzeyi ise 29,4 ml/dk/1,73m² olarak saptanmıştı. Ayrıca bu çalışmada KBH evresinin artmasıyla sSHZ düzeyinin de arttığı gösterilmişti. Bizim çalışmamızda da GFH düşüklüğünün sSHZ düzey artışı için bağımsız bir risk faktörü saptanması bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Monoklonal gammopati tanısı olmadıkça serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranının referans aralık içinde olması beklenir. Kappa HZ monomer yapıda, 22,5 kD ağırlığındadır ve lambda HZ'den 2 kat daha fazla üretilir. Lambda HZ dimer yapıdadır, molekül ağırlığı 45 kD'dur ve eliminasyonu böbrekten kappa HZ'ye göre daha yavaş olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı sağlıklı kişilerde serum serbest kappa HZ düzeyi lambda HZ'den daha yüksektir ve HZ oranı için referans aralık 0,26-1,65 olarak belirlenmiştir. HZ'lerin yarı ömürleri ise 2-6 saattir (80) ve majör eliminasyonları böbrek proksimal tübül hücrelerinden olmaktadır. Böbrek fonksiyonları azaldığında sSHZ eliminasyonuna RES'in katkısı artar. RES'teki eliminasyon molekül ağırlığından bağımsız olduğundan serum kappa HZ düzeyi artmaya başlar. Referans aralık 0,37-3,17 aralığına kayar (3). Bizim çalışmamızda da böbrek hasarı saptanan hastalarda serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı kontrol grubundan daha yüksekti. Bu oran, ABH ve KBH zemininde ABH grubunda, KBH grubundan daha yüksek bulundu. Bu durum sSHZ yarı ömrünün kısa olması nedeniyle akut GFH kaybının sSHZ düzeyine erken yansıması ve ABH ve KBH zemininde ABH gruplarında GFH'nin KBH grubundan daha düşük olması ile açıklanabilir.

7.3. Böbrek Hasarı Saptanan Hastaların sSHZ Düzeylerine Göre Ayrıldığı Çeyrekliklere Göre Hasta Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Böbrek hasarı saptanan hastaları sSHZ düzeylerine göre çeyrekliklere ayırarak yaptığımız karşılaştırmalarda Ç2 ve Ç3 grubunun yaş ortalaması Ç1'den yüksekti ve Ç3 ve Ç4 gruplarında erkek hastalar daha fazlaydı.

Benzer izlem süresine sahip olan bu gruplarda Ç1'den Ç4'e gidildikçe böbrek fonksiyonları azalmaktaydı. Buna bağlı olarak Ç4 grubunda daha yüksek potasyum, fosfor, PTH düzeyleri ve daha düşük kalsiyum, albumin ve hemoglobin düzeyleri görülmekte, bu değişiklikler özellikle Ç3 grubundan itibaren gözlenmekteydi. Özellikle hemoglobin düşüşü ve PTH artışı Ç1'den Ç4'e doğru bir seyir göstermekteydi. Total kolesterol ve LDL düzeyi de GFH'nin en düşük olduğu Ç4 grubunda diğer gruplara göre daha düşük düzeydeydi. Bu durum KBH hastalarında karaciğerde lipid sentezinin azalması ile ilişkili olabilir (71). CRP düzeyi de Ç1'den Ç4'e doğru giderek artmaktaydı. Bu da Ç4 grubunda Ç1 ve Ç2'den daha fazla sayıda KBH zemininde ABH hastasının olması ve KBH hastalarında inflamasyonun artışından kaynaklanmış olabilir (68).

Ek hastalıklardan diyabet, hipertansiyon ve ASKH Ç1 grubuna göre diğer gruplarda daha yüksekti ancak Ç2, Ç3 ve Ç4 grupları arasında farklılık yoktu. Ç3 grubunda KOAH tanısına sahip hasta oranı diğer gruplardan daha yüksekti. Bu da sonuçlarımıza özellikle Ç1'e göre Ç3'te olmak için KOAH tanısının bağımsız bir risk faktörü olması olarak yansdı.

ACE-İ ve ARB kullanımı Ç4 grubunda hastaların böbrek fonksiyonlarındaki azalmayla ilişkili olarak en düşük düzeydeydi. Statin kullanımı Ç2 ve Ç3 gruplarında yoğunlaşmıştı. KKB kullanımı Ç1'e göre diğer tüm gruplarda daha yoğun izlenirken BB kullanımı açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi. KKB kullanımındaki bu farklılığın nedeni KBH hastalarında ACE-İ ve ARB'den sonra veya bu tedavilere ek olarak önerilen ilk tercih anti-hipertansif tedavinin KKB olmasıdır (75).

Ritchie ve arkadaşlarının evre 3-5 KBH olan 872 hastayı sSHZ düzeylerine göre çeyrekliklere ayırarak değerlendirdiği çalışmada (7) hastaların ortalama sSHZ düzeyi 68,9 mg/L, ortalama serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı ise 1,12 saptanmıştı. Bizim çalışmamızda ise bu değerler sırasıyla 66,5 mg/L ve 0,96 olarak bulundu. Aradaki bu farklılık çalışmaların GFH düzeylerinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. GFH düzeylerine bakıldığında bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama GFH düzeyi 40 ml/dk/1,73m² iken referans çalışmada 30 ml/dk/1,73m² olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranının da Ç1'den Ç4'e gidildikçe artmaktaydı. Bu oran Ritchie ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (7) ise Ç1'den Ç3'e doğru artmaktaydı ancak Ç4'te Ç2 ile benzer düzeydeydi. Bu çalışmada 10 yıllık prospektif izlemde mortalite %33 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise KBH grubunun mortalitesi %13 bulunmuştur. Mortalite arasındaki bu farklılık izlem süremizin daha kısa olması ile açıklanabilir.

Hastaların sSHZ'ye göre çeyrekliklere ayrılarak değerlendirildiği bu çalışmada (7) mortalite ve SDBH'ye ilerleme riskinin çalışmadaki ortalama sSHZ düzeyi olan 68,9 mg/L'nin üzerine çıktığında arttığı saptanmış. SDBH'ye ilerlemek; hastaya RRT başlanması, böbrek nakli yapılması veya GFH'nin 9 ml/dk/1,73m²'nin altına düşmesi olarak belirlenmiş. Bizim çalışmamızda da sSHZ düzeyi, ortalama değer olan 66,5 mg/L'nin üzerine çıktığında mortalite ve SDBH'ye ilerleme riski artmaktaydı. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da Ç2'den Ç4'e gidildikçe mortalite ve SDBH'ye ilerleme riski anlamlı olarak artmaktaydı.

Referans çalışmada mortalite ve SDBH'ye ilerleme riskinin arttığı sSHZ sınırı 68,9 mg/L; bizim çalışmamızda 66,5 mg/L olarak belirlendi. İngiltere'de yapılan bir çalışmada da mortalite riskinin sSHZ düzeyi 65 mg/L'nin üstüne çıktığında arttığı gösterilmiştir (4). Ancak tek başına sSHZ'nin mortalite ve SDBH'ye ilerlemeyi öngörmeye duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirdiğimizde en iyi kesme noktasını mortalite için 81,05 mg/L, SDBH için 74,9 mg/L olarak saptadık. sSHZ düzeyinin mortalite ve SDBH'ye ilerleme riskini artırdığı değer için henüz bir fikir birliği yoktur. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.4. sSHZ Artışına Etkisi Olan Faktörlerin Değerlendirilmesi

Ritchie ve arkadaşlarının evre 3-5 KBH hastasını değerlendirdiği çalışmada (7) sSHZ, GFH ile orta derecede negatif korelasyon; serum fosfor, PTH, üre ile zayıf pozitif ve kolesterol, albumin ve hemoglobin düzeyi ile zayıf negatif korelasyon göstermiş. Yaş ile korelasyon saptanmamış. Assi K. ve arkadaşlarının evre 3 KBH olan 1695 hastayı değerlendirdiği çalışmada (9) sSHZ'nin 43,3 mg/L'nin üzerinde olması ile ilişkili parametreler ileri yaş, erkek cinsiyet, idrar albumin/kreatinin oranının artması, GFH'nin, serum kolesterol düzeyinin, serum albumin düzeyinin ve hemoglobin düzeyinin azalması olarak belirlenmiş. Bizim çalışmamızda ise sSHZ düzey artışıyla ilişkili bağımsız risk faktörleri erkek cinsiyet ve hemoglobin, serum albumin ve GFH düzeyinin düşüklüğü olarak saptandı. PTH, SİPKO ve serum kolesterol düzeyleri ise hasta verilerinde eksiklikler olması nedeniyle bizim çalışmamızda analizlere dahil edilmedi. Çalışmamızda, diğer çalışmadan farklı olarak sSHZ düzey artışına yaşın etkisi saptanmadı. Cinsiyet ilişkisi çalışmalar arasında farklılık gösterirken GFH, albumin ve hemoglobin düşüklüğü bu 3 çalışmanın da ortak sonucudur. sSHZ'nin GFH ile negatif korelasyon göstermesi majör eliminasyon yerinin böbrek proksimal tübül hücreleri olmasından kaynaklanmaktadır. Hipoalbuminemi ile ilişkisi bu hasta grubundaki kronik inflamasyonun hem albüminin negatif akut faz yanıtını tetiklemesi hem de ortaya çıkan malnutrisyon ve protein katabolizmasının artışından kaynaklanıyor olabilir. İnflamasyonun bir diğer önemli etkisi ise hepsidin molekülü üzerinden demir metabolizmasını etkilemesi ve kronik hastalık anemisine yol açmasıdır. Ek olarak KBH hastalarında GFH düştükçe EPO düzeyi azalmakta, üremik toksinlerin de baskılayıcı etkisiyle eritropoez azalmaktadır. Tüm bunların etkisi ile böbrek hasarında anemi gelişir. Hasar ile oluşan kronik inflamasyonun bir göstergesi olan sSHZ ile de hemoglobin düşüklüğü bu nedenle korelasyon göstermektedir.

Bizim çalışmamızda KOAH tanısının yalnızca Ç1 grubuna göre Ç3'te yer almak için risk faktörü olarak saptanmasının nedeni KOAH tanılı hastaların Ç3 grubunda daha büyük oranda olması olabilir. Literatürde KOAH hastalarında sSHZ düzeyinin normal popülasyondan daha yüksek olduğu ve özellikle KOAH şiddetiyle korelasyon gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (55, 56). Ancak bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu verilerin geçerliliğinin değerlendirilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ABH tanısı ile sSHZ düzeyi arasında sadece Ç1'e göre Ç4'teki hastalar için anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak çeyreklikler arasındaki hasta dağılımına bakıldığında Ç4'te, Ç2 ve Ç3'e göre ABH tanılı hasta oranının daha az olduğu görülmektedir. ABH'da akut gelişen GFH kaybına ikincil olarak yarı ömrü kısa olan ve majör eliminasyonu böbrek proksimal tübül hücrelerinden olan sSHZ düzeyinin artışı beklenen bir durumdur. ABH ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalara bakıldığında ABH grubunda daha yüksek sSHZ düzeyi olduğu görülmektedir. Hastaların çeyreklikler içinde böbrek hasarı tipine göre dağılımı farklılık gösterdiğinden ABH tanısıyla ilgili klinik açıdan şüpheli olan bu sonuç elde edilmiştir. Çalışmamız ABH saptanan hastalarda sSHZ düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.5. Gruplar Arası Sağkalım Analizinin Değerlendirilmesi

Daha önce ABH hastalarında uzun dönem mortalitenin değerlendirildiği 6 çalışmada yaş, bazal böbrek fonksiyonları, KVO öyküsü, diyabet ve hipertansiyon tanısından bağımsız olarak mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir. ABH şiddetinin artışı da mortalite artışıyla ilişkilendirilmektedir. Yapılan bir meta-analizde ABH hastalarının taburculuk sonrası mortalite oranı %24,2 olarak saptanmıştır (10). Farklı çalışmalarda ABH hastalarında ABH şiddetine de bağlı olarak %25 ila %50'yi geçen mortalite oranlarından bahsedilmektedir (81, 82). Bu mortalite artışı kesin bir nedenselliğe oturtulamamıştır ancak ABH'nın KVO riskini artırdığı çalışmalarda doğrulanmıştır (14, 83).

ABH hastalarında uzun dönem mortalitenin değerlendirildiği 3 çalışmanın meta-analizinde ABH'nın tamamen iyileşmesi veya böbrekte kalıcı hasar bırakmasından bağımsız olarak uzun dönem mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (83). Bizim çalışmamızda ABH ve KBH grupları arasında mortalitenin benzer olması, ABH'da görülen bu mortalite artışını destekler niteliktedir.

Bizim çalışmamızda ABH grubunda genel mortalite %19,4 olarak saptandı. Tek değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon analizi ile değerlendirme sonuçlarında ABH'nın KBH'ya göre mortaliteyi 1,4 kat artırdığını ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık. Kaplan Meier sağkalım analizinde de ABH ve KBH hastalarının mortalite oranları benzerdi. Ancak KBH zemininde ABH gelişimi, KBH'ya göre mortaliteyi 3,1 kat artırmaktaydı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Tüm bu veriler ABH'da görülen mortalite artışını desteklemektedir. KBH zemininde ABH grubunda mevcut KBH'ya bağlı mortalite artışıyla birlikte üzerine eklenen ABH mortaliteyi daha da artırmaktadır. Ayrıca bu grupta KVK öyküsünün de diğer gruplardan daha fazla olması mortalitedeki bu artışa neden olmuş olabilir.

sSHZ düzeylerinin mortaliteye etkisine bakıldığında sSHZ 66,5 mg/L'nin üzerine çıktığında mortalitenin artmaya başladığını ve bu durumun sSHZ düzeyi ile orantılı olduğunu saptadık. Hastalar HZ oranlarına göre çeyrekliklere ayrılarak değerlendirildiğinde mortalite açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. sSHZ çeyreklikleri içinde böbrek hasarı tipinin mortaliteye etkisine bakıldığında ise Ç1 ve Ç2'de KBH zemininde ABH tanısı mortaliteyi artırırken Ç3 ve Ç4'te böbrek hasarı tipinin mortaliteye etkisi yoktu. Bu da sSHZ düzeyi arttıkça böbrek hasarı tipinin mortalite için belirleyiciliğinin azaldığını, sSHZ düzeyinin daha belirleyici olduğunu göstermektedir.

KBH hastalarında mortalite normal popülasyona göre artmıştır. Özellikle diyaliz hastalarında 5 yıllık sağkalım %40-50'ye düşmektedir (40). Ölümler en sık olarak KVK kaynaklıdır. KBH'da mortalite artışına neden olan birçok faktör vardır. Bunlar başlıca yaş, cinsiyet, ırk, aile öyküsü, anemi, KVK, hipoalbuminemi, CRP yüksekliği olarak sayılabilir. Bizim çalışmamızda da KBH hastalarında mortalite kontrol grubundan daha yüksekti. Ayrıca bu iki gruba bakıldığında diyabet, hipertansiyon, ASKH, kalp yetmezliği tanıları da kontrol grubundan daha yüksekti. Ek hastalıkların yoğunluğuyla KBH'da artan KVK riski birleştiğinde mortalite artışı kaçınılmaz sonuçtur.

7.6. Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda SDBH'ye İlerleyen ve İlerlemeyen Gruplardaki Hasta Özelliklerinin ve SDBH'ye İlerleme İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda SDBH'ye ilerleyen hastalarda ilerlemeyenlere göre yaş ortalaması daha küçük, erkek cinsiyet daha fazlaydı. SDBH'ye ilerleyen grubun daha genç olmasının nedeni KBH hastalarında mortalite ve KVO oranının yüksek olması nedeniyle SDBH'ye ilerleme gerçekleşmeden bu hastaların kaybedilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ileri yaşta daha çok diyabet ve hipertansiyon gibi nedenlerle KBH görülürken genç hastalarda glomerülonefritler daha ön plandadır. Glomerülonefritlerde akut GFH kaybı olabilmektedir ancak diyabet ve hipertansiyon ilişkili KBH'da GFH kaybı daha yavaştır ve yıllık 5 ml/dk/1,73 m^2 'nin altında olması beklenir. Bu nedenle daha genç hastalarda SDBH'ye ilerleme daha hızlı gerçekleşmiş olabilir. Ancak bizim çalışmamız retrospektif olduğundan hastaların böbrek hasarı etiyojisine ulaşamamıştır.

Beklendiği gibi böbrek fonksiyonları SDBH'ye ilerleyenlerde daha kötüydü. Buna ikincil olarak serum potasyum, fosfor, PTH ve SİPKO düzeyleri daha yüksek izlenirken kalsiyum, albumin, hemoglobin düzeyleri daha düşüktü. CRP düzeyi de bu grupta daha yüksek gözlemlendi. Ek hastalıkların dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Statin, ACE-İ ve ARB kullanımı SDBH'ye ilerlemeyen grupta daha fazlaydı. Böbrek fonksiyonlarının ACE-İ ve ARB kullanımına uygun olması ve böbrek koruyucu etkilerinden dolayı hem hipertansiyon tedavisinde hem proteinüriyi azaltmada ilk tercih tedavi olarak önerilmesi bu grupta daha yoğun kullanımı açıklayabilir (75). Çok değişkenli analiz sonuçlarına bakıldığında ACE-İ veya ARB kullanımının SDBH'ye ilerleme riskini azalttığı da görülmektedir. Buna karşılık böbrek fonksiyonlarının daha kötü olması SDBH'ye ilerleyen hastalarda KKB kullanımını artırmıştır.

SDBH'ye ilerleme için bağımsız risk faktörlerini genç yaş, kalsiyum, albumin ve hemoglobin düzeylerinin düşüklüğü, KOAH tanısının olması, ACE-İ veya ARB kullanmamak, KKB kullanmak ve sSHZ çeyrekliklerine göre Ç3 veya Ç4 grubunda olmak olarak saptadık. Ancak çalışmamızda tek değişkenli analizlerde SDBH'ye ilerleme ile ilişkili saptanan fosfor, CRP, PTH ve SİPKO düzeyi veri kaybı nedeniyle çok değişkenli analizlere dahil edilmedi. Ayrıca çalışmamızda çok değişkenli modellere GFH dahil edildiğinde SDBH'ye ilerleme durumunu belirlemede GFH düzeyinin 15 ml/dk/1,73m^2 'nin altına düşmesi de kriter olarak alındığından diğer etkenleri baskıladığı görüldü. Bu nedenle modele GFH modele dahil edilmedi.

Literatürde sSHZ düzeyi ile SDBH'ye ilerleme riskini değerlendiren 2 büyük çalışma mevcuttur. Bunlardan Haynes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sSHZ düzeyi SDBH için bir risk faktörüken GFH'ye göre düzeltme yapıldığında bu etkinin ortadan kalktığı saptanmış (6). Ritchie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sSHZ düzeyi çeyrekliklerinde Ç3 ve Ç4 grubundaki hastalarda sSHZ düzeyi SDBH için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmış (7).

SDBH'ye ilerleme için yaptığımız risk faktörü analizinde ABH ve KBH zemininde ABH tanısı olmasının SDBH'ye ilerleme riskini azaltıcı bir faktör olduğunu saptadık. Bu iki grup hastada ABH sırasında ölçülen sSHZ düzeyleri değerlendirildiğinden ve ABH tablosu geriledikten sonra sSHZ ve GFH düzeylerinin kontrolleri yapılmadığından hastaların sSHZ düzeyleri SDBH riskini azaltıcı faktör olarak saptandığını düşünmekteyiz. Çünkü bu hasta grubunda hastaların stabil durumdaki böbrek fonksiyonları değil akut bozulmanın etkisi değerlendirilmiştir. Stabil durumda böbrek fonksiyonları mevcut duruma göre daha iyi bir düzeye gelmiştir.

SDBH'ye ilerleme durumuna böbrek hasarı tipinin etkisini değerlendirdiğimizde böbrek hasarı saptanan tüm gruplarda SDBH'ye ilerleme riskinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak böbrek hasarı olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ABH sonrasında KBH veya SDBH'ye ilerleme riskinin arttığı bilinmektedir (10). Ishani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SDBH'ye ilerleme riski ABH için 13 kat, KBH için 8 kat, KBH zemininde ABH için ise 41 kat olarak saptanmıştır (84). Çalışmamızın geriye dönük bir araştırma olması, hastaların izlem süresinde veri kaybının olması nedeniyle böbrek fonksiyonlarının takibinin yeterli yapılamaması, hastaların izlem süresindeki farklılıklar nedeniyle değerlendirmemizde yetersizlikler söz konusudur. Bu nedenle böbrek hasarı saptanan gruplar arasında yeterli değerlendirme yapılamamıştır.

SDBH'ye ilerleyen ve ilerlemeyen gruplara bakıldığında sSHZ, serum serbest kappa HZ/lambda HZ oranı ve HZ oranı SDBH'ye ilerleyen grupta daha yüksek saptandı.

7.7. Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda Mortalite İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

İngiltere’de yapılan 527 KBH hastasının incelendiği bir çalışmada (4) mortalite için GFH’nin 30 ml/dk/1,73m²’nin altında olması, serum albumin düzeyinin 3,3 g/L’nin altında olması, sSHZ düzeyinin 65 mg/L’nin üzerinde olması, 75 yaşı üstünde olmak bağımsız prediktör olarak bulunmuş. CRP’nin mortalite üzerine etkisi saptanmamış.

Hutchison ve arkadaşlarının diyalize girmeyen 848 KBH hastasında sSHZ ile mortalite ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada (1) mortalite oranı %20 bulunmuş. Bu çalışmada logaritmik olarak sSHZ’de logaritmik olarak 1 ünite artışın mortalite riskini 3 kat artırdığı gösterilmiş. Mortalite için bağımsız risk faktörleri ise yaş, etnik köken, KVO öyküsü, hsCRP (high sensitive CRP) olarak belirlenmiş. En yüksek tehlike oranı ise sSHZ düzeyinde saptanmış. GFH’nin mortalite üzerine etkisi bu çalışmada gösterilememiş.

Assi K. ve arkadaşlarının 1695 evre 3 KBH hastasında sSHZ düzeyi ile mortalite ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada çok değişkenli analizlerde mortalite için bağımsız risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, KVO öyküsü, GFH düşüklüğü, hsCRP ve sSHZ olarak saptanmış (9).

Ritchie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (7) mortalite ve SDBH’ye ilerleme ile ilişkili bağımsız parametreler; 65 yaşından büyük olmak, sistolik kan basıncının 130 mmHg’nin üzerinde olması, GFH’nin 30 ml/dk/1,73m²’nin altında olması, PTH düzeyinin 65 pg/ml’nin üzerinde olması, total kolesterol düzeyinin 193 mg/dl’nin altında olması, hemoglobin düzeyinin 13 g/dl’nin altında olması ve sSHZ’nin 68,9 mg/L’nin üstünde olması olarak bulunmuş.

Bu 4 büyük çalışmada yaş ve sSHZ’nin KBH hastalarında mortalite için bağımsız risk faktörü olmasını biz de bu çalışmamızda gösterdik. Bizim çalışmamızın diğerlerinden önemli bir farkı ABH ve KBH zemininde ABH tanılı hastaların da çalışmamıza dahil edilmesi idi. GFH’nin mortalite için risk faktörü olarak sonuçlanmaması bu nedenle olabilir. Bizim çalışmamızda cinsiyetin mortalite üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı. Albuminin negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle CRP ile negatif korelasyon göstereceğinden ve hastaların CRP sonuçlarında veri kaybı olmasından dolayı modele bu iki sonuç arasından sadece albumin dahil edildi. Ayrıca PTH, SİPKO ve kolesterol düzeyleri de veri kaybı nedeniyle

analizlere dahil edilmedi. Bizim sonuçlarımızda mortalite için bağımsız risk faktörleri ileri yaş, serum albumin ve hemoglobin düzeyinin düşüklüğü, ASKH veya KOAH tanısının olması, statin grubu ilaç kullanmamak ve sSHZ düzeyinin yüksekliği olarak saptandı.

Anemi ile mortalite ilişkisi bizim çalışmamızda da daha önce birçok çalışmada da gösterilmiş ve 124 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde bu sonuç doğrulanmıştır. Ancak henüz anemi ile mortalite ilişkisine nedensellik içeren kesin bir açıklama getirilememiştir. En çok üzerinde durulan mekanizma kardiyak etkileri üzerinden mortalite üzerine etkisidir. Kronik anemi kardiyak debide artış ve sistemik vasküler dirençte azalma ile ilişkilidir. Kan basıncında azalmayla birlikte RAAS devreye girer. Su ve tuz tutulumunun artmasıyla kalbin iş yükü artar. Bu da sol ventrikül hipertrofisini ve bununla ilişkili olarak da KVO ve mortalite riskini artırır (85).

KBH hastalarında hem mevcut kronik inflamasyona negatif akut faz yanıtı olarak hem de gelişen malnutrisyon ve protein katabolizmasında artış nedeniyle serum albumin düzeyinde azalma gözlenir. Albumin düzeyinin düşmesi yapılan birçok çalışma mortalite için risk faktörü olarak saptanmıştır (86).

KDIGO kılavuzunda 50 yaş üstü diyalize girmeyen tüm KBH hastalarına statin tedavisi verilmesi önerilmektedir. Ancak KBH'da KVH riski LDL ile korelasyon göstermediğinden bu hastalarda tedavi hedefi olarak LDL kullanılması önerilmez (18). Ancak KBH'da statin kullanımı ile mortalite ilişkisi hala tartışmalıdır. SHARP (The Study of Heart and Renal Protection) çalışmasında statin+ezetimib verilen ve plasebo verilen KBH hastalarının karşılaştırmasında tüm nedenlere bağlı mortalite gruplar arasında benzer izlenmiştir. Ancak KVO riski tedavi alan grupta belirgin olarak daha düşük saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda ise statin kullanımı mortalite riskini azaltıcı etkiye sahipti. Hastalarımızın çoğunluğunu evre 1-3 KBH hastalarının oluşturması ve ortalama yaşın 64 olması bizim çalışmamızda statin tedavisinin mortalite üzerine koruyucu etkisini açıklayabilir.

7.8. KBH Saptanan Hastalarda İnflamasyonun Mortalite ve Hastalık Progresyonuna Etkileri

KBH'da birçok durum kronik inflamasyona neden olmaktadır. Bunlar proinflamatuvar sitokin üretiminde artış, oksidatif stres, asidoz, kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlar ve barsak mikrobiyotası olarak sayılabilir (68). Böbrek hasarı saptanan hastalarda başta TNF-a (tumor

necrosis factor alfa) olmak üzere inflamatuvar sitokin düzeyleri sağlıklı kişilerden daha yüksek düzeyde saptanmıştır ve KBH evresi arttıkça inflamasyon şiddetinin de arttığı gösterilmiştir (88).

KBH patogeneğinde inflamasyonun yer aldığı birçok çalışma tarafından desteklenmektedir. Bu inflamatuvar durumun KBH'nın ilerlemesine de neden olduğu bilinmektedir ancak etki mekanizması henüz tam olarak netleştirilememiştir. En çok üzerinde durulan mekanizma ise böbrekte başlayan hasarın doğal bağışıklığı uyarması ile NF-kB yolağının ve NLRP-3 (NOD like receptor protein 3) adı verilen inflamasyonun aktifleşmesi ile glomerüler basıncın artması ve renal fibrozis gelişmesidir (89).

Sistemik veya intrarenal inflamasyon böbrekte mikrovasküler yanıtı bozar ve tübüler toksinlerin artışına ve nefronların hasarlanmasına neden olur. Oluşan üremik toksinler endotel hücrelerini aktive eder (90), endotelde adhezyon moleküllerinin üretiminde artış başlar. İnflamatuvar sitokinlerin de artmasıyla böbrek nötrofil, monosit, makrofaj, T ve B lenfositler ve dendritik hücreler ile infiltre olur. Salınan proinflamatuvar sitokinlerle anjiogenez ve fibrojenik faktörler uyarılır. Fibrojenik sinyal fibroblastları aktive etmenin yanı sıra epitel hücreleri uyarak mezenkimal hücrelere dönüşmesine neden olur (68). Kazanılmış bağışıklık sisteminin de aktivasyonu ile düzeyi artan HZ'lerin nötrofil apoptozunu engelleyici özelliği ve nötrofil fonksiyonlarını bozması da inflamasyonun artışına katkıda bulunur (91). HZ'ler ayrıca renal ve miyokardiyal fibrozisi aktive eden ve ateroskleroza hızlandıran hücreler olan mast hücreleri de aktive ederek böbrek hasarını hızlandırır (92). Tüm bu etkilerin sonucunda fibrozis, nefron kaybı ve böbrek fonksiyonlarında azalma meydana gelir.

Fibrozis gelişiminde en önemli moleküllerden biri TGF-beta'dır (transforming growth factor beta). İnflamatuvar yanıtı tetiklemesinin yanı sıra TGF-beta aracılığıyla fibrotik yolları aktive eder. RAAS inhibitörlerin böbrek koruyucu etkileri, özellikle TGF-beta sentezini azaltıcı etki üzerinden olmaktadır (93). Ayrıca ACE-İ ve ARB grubu ilaçlarla yapılan bazı çalışmalarda serumda inflamatuvar sitokin düzeylerinin bu ilaçlar ile azaltıldığı gösterilmiştir (94, 95). Bizim çalışmamızda da ACE-İ veya ARB kullanımı SDBH'ye ilerleme riskinin azalmasıyla ilişkilidir.

İnflamasyonun KBH progresyonuna neden olmasıyla ilgili güçlü kanıtlar bulunurken mortalite üzerine etkisi için henüz nedensellik içeren bir mekanizma gösterilememiştir. Hem

KBH hastalarında hem de genel popülasyonda yapılan çalışmalarda inflamasyonun bir göstergesi olan sSHZ'nin mortalite için bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir (96). Hastaların prognozunu öngörmeye, mortalite ve SDBH'ye ilerleme açısından risk sınıflamasında sSHZ'lerin kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ancak bunun için sSHZ ile oluşan olumsuz sonuçlar arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konması ve biyobelirteç olarak faydasının incelenmesi gerekmektedir.

7.9. Böbrek Hasarı Saptanan Hastalarda HZ Parametrelerinin Mortalite ve SDBH'ye İlerlemeyi Öngörmeye Duyarlılık ve Özgüllüklerinin Değerlendirilmesi

Böbrek hasarı saptanan hastaları sSHZ düzeyine göre çeyrekliklere ayırarak yaptığımız analizlerde mortalitenin sSHZ için ortanca değer olan 66,5 mg/L'nin üzerine çıktığında arttığını saptadık. Ç3 için mortalite riski Ç1'e göre 2,5 kat, Ç4'te ise 4,9 kat artmaktaydı. Bu hastaları ek olarak HZ oranlarına göre çeyrekliklere ayırıp mortalite açısından değerlendirdiğimizde hasta grupları arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptamadık. Mortaliteyi öngörmeye HZ parametrelerinin duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirdiğimizde sSHZ düzeyinin duyarlılığını %72,7 özgüllüğünü %65,1; HZ oranının duyarlılığını %39,4, özgüllüğünü %69,7 saptadık. Bu sonuçlar ışığında böbrek hasarı saptanan hastalarda HZ oranının mortaliteyi öngörmeye kullanılması uygun olmayacaktır. sSHZ düzeyi HZ oranına göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte klinik kullanım için yeterli prediksyona ulaşamamıştır. Mortalite birçok parametreden etkilediği için sSHZ'nin gücünün düşük saptanması olasıdır.

sSHZ düzeyi 66,5 mg/L'nin üzerine çıktığında SDBH'ye ilerleme riski de artmaktaydı. Ç1'e göre Ç3 için SDBH'ye ilerleme riski 14,3 kat, Ç4 için 43 kat artmaktaydı. HZ parametrelerinin SDBH'ye ilerlemeyi öngörmeye duyarlılık ve özgüllüklerine baktığımızda sSHZ düzeyi için duyarlılık %91,2'ye çıkarken özgüllük %68,3'e çıkmaktaydı. HZ oranının ise duyarlılığı %22,9, özgüllüğü %87,2 idi. HZ metabolizmasının asıl olarak böbreklerden olması ve bu nedenle böbrekte inflamasyonu artırması, tübüllerde çökerek hasarı artırması bu hastalarda SDBH için prediksyonun mortaliteye göre daha kuvvetli olmasına neden olmuştur. HZ oranının ise %22,9 duyarlılık ile SDBH'yi öngörmeye klinik kullanımı uygun değildir.

7.10. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak geriye dönük bir çalışma olması, hastaların izlemlerinde veri kaybının olması, izlem süresinin kısa olması, böbrek hasarı etiyolojisine ulaşılamaması sayılabilir. ABH hastalarında GFH tahmininde kullanılan formülasyon kullanımı ABH tanısı için uygun bir yöntem değildi. Mortalite açısından hastaların ölüm nedenlerine ulaşılamaması çalışmamızın eksik bir yönü olup Covid-19 pandemisi mortalite oranlarını etkilemiş olabilir. HZ düzeyleri için ise 24 saatlik idrarda HZ düzeyi değerlendirilmemiş olması böbrek hasarının progresyonu ile ilgili yorumlamayı güçleştirmektedir. Ayrıca hastalara ait tek bir sSHZ düzeyinin olması, doğrusal bir HZ düzeyi izlemi olmaması çalışmamızın diğer bir önemli kısıtlılığıdır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmamızda sSHZ düzeyinin mortalite ve SDBH'ye ilerleme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdik. Ancak hem mortalite ve SDBH'ye ilerleme hem de sSHZ düzeyi çoklu etkenlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiğinden tek başına risk belirlemede kullanılması uygun olmayacaktır. KBH'da mortalite ve SDBH'ye ilerleme için geleneksel risk faktörlerine sSHZ'nin de içinde bulunduğu yeni risk faktörleri eklenmektedir. Bu konuda yeni risk modelleri oluşturabilmek adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamız ABH hastalarında sSHZ düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ABH hastalarında da inflamatuvar yanıtın tetiklendiği, inflamasyonun baskılanmasıyla böbrekte oluşan hasarın azaltılabileceği gösterilmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKÇA

1. Hutchison CA, Burmeister A, Harding SJ, Basnayake K, Church H, Jesky MD, et al. Serum polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict mortality in people with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(5):615-22.
2. Desjardins L, Liabeuf S, Lenglet A, Lemke HD, Vanholder R, Choukroun G, et al. Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2013;5(11):2058-73.
3. Esparvarinha M, Nickho H, Mohammadi H, Aghebati-Maleki L, Abdolizadeh J, Majidi J. The role of free kappa and lambda light chains in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Biomed Pharmacother.* 2017;91:632-44.
4. Anandram S, Assi LK, Lovatt T, Parkes J, Taylor J, Macwhannell A, et al. Elevated, combined serum free light chain levels and increased mortality: a 5-year follow-up, UK study. *J Clin Pathol.* 2012;65(11):1036-42.
5. Gulli F, Napodano C, Marino M, Ciasca G, Pocino K, Basile V, et al. Serum immunoglobulin free light chain levels in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol.* 2020;199(2):163-71.
6. Haynes R, Hutchison CA, Emberson J, Dasgupta T, Wheeler DC, Townsend JN, et al. Serum free light chains and the risk of ESRD and death in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(12):2829-37.
7. Ritchie J, Assi LK, Burmeister A, Hoefield R, Cockwell P, Kalra PA. Association of Serum Ig Free Light Chains with Mortality and ESRD among Patients with Nondialysis-Dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):740-9.
8. Thilo F, Caspari C, Scholze A, Tepel M. Higher serum levels of free k plus lambda immunoglobulin light chains ameliorate survival of hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(5):344-9.
9. Assi LK, McIntyre N, Fraser S, Harris S, Hutchison CA, McIntyre CW, et al. The Association between Polyclonal Combined Serum Free Light Chain Concentration and Mortality in Individuals with Early Chronic Kidney Disease. *PLoS One.* 2015;10(7):e0129980.
10. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international.* 2012;81(5):442-8.
11. Wu VC, Wu PC, Wu CH, Huang TM, Chang CH, Tsai PR, et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *Journal of the American Heart Association.* 2014;3(4):e000933.
12. Wu V-C, Wu C-H, Huang T-M, Wang C-Y, Lai C-F, Shiao C-C, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2014;25(3):595-605.

13. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ open*. 2015;5(1).
14. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, et al. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(1):377-87.
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Off J Int Soc Nephrol*. 2012.
16. Goldman-Cecil Medicine International Edition. 26 ed. GOLDMAN L, SCHAFER AI, editors 2019.
17. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):136-48.
18. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Off J Int Soc Nephrol*. 2013.
19. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):1862-71.
20. Türkiye böbrek hastalıkları önleme ve kontrol programı (2014 2017). 2014.
21. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Primary Care*. 2020;47(4):585-95.
22. Jameson JL, Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20 ed 2018.
23. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
24. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, Santoro D, Aucella F, Garofano L, et al. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. *J Nephrol*. 2019;32(6):989-1001.
25. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):423-35.
26. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Off J Int Soc Nephrol*. 2017.
27. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913-21.
28. Paloiian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2014.
29. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(7):1453-64.

30. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(2):520-8.
31. Smogorzewski M, Massry SG. Defects in B-cell function and metabolism in uremia: role of parathyroid hormone. *Kidney International*. 2001;59:S186-S9.
32. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney international*. 1996;50(4):1321-6.
33. Raine AE, Bedford L, Simpson AW, Ashley CC, Brown R, Woodhead JS, et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1993;43(3):700-5.
34. Agarwal R. Mechanisms and mediators of hypertension induced by erythropoietin and related molecules. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1690-8.
35. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120-31.
36. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):29-40.
37. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-24.
38. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *Jama*. 2009;302(16):1782-9.
39. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2011;305(15):1545-52.
40. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *Bmj*. 2013;346.
41. van de Luijngaarden MW, Jager KJ, Segelmark M, Pascual J, Collart F, Hemke AC, et al. Trends in dialysis modality choice and related patient survival in the ERA-EDTA Registry over a 20-year period. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(1):120-8.
42. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-52.
43. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;238:151-8.

44. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77(6):550-6.
45. Brebner JA, Stockley RA. Polyclonal free light chains: a biomarker of inflammatory disease or treatment target? *F1000 Med Rep.* 2013;5:4.
46. Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2003;284(6):F1245-F54.
47. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE, Kapasi A, Singhal PC, Batuman V. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2002;62(6):1977-88.
48. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Colby CL, et al. Use of nonclonal serum immunoglobulin free light chains to predict overall survival in the general population. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(6):517-23.
49. Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
50. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1684-90.
51. Streja D, Cressey P, Rabkin SW. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2003;17(3):120-7.
52. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke.* 1996;27(11):2033-9.
53. GOLD: Pocket Guide To Copd Diagnosis, Management, And Prevention A Guide For Health Care Professionals 2020 Edition. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease 2020.
54. Cohen G, Rudnicki M, Deicher R, Hörl W. Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leucocyte apoptosis. *European journal of clinical investigation.* 2003;33(8):669-76.
55. Braber S, Thio M, Blokhuis BR, Henricks PA, Koelink PJ, Groot Kormelink T, et al. An association between neutrophils and immunoglobulin free light chains in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(8):817-24.
56. Hampson JA, Stockley RA, Turner AM. Free light chains: potential biomarker and predictor of mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency and usual COPD. *Respir Res.* 2016;17:34.
57. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020.

58. Redegeld FA, van der Heijden MW, Kool M, Heijdra BM, Garssen J, Kraneveld AD, et al. Immunoglobulin-free light chains elicit immediate hypersensitivity-like responses. *Nat Med.* 2002;8(7):694-701.
59. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(9):435.
60. Jackson CE, Haig C, Welsh P, Dalzell JR, Tsorlalis IK, McConnachie A, et al. Combined Free Light Chains Are Novel Predictors of Prognosis in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(8):618-25.
61. Shantsila E, Wrigley B, Lip GY. Free light chains in patients with acute heart failure secondary to atherosclerotic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1243-8.
62. Matsumori A, Shimada T, Nakatani E, Shimada M, Tracy S, Chapman NM, et al. Immunoglobulin free light chains as an inflammatory biomarker of heart failure with myocarditis. *Clin Immunol.* 2020;217:108455.
63. Basile U, La Rosa G, Napodano C, Pocino K, Cappannoli L, Gulli F, et al. Free light chains a novel biomarker of cardiovascular disease. A pilot study. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2019;23(6):2563-9.
64. Ma J, Jiang D, Gong X, Shao W, Zhu Z, Xu W, et al. Free immunoglobulin light chain (FLC) promotes murine colitis and colitis-associated colon carcinogenesis by activating the inflammasome. *Sci Rep.* 2017;7(1):5165.
65. Rijnierse A, Redegeld FA, Blokhuis BR, Van der Heijden MW, Te Velde AA, Pronk I, et al. Ig-free light chains play a crucial role in murine mast cell-dependent colitis and are associated with human inflammatory bowel diseases. *J Immunol.* 2010;185(1):653-9.
66. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine.* 1999;130(6):461-70.
67. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine.* 2009;150(9):604-12.
68. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Albulescu L, Necula LG, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res.* 2018;2018:2180373.
69. Ishigami J, Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2018;23(4):437-47.
70. Chang-Panesso M. Acute kidney injury and aging. *Pediatr Nephrol.* 2021.
71. Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodialysis International.* 2006;10(1):1-7.

72. Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Mattana J. Cholesterol Metabolism in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(6):1071-82.
73. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *Jama.* 2004;291(4):451-9.
74. Chawla V, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Sarnak MJ, et al. Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;5(9):1582-7.
75. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-57.
76. Sato Y, Yanagita M. Immune cells and inflammation in AKI to CKD progression. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(6):F1501-F12.
77. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1549-58.
78. Black LM, Lever JM, Traylor AM, Chen B, Yang Z, Esman SK, et al. Divergent effects of AKI to CKD models on inflammation and fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(4):F1107-F18.
79. Lobo PI, Okusa MD. Role of Natural IgM and IgM Induced Bregs in Preventing Ischemia Induced Innate Inflammation and Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2019;143(3):166-9.
80. Waldmann T, Strober W, Mogielnicki RP. The renal handling of low molecular weight proteins. II. Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome, or uremia. *The Journal of clinical investigation.* 1972;51 8:2162-74.
81. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482-93.
82. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study. *JAMA.* 2005;294(7):813-8.
83. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):961-73.
84. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):223-8.
85. Palaka E, Grandy S, van Haalen H, McEwan P, Darlington O. The Impact of CKD Anaemia on Patients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes-A Systematic Literature Review. *Int J Nephrol.* 2020;2020:7692376.

86. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(2):766-72.
87. Baigent C, Landry M. Study of heart and renal protection (SHARP). *Kidney international.* 2003;63:S207-S10.
88. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):1938-46.
89. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM, Zatz R, Camara NOS. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Front Pharmacol.* 2019;10:1192.
90. Serradell M, Diaz-Ricart M, Cases A, Petriz J, Ordinas A, Escolar G. Uraemic medium accelerates proliferation but does not induce apoptosis of endothelial cells in culture. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(6):1079-85.
91. Cohen G, Horl WH. Free immunoglobulin light chains as a risk factor in renal and extrarenal complications. *Semin Dial.* 2009;22(4):369-72.
92. Holdsworth SR, Summers SA. Role of mast cells in progressive renal diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(12):2254-61.
93. Griffin KA, Bidani AK. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):1054-65.
94. Touyz RM, Savoia C, He Y, Endemann D, Pu Q, Ko EA, et al. Increased inflammatory biomarkers in hypertensive type 2 diabetic patients: improvement after angiotensin II type 1 receptor blockade. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2007;1(3):189-99.
95. Stenvinkel P, Andersson P, Wang T, Lindholm B, Bergström J, Palmblad J, et al. Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor- α production in advanced chronic renal failure? *Journal of internal medicine.* 1999;246(5):503-7.
96. Fraser SDS, Fenton A, Harris S, Shardlow A, Liabeuf S, Massy ZA, et al. The Association of Serum Free Light Chains With Mortality and Progression to End-Stage Renal Disease in Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1671-81.